

**Univerzita Karlova v Praze**

**1. lékařská fakulta**

Studijní program: Doktorské studium biomedicíny 1. LF UK

Studijní obor: Fyziologie a patofyziologie člověka



MUDr. Karel Kopřiva

**Vliv složení aterosklerotických plátů na rozvoj akutního  
koronárního syndromu**

**Impact of atherosclerotic plaque composition on the  
development of acute coronary syndrome**

Disertační práce

Školitel: doc. MUDr. Tomáš Kovárník, Ph.D.

Praha, 2024

## **Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 12. 02. 2024

MUDr. Karel Kopřiva

## **Poděkování:**

Na tomto místě bych rád poděkoval svému školiteli doc. MUDr. Tomáši Kovárníkovi za příkladné vedení, neustálou ochotu a připravenost ke konzultaci.

Dále bych rád poděkoval doc. MUDr. Martinu Matesovi za podporu a velkou pomoc při provádění studie.

Touto cestou bych chtěl také poděkovat prof. MUDr. Petru Neužilovi za vytvoření prostředí, které podporuje výzkumnou činnost.

Velmi rád bych také poděkoval prof. MUDr. Lukáši Lambertovi a MUDr. Janu Hrdličkovi za pomoc a odbornou spolupráci v oblasti radiodiagnostiky.

Velký dík za podporu a trpělivost patří mé rodině, především manželce Lence a dcerám Anežce a Terezce.

## Identifikační záznam:

KOPŘIVA, Karel. *Vliv složení aterosklerotických plátů na rozvoj akutního koronárního syndromu. [Impact of atherosclerotic plaque composition on the development of acute coronary syndrome]*. Praha, 2024. 73 stran, 2 přílohy. Disertační práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta. Školitel doc. MUDr. Tomáš Kovárník, Ph.D.



## SOUHRN

Nejčastějším morfologickým substrátem pro vznik akutního koronárního syndromu je fibroaterom s tenkou fibrózní čepičkou a vysokým obsahem lipidů. Pro detekci lipidů *in vivo* byla validována invazivní zobrazovací metoda na principu spektroskopie – near infrared spectroscopy (NIRS), která je však v běžné klinické praxi omezeně dostupná. Optická koherentní tomografie (OCT) je naopak běžně dostupná metoda, a to zejména při vedení koronárních intervencí.

V naší studii jsme u pacientů s akutním koronárním syndromem vyšetřili jednu koronární lézi pomocí OCT i NIRS. Na základě OCT jsme provedli detailní morfologickou analýzu s využitím poloautomatizovaného softwaru. Pomocí NIRS jsme určili obsah lipidů v každé lézi. V první části studie jsme pomocí neinvazivní CT koronarografie zjišťovali progresi aterosklerotických plátů v odstupu mezi prvním a druhým rokem od vstupního vyšetření a pokusili jsme se prokázat, že morfologické charakteristiky a lipidový obsah plátů jsou rizikovými faktory jejich progresu. V druhé části studie jsme posuzovali schopnost podrobné morfologické analýzy na základě OCT identifikovat lipidový obsah plátů s použitím NIRS jako referenční metody.

Při hodnocení vztahu mezi morfologickými parametry dle OCT a progresí objemu plátů jsme nepozorovali žádnou významnou lineární korelaci. Zajímavým nálezem byla negativní korelace tělesné výšky pacienta s nárůstem kalcifikované složky plátu. V analýze lipidového obsahu plátů morfologické parametry silně korelovaly s lipidovým obsahem podle NIRS. Nejsilnějšími prediktory ve vztahu ke klinicky relevantní prahové hodnotě lipidů byly maximální ( $p=0,002$ ) a střední ( $p=0,002$ ) úhel lipidového jádra a celková plocha fibroateromu ( $p=0,012$ ).

Naše výsledky ukazují, že podrobnou morfologickou analýzu koronárních plátů lze spolehlivě využít k detekci lipidového obsahu.

**Klíčová slova:** ateroskleróza, near infrared spectroscopy, optická koherentní tomografie

## SUMMARY

The most common morphological substrate for acute coronary syndrome is fibroatheroma with a thin fibrous cap and high lipid content. An invasive spectroscopy-based imaging method - near infrared spectroscopy (NIRS) - has been validated for *in vivo* lipid detection, but has limited availability in routine clinical practice. Optical coherence tomography (OCT), on the other hand, is a commonly available method, especially in the guidance of coronary interventions.

In our study, we examined a single coronary lesion in patients with acute coronary syndrome using both OCT and NIRS. Based on OCT, we performed a detailed morphological analysis using semi-automated software. Using NIRS, we determined the lipid content of each lesion. In the first part of the study, we used noninvasive CT coronary angiography to detect the progression of atherosclerotic plaques between the first and second year after the initial examination and attempted to demonstrate that morphological features and lipid content of plaques were risk factors for plaque progression. In the second part of the study, we assessed the ability of detailed morphological analysis based on OCT to identify the lipid content of plaques when using NIRS as a reference method.

We did not observe any significant linear correlation between morphological parameters and plaque volume progression. An interesting finding was the negative correlation of the patient's body height with the increase in the calcified component of the plaque. In the analysis of plaque lipid content, morphological parameters were strongly correlated with lipid content by NIRS. Maximum ( $p=0.002$ ) and mean ( $p=0.002$ ) lipid arc and total fibroatheroma area ( $p=0.012$ ) were the strongest predictors in relation to clinically relevant lipid threshold.

Our results show that detailed morphological analysis of coronary plaques can be reliably used to detect lipid content.

**Keywords:** atherosclerosis, near infrared spectroscopy, optical coherence tomography

# Obsah

<b>1</b>	<b>ÚVOD.....</b>	<b>9</b>
1.1	<i>Koronární ateroskleróza a akutní koronární syndrom .....</i>	9
1.2	<i>Vývoj aterosklerotického koronárního plátu.....</i>	10
1.3	<i>Význam lipidů v procesu aterogeneze .....</i>	12
1.4	<i>Klasifikace aterosklerotických lézí.....</i>	13
1.5	<i>Morfologické charakteristiky aterosklerotických plátů .....</i>	15
1.6	<i>Koncept vulnerabilního plátu.....</i>	16
1.7	<i>Zobrazení koronárních plátů.....</i>	17
1.7.1	<i>Angiografie .....</i>	17
1.7.2	<i>Intravaskulární ultrazvuk.....</i>	18
1.7.3	<i>Optická koherentní tomografie .....</i>	20
1.7.4	<i>Spektroskopie.....</i>	22
1.7.5	<i>Výpočetní tomografie.....</i>	24
1.8	<i>Progrese koronární aterosklerózy.....</i>	26
1.9	<i>Hodnocení obsahu lipidů v aterosklerotických plátech.....</i>	31
<b>2</b>	<b>HYPOTÉZY A CÍLE VĚDECKÉ PRÁCE .....</b>	<b>33</b>
2.1	<i>Hypotézy .....</i>	33
2.2	<i>Cíle vědecké práce .....</i>	33
<b>3</b>	<b>METODIKA .....</b>	<b>34</b>
3.1	<i>Studijní soubor.....</i>	34
3.2	<i>Intrakoronární zobrazení .....</i>	34
3.3	<i>CT koronarografie.....</i>	37

3.4	<i>Vyhodnocení OCT</i> .....	38
3.5	<i>Vyhodnocení NIRS</i> .....	40
3.6	<i>Statistická analýza</i> .....	41
<b>4</b>	<b>VÝSLEDKY</b> .....	<b>42</b>
4.1	<i>Soubor pacientů</i> .....	42
4.2	<i>Predikce progresu plátů na základě morfologických charakteristik a lipidového obsahu</i> .....	44
4.3	<i>Hodnocení lipidového obsahu na základě morfologické analýzy</i> .....	48
4.3.1	<i>Pacienti s negativními nálezy</i> .....	50
<b>5</b>	<b>DISKUZE</b> .....	<b>53</b>
5.1	<i>Predikce progresu aterosklerotických plátů</i> .....	53
5.2	<i>Vztah morfologických parametrů a lipidového obsahu plátů</i> .....	57
<b>6</b>	<b>ZÁVĚRY</b> .....	<b>59</b>
6.1	<i>Souhrn originálních výsledků práce</i> .....	60
<b>7</b>	<b>POUŽITÁ LITERATURA</b> .....	<b>61</b>
<b>8</b>	<b>SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK</b> .....	<b>70</b>
<b>9</b>	<b>SEZNAM PUBLIKACÍ</b> .....	<b>71</b>

# 1 ÚVOD

## 1.1 Koronární ateroskleróza a akutní koronární syndrom

Ischemická choroba srdeční je nejčastější příčinou úmrtí a nemocnosti v rozvinutých zemích. V naprosté většině případů je patologickým podkladem pro ischemii myokardu koronární ateroskleróza. Z klinického hlediska jsou nejzávažnější akutní manifestace koronární aterosklerózy, mezi které patří náhlá srdeční smrt a akutní koronární syndrom (AKS), tedy akutní infarkt myokardu (s elevacemi ST úseků, STEMI, nebo bez elevací ST úseků, NSTEMI-AKS) a nestabilní angina pectoris.

Ateroskleróza je progresivní onemocnění charakterizované dlouhou latentní fází, kdy patofyziologické procesy ve stěně tepny probíhají často desítky let před klinickou manifestací. Ačkoli AKS může vzniknout v jakémkoli stádiu vývoje aterosklerózy, nejčastěji dochází k prvním akutním nebo chronickým klinickým projevům v pozdějších fázích onemocnění s přítomností většího množství pokročilých plátů. V tomto klinickém kontextu byl v roce 2019 v rámci doporučení Evropské kardiologické společnosti zaveden termín chronický koronární syndrom s cílem zdůraznit nutnost diagnostiky a preventivní léčby již ve časnějších stádiích vývoje aterosklerózy.

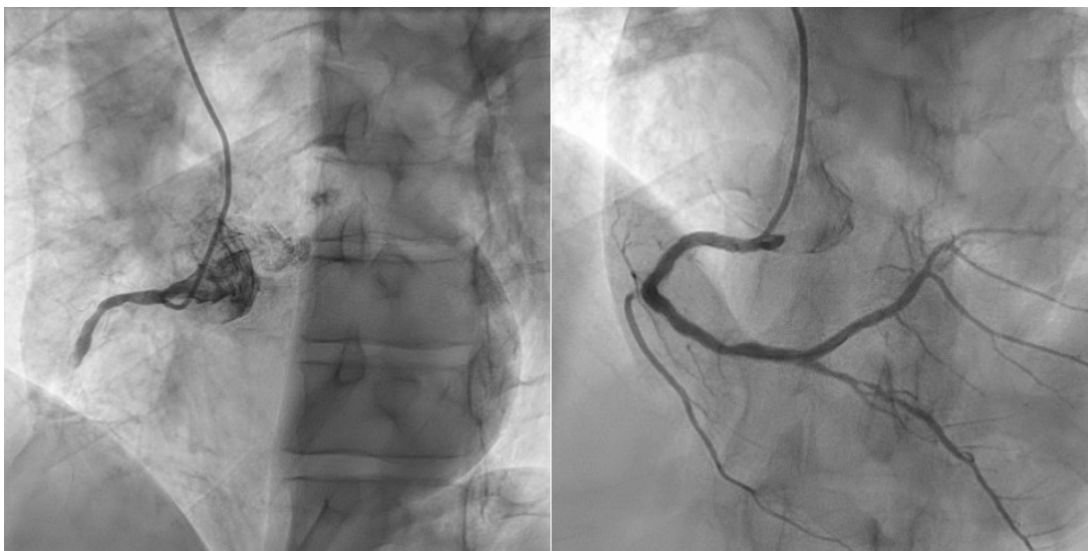
Od provedení první perkutánní koronární intervence (percutaneous coronary intervention, PCI) v r. 1970 došlo postupnému poklesu úmrtnosti na akutní infarkt myokardu. Zlepšení prognózy pacientů lze přičíst na vrub i četným pokrokům ve farmakoterapii ischemické choroby srdeční, které byly v následujících dekadách postupně zavedeny do klinické praxe. I tak je však ischemická choroba srdeční zůstala příčinou úmrtí asi jedné třetiny lidí v populaci nad 35 let a její léčba v rámci poskytování zdravotní péče vyžaduje každoročně obrovské náklady (Sanchiz-Gomar et al., 2016; Kolansky et al., 2009). V tomto smyslu je zajímavá hlavně skupina pacientů, kteří byli v akutním stadiu infarktu myokardu ošetřeni

perkutánní koronární intervencí, a i přes adekvátní farmakologickou léčbu u nich v průběhu dalšího sledování došlo k recidivě AKS v souvislosti s jinou lézí na koronární tepně, než byla původně ošetřena. K tomu dochází zejména v období více než jeden rok od první koronární příhody (Cutlip et al., 2004). Mnoho takových jedinců prodělá život ohrožující koronární příhody bez předchozích symptomů, ačkoli jsou léčeni moderní léčbou podle nejnovějších doporučení odborných společností. U těchto pacientů je zřejmé, že i po provedení koronární angiografie a nasazení intenzivní farmakologické léčby není možné dobře eliminovat riziko recidivy koronární příhody. Je to dáno tím, že samotná angiografie nedokáže odhalit, které koronární pláty budou mít v budoucnu tendenci k další progresi či destabilizaci a rozvoji AKS. Včasná identifikace a preventivní léčba těchto lézí by hypoteticky mohla snížit riziko recidivy koronárních příhod, a tak příznivě ovlivnit zdraví populace. V posledních letech je proto vynakládáno velké úsilí k objasnění patofyziologických procesů, které se uplatňují při vzniku a progresi aterosklerózy a jejích komplikací.

## **1.2 Vývoj aterosklerotického koronárního plátu**

Vývoj aterosklerotického plátu je dynamický proces, ve kterém zásadní roli hraje zánět, dysfunkce endotelu, proliferace a apoptóza makrofágů a buněk hladké svaloviny a vývoj kalcifikací. V nejčasnějším stádiu se objevuje zvýšená propustnost endotelu pro lipoproteinové částice s nízkou denzitou (low-density lipoproteins, LDL). V důsledku depozice těchto částic dochází k lokální aktivaci zánětu. Vlivem lokálního snížení smykového napětí (shear stress) dochází ke snížení syntézy oxidu dusnatého a zvýšené expresi selektinu, vaskulárních adhezivních molekul (VCAM-1) a mezibuněčných adhezivních molekul (ICAM-1). Tyto molekuly pak umožňují vazbu leukocytů na stěnu tepny (Mazoone et al., 1993). Migrující makrofágy pohlcují lipidy, mění se na pěnové buňky a vytváří se nekrotické jádro. Buňky hladké svaloviny v důsledku cytokinové stimulace proliferují a migrují z medie do intimy, kde produkují kolagen a mohou také vychytávat LDL částice. V této fázi jde o stabilní plát

s nekrotickým jádrem, které je kryté silnou vrstvou fibrózní tkáně. V případě, že zánět přetrvává, začne se uplatňovat katabolická aktivita makrofágů. Metaloproteinázy, produkované makrofágy, způsobují degradaci kolagenu a ztenčování fibrózní vrstvy nad nekrotickým jádrem. Ve fibrózní vrstvě kryjící nekrotické jádro se vytvářejí drobné kalcifikace. V této fázi hovoříme o plátu nestabilním, protože zmíněné změny způsobují větší náchylnost plátu ke komplikacím způsobeným narušením povrchové vrstvy plátu. Při vzniku akutního koronárního syndromu se z těchto komplikací nejčastěji uplatňuje ruptura plátu, při které dojde ke kontaktu nekrotických hmot jádra plátu s cirkulující krví a následné aktivaci krevních destiček a koagulační kaskády. Na povrchu plátu se vytváří trombus, který může narůstat a způsobit významné zúžení nebo i úplný uzávěr tepny (obr. 1). Méně často se trombus vytváří na povrchu plátu postiženém fisurou (Arbab-Zadeh et al., 2012). Pokračující kalcifikace (s vytvořením makroskopických kalcifikátů) jsou charakteristické pro přechod plátu do konečného stabilního stadia, kdy ve větší míře již nepokračuje zánětlivý proces a ruptura plátu je vzácná (Shioi et al., 2018).



**Obrázek 1. Angiografie pravé koronární tepny u akutního infarktu myokardu.**

Vlevo patrný stop kontrastní náplně ve střední části tepny způsobený akutní intraluminální trombózou nasadející na komplikovaný aterosklerotický plát. Vpravo je patrna tepna s již normální náplní po provedení koronární intervence s implantací stentu.

### 1.3 Význam lipidů v procesu aterogeneze

Kumulace lipidů v pěnových buňkách je klíčovým momentem v procesu progresu aterosklerotických lézí. Pro to svědčí i pozorování, že snížení plazmatické hladiny cholesterolu a snížení podílu lipidů v aterosklerotickém plátu vede i ke snížení rizika akutního koronárního syndromu (Ndrepepa G et al., 2016).

V počáteční fázi aterogeneze dochází v důsledku narušených mezibuněčných spojů k průniku LDL částic z lumen přes endotel do stěny tepny. Zde se pomocí svých proteinových komponent váží na glykosaminoglykany a zůstávají proto v subendoteliálním prostoru a snadno podléhají modifikaci, zejména oxidačním procesům v důsledku působení volných kyslíkových radikálů (Palinski et al., 1989). Tyto oxidované LDL částice řadou různých mechanismů výrazně podporují další aterogenezi. Jsou preferenčně vychytávány makrofágy přes jejich tzv. scavengerové receptory. Počet těchto receptorů na povrchu makrofágů není zpětnovazebně regulován na základě zvýšeného intracelulárního obsahu cholesterolu. Cholesterol tak nepodléhá esterifikaci a po excesivním zvýšení obsahu cholesterolu dochází k přeměně makrofágu na tzv. pěnovou buňku. Vysoký obsah volného cholesterolu v endoplazmatickém retikulu činí pěnovou buňku značně nestabilní. Pěnové buňky tak podléhají apoptóze a jejich rozpadem se intracelulární lipidový obsah dostává extracelulárně a vytváří nekrotické jádro aterosklerotického plátu s vysokým obsahem lipidů. Takto vytvořená extracelulární hmota je značně trombogenní a hraje důležitou roli při ruptuře plátu a rozvoji koronární trombózy. Krystaly cholesterolu v nekrotických hmotách plátu vedou k další aktivaci zánětu a migraci leukocytů, čímž se vytváří bludný kruh zánětu a nekrózy plátu.

Byla popsána řada dalších mechanismů, kterými se oxidované LDL částice podílejí na aterogenezi. Indukují produkci řady cytokinů a růstových faktorů, a tak podporují zánět a aktivaci lymfocytů. Dále v endotelových buňkách zvyšují produkci chemotaktických faktorů pro makrofágy, které pronikají do cévní stěny a v důsledku inhibované motility zde setrvávají a v neposlední řadě indukují tvorbu tkáňového faktoru, čímž podporují trombogenezi na povrchu



endotelu. Některé složky oxidovaných LDL částic podporují cestou syntézy růstových faktorů (např. destičkového faktoru platelet derived growth factor, PDGF) i migraci hladkých svalových buněk z média do intimy a jejich proliferaci. V důsledku působení růstových faktorů může docházet k vychytávání LDL částic i hladkými svalovými buňkami, které tak přispívají do populace pěnových buněk.

Hladina oxidovaných LDL částic byla identifikována jako rizikový faktor pro rozvoj infarktu myokardu, a to nezávisle na celkové hladině LDL cholesterolu (Ehara et al., 2001).

#### **1.4 Klasifikace aterosklerotických lézí**

Z popsaných patofyziologických procesů vyplývá, že ateroskleróza je systémové onemocnění. Distribuce aterosklerózy v organismu se však významně liší a existující určité predilekční lokalizace jejího výskytu. Kromě pravé a levé věnčité tepny jsou nejčastěji postiženy tepny mozkové cirkulace (vnitřní krkavice a tepny Willisova okruhu) a hrudní aorta. Vzhledem k největšímu klinickému dopadu na morbiditu a mortalitu byla ateroskleróza nejvíce zkoumána na koronárních tepnách.

Původní rozdělení aterosklerotických lézí na jednotlivá stadia vyplývalo z jejich základních makroskopických a histologických charakteristik. Časné léze jsou charakterizovány tzv. *tukovými proužky* a vyskytují se již u dětí. Pro tyto léze je typické, že jsou nejčastěji pozorovány na velkých cévách a nezpůsobují zúžení lumen tepny. Ateromové pláty jsou charakterizovány vyšším obsahem lipidů a nekrotické tkáně a dochází u nich již k zúžení lumen. Od těchto plátů se odlišují pláty fibrózní. Ve fibrózních plátech je přítomno větší množství buněk hladké svaloviny a kolagenní matrix a jejich konzistence je tužší. Tzv. *léze komplikované* jsou charakterizované depozity kalcia ve fibrózním plátu, případně dalších pokročilých změn jako je ulcerace nebo ruptura plátu s nasedající trombózou.

Tato patologická klasifikace je dnes spíše nahrazována rozdělením aterosklerotických lézí do několika typů označených římskými číslicemi podle American Heart Association (Stary

et al, 1995). Jako prekurzorové léze jsou označovány první tři typy lézí (I až III), typy IV až VI pak jako léze vyvinuté.

Od aterosklerotických lézí je třeba vymezit tzv. *adaptivní ztluštění*. Jedná se o mírná zesílení intimy, která jsou přítomna na typických místech u každého člověka od narození a představují nejspíše adaptaci na lokální mechanické síly v jednotlivých tepnách. Objevují se typicky v blízkosti větvení tepen a nedochází u nich ke kompromitaci lumen ani k ukládání lipidů.

Nejčasnější aterosklerotické léze (typ I) jsou charakterizovány zvýšeným množstvím lipidů a výskytem pěnových buněk. Nejsou makroskopicky patrné a lze je detekovat histologicky nebo pomocí chemického průkazu lipidů.

Léze typu II odpovídají v zásadě tukovým proužkům. Mají charakter makroskopicky patrných žlutých skvrn na povrchu intimy. Nezužují lumen tepny a histologicky je pro ně typický vysoký obsah intracelulárních lipidů, lokalizovaných v pěnových buňkách.

Typ III je předstupeň pokročilých lézí, někdy bývá označován jako *preaterom*. Kromě pěnových buněk jsou u této léze mikroskopicky pozorovatelné i rozptýlené lipidové kapénky a struktury extracelulární matrix, které narušují soudržnost buněk hladké svaloviny v intimě. Tento extracelulární lipid je bezprostředním prekurzorem souvislého lipidového jádra, které charakterizuje pokročilé léze.

Léze typu IV jsou též označovány jako *ateromy*. U nich jsou již extracelulární lipidy formovány do souvislého lipidového jádra. Lumen tepny je od lipidového jádra odděleno tenčí vrstvou intimy s přítomností makrofágů, pěnových buněk, buněk hladké svaloviny a malým množstvím kolagenu.

Větší množství pojivové tkáně nad lipidovým jádrem se vyskytuje u lézí typu V. tyto léze se označují jako *fibroateromy*. Tyto léze mají tendenci se dále komplikovat rupturou a nasedající trombózou. Některé léze typu V jsou z velké části kalcifikované, jiné jsou dominantně složeny z fibrózní tkáně a neobsahují lipidové jádro ani kalcifikace.

Léze typu VI označujeme jako *komplikované léze*. Vznikají lézí typu IV a V a jsou charakterizované narušením povrchu plátu (eroze, ulcerace), hemoragií do plátu případně nasedající intraluminální trombózou. V dalším vývoji může buď dojít k úplnému tepennému uzávěru, nebo ke zhojení plátu a přeměně trombu na vazivovou tkáň.

Z popisu mechanismu vývoje jednotlivých stadií vyplývá, že ateroskleróza je značně dynamický proces. Identický typ plátu (typ VI) může být charakterizován jen přítomností asymptomatické ulcerace s následným zhojení plátu, nebo naopak způsobit akutní infarkt myokardu. Tímto způsobem mohou v sebe navzájem opakovaně např. přecházet pláty typu VI a V. Vývoj aterosklerotických lézí tedy vždy záleží na kombinaci vnějších a vnitřních faktorů.

### **1.5 Morfologické charakteristiky aterosklerotických plátů**

Při vývoji aterosklerotické léze je přechod do plátu nejčastěji definován objevením souvislého ložiska lipidů. Další vývoj plátu je charakterizován intenzivním zánětlivým procesem, zvětšováním nekrotického jádra plátu a ztenčováním fibrózní vrstvy, oddělující jádro od lumen tepny (*čepička plátu*). V této fázi je plát označován jako *fibroaterom s tenkou fibrózní čepičkou* (thin-cap fibroatheroma, TCFA). Tento typ plátu byl nejčastějším nálezem, který byl histologicky post mortem identifikován u pacientů zemřelých na akutní koronární syndrom (Virmani et al., 2000; Virmani et al., 2006). Typická morfologie TCFA zahrnuje velké nekrotické jádro s vysokým obsahem lipidů, které je kryté fibrózní čepičkou o tloušťce  $\leq 65 \mu\text{m}$ , s kolagenem typu I, infiltrátem makrofágů a s malým počtem hladkých svalových buněk. Tato morfologie predisponuje plát k ruptuře tenké fibrózní čepičky a následnému vypuzení obsahu plátu do lumen tepny, který způsobí intraluminální trombózu tepny, nejčastěji s jejím úplným uzávěrem. V této destabilizace plátu hraje významnou roli zánět, proto jednou ze známek rizikovosti plátu je jeho *infiltrace makrofágy*. Při postupném nárůstu objemu vulnerabilního plátu dochází typicky nejprve k expanzi cévní stěny bez významnějšího zúžení lumen kompromitováno lumen tepny (tzv. *pozitivní remodelace tepny*). Růst objemu plátu klade velké

nároky na dodávku dostatečného množství metabolických substrátů a buněčných elementů, nutných pro probíhající aktivní zánětlivý proces. Zvětšování objemu plátu je proto provázeno *neovaskularizací*, tedy vývojem nových drobných cév zásobujících plát. K neovaskularizaci dochází jak cestou vasa vasorum přes medii tepny do bazální části plátu, tak i cestou nově vytvořených drobných cév z lumen tepny přes fibrózní čepičku. Tyto nově vytvořené cévy nemají medii, jsou křehké a ruptura některé z nich může zapříčinit krvácení do plátu a jeho náhlé zvětšení. Tento mechanismus se pravděpodobně v některých případech uplatňuje u ruptury plátu při akutním koronárním syndromu (Moreno et al., 2004).

*Mikrokalcifikace* plátu jsou pravděpodobně projevem hojivé reakce v nekrotické lézi. Vznikají agregací drobných krystalů hydroxyapatitu (<50 µm) uvnitř tenké fibrózní čepičky, zřejmě v důsledku apoptózy buněk hladkého svalstva. Některé mikrokalcifikace se shlukují do větších hmot o průměru 1 až 3 mm a vytváří tzv. *bodové kalcifikace*, které jsou taktéž spojovány s nestabilitou plátu (Virmani et al. 2006; Falk et al. 2013).

## 1.6 Koncept vulnerabilního plátu

U pacientů s již zjištěnou ICHS byla proto v poslední době vyvíjena snaha o identifikaci pacientů s pláty s vysokým rizikem. V tomto kontextu často hovoříme o tzv. vulnerabilních plátech. Termín vulnerabilní plát byl zaveden již v 80. letech minulého století pro koronární plát s vysokou pravděpodobností ruptury. Později bylo identifikováno pět hlavních kritérií vulnerabilního plátu (Naghavi et al., 2003):

1. Přítomnost velkého lipidového jádra krytého tenkou fibrózní čepičkou
2. Přítomnost aktivního zánětu (infiltrace makrofágy)
3. Narušení vrstvy endotelu s povrchovou agregací trombocytů (tzv. eroze plátu)
4. Fisura plátu (nejčastěji ukazující na recentní rupturu)
5. Stenóza >90 % průměru lumen tepny

Mezi vedlejší kritéria patří povrchový kalcifikovaný nodul, lesklý žlutý plát na angioskopii, krvácení do plátu, dysfunkce endotelu a pozitivní remodelace tepny. S rozvojem zobrazovacích metod byla pak některá kritéria upřesňována: tenká fibrózní čepička <65 µm, podíl nekrotické tkáně >10 %, vysoký obsah lipidů, excentricita a pozitivní remodelace plátu a typické hodnoty smykového napětí (Kovárník et al., 2022). Často se používá definice, kterou navrhl Stone a podle které jsou vulnerabilních pláty léze, jejichž přítomnost pro pacienta představuje riziko závažných kardiálních příhod (Stone et al., 2011).

## **1.7 Zobrazení koronárních plátů**

Zobrazení koronárních tepen po dlouhou dobu spočívalo pouze v invazivním angiografickém vyšetření, tedy v tzv. selektivní koronarografii (SKG). V posledních letech bylo vyvinuto několik metod, kterými lze na SKG navázat a podrobněji vyšetřit koronární tepnu zavedením miniaturizovaného instrumentaria přímo do jejího lumen (tab. 1).

### **1.7.1 Angiografie**

Pomocí SKG je možné velmi dobře zobrazit lumen tepny naplněné kontrastní látkou. SKG tak umožňuje identifikovat zúžení nebo uzávěr koronární tepny. Ke kvantifikaci koronárních stenóz používá angiografie nejčastěji vyjádření v procentech zúžení průměru lumen. Korelace takovéto kvantifikace s hemodynamickou významností stenózy však není příliš silná. Vzhledem k tomu, že akutní koronární syndrom vzniká často komplikací plátu v místě zúžení, které původně není výrazné, jsou i možnosti predikce rizikovosti konkrétního plátu na základě samotné angiografie limitované (Yla-Herttuaia et al., 2011).

Ačkoli z angiografie lze nepřímo usuzovat na přítomnost některých složek plátu (např. na přítomnost trombu při nálezu projasnění v kontrastní náplni, nebo na výskyt kalcifikací ve

stěně tepny v nativním zobrazení), jsou její možnosti charakterizovat struktury pod endotelem tepny značně omezené.

	IVUS	OCT	NIRS
Prostorové rozlišení	100-200 µm	10-20 µm	-
Detekce známek vulnerability plátu.			
Lipidové jádro	+	+	++
Tenká fibrózní čepička	-	++	-
Ruptura	+	++	-
Bodové kalcifikace	+	+	-
Makrofágy	-	+	-
Neovaskularizace	-	+	-
Remodelace	++	-	-

### Tabulka 1. Intrakoronární zobrazovací metody

Uvedeno rozlišení a možnosti detekce jednotlivých známek vulnerabilního plátu.

*IVUS - intravaskulární ultrazvuk; OCT - optická koherentní tomografie; NIRS – near infrared spectroscopy.*

#### 1.7.2 Intravaskulární ultrazvuk

Intravaskulární ultrazvuk (intravascular ultrasound, IVUS) byl první metodou, která umožnila *in vivo* intrakoronární zobrazení. Spočívá v principu odrazu ultrazvukových vln od tkáně. Dle hodnoty amplitudy odraženého signálu je vytvořen dvourozměrný obraz ve škále šedi. Kalcifikace se zobrazují jako echogenní struktury s výrazným akustickým stínem, zatímco pro měkký plát svědčí přítomnost struktur se signálem slabým. Pomocí IVUS lze velmi spolehlivě měřit rozměry zobrazené tepny včetně minimální plochy lumen (minimal lumen

area, MLA), tak její zevní průměr, určit procentuální zastoupení plátu na příčném řezu tepnou (plaque burden) a posoudit remodelaci tepny (obr. 2). Vzhledem k možnosti přesně hodnotit velikost a rozsah plátu je IVUS rovněž vynikající metodou pro sledování aterosklerotického postižení v čase. Výhodou ultrazvukového zobrazení v šedé škále je vysoká tkáňová penetrace, která umožňuje díky hodnotit cévní stěnu v celé její tloušťce (včetně adventicie). Naopak limitem této metody je nízké prostorové rozlišení (100-200  $\mu\text{m}$ ), které neumožňuje detailnější hodnocení složení plátu. Dalším limitem je neschopnost IVUS procházet přes kalcifikace. Kalcifikace je sice možné dobře identifikovat z hlediska cirkumferenciálního i longitudinálního rozsahu, nelze ale hodnotit hlubší struktury lokalizované za kalcifikacemi.

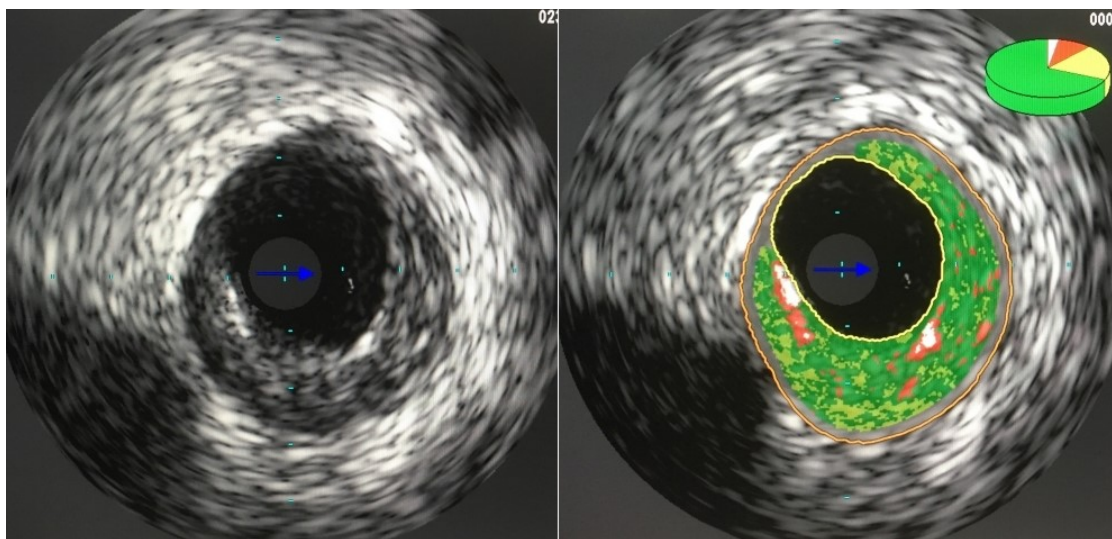


**Obrázek 2. Zobrazení koronární tepny intravaskulárním ultrazvukem.**

Na zobrazení v příčném řezu tepnou je patrný příklad fibrózního plátu s měřením minimální plochy lumen, zevního průměru tepny a určení procentuálního zastoupení plátu na příčném řezu (plaque burden).

Pro přesnější hodnocení složení plátu byla vyvinuta radiofrekvenční analýza IVUS signálu, která získané signály klasifikuje podle algoritmu vytvořeného na základě korelace histologie a IVUS (obr. 3). Výsledná tzv. virtuální histologie (VH-IVUS) klasifikující tkáň plátu na čtyři složky: fibrózní, fibrolipidovou, nekrotickou a kalcifikovanou (Nair et al, 2007). Při korelaci VH-IVUS identifikuje TCFA relativně přesně ve srovnání s histologickými nálezy, ačkoli pro vlastní měření tloušťky fibrózní čepičky rozlišení IVUS není dostatečné (Fuji et al.,

2015). Dle VH-IVUS je TCFA definován jako plát, kde je nekrotické jádro v přímém kontaktu s lumen. Ve studii PROSPECT byly u pacientů s AKS pomocí IVUS a VH-IVUS identifikovány tři nezávislé prediktory závažných kardiálních příhod, kterými byly plocha lumen (MLA) menší než  $4 \text{ mm}^2$ , přítomnost TCFA a plaque burden  $>70 \%$  (Stone et al., 2011).



### **Obrázek 3. Virtuální histologie.**

Zobrazení aterosklerotického plátu na příčném řezu tepnou pomocí intravaskulárního ultrazvuku. Vlevo standardní zobrazení ve stupních šedi, vpravo pak virtuální histologie. Dominuje fibrózní složka plátu (zelená barva).

Zatímco IVUS je nadále používán pro longitudinální sledování objemu plátu v klinických studiích, význam VH-IVUS v detekci vulnerabilního plátu výrazně poklesl v důsledku zavedení novějších zobrazovacích metod.

### **1.7.3 Optická koherentní tomografie**

Optická koherentní tomografie (OCT) využívá zdroj světelného paprsku o vlnové délce blízké infračervené části spektra (1 250–1 350 nm) a měří časový interval signálu odraženého od stěny tepny. Ve srovnání s IVUS disponuje OCT asi 10krát vyšším rozlišením (10-20  $\mu\text{m}$ ), díky kterému velmi detailně zobrazí strukturu plátu včetně lipidového jádra plátu a jeho fibrózní



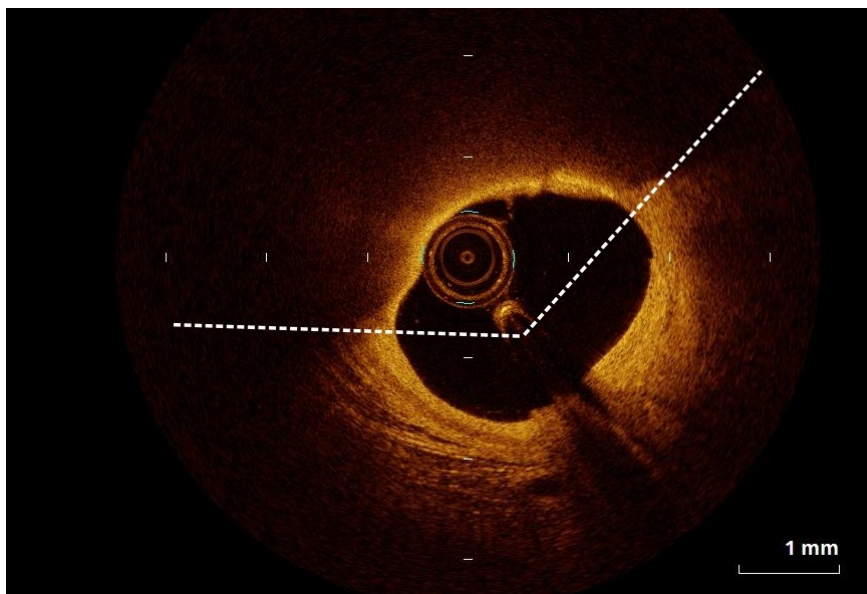
čepičky. Naopak menší hloubka penetrace proti IVUS je limitací v zobrazení hlubších vrstev a zevní kontury tepny. OCT je proto optimální metodou zejména na zobrazení lumen tepny a povrchnějších vrstev arteriální stěny.

Nejčastější udávaná hodnota rizikové síly čepičky plátu (definice TCFA) podle OCT je 65  $\mu\text{m}$ . Některá pozorování svědčí však proto, že naprostá většina případů ruptury vznikají na plátech s fibrózní čepičkou do 85  $\mu\text{m}$  (Yonetsu et al., 2011). Proto je některými autory TCFA definován touto lehce vyšší hodnotou tloušťky fibrózní čepičky.

Oproti IVUS má OCT i vyšší penetraci přes kalcifikované struktury, což ji umožňuje měřit tloušťku (event. i plochu a objem) kalcifikací ve stěně. OCT je tak jedinou zobrazovací metodou, která umožňuje přesně měřit tenkou fibrózní čepičku plátu, tak kvantifikovat krystaly cholesterolu a infiltraci makrofágy v plátu jako další parametry vulnerability plátu (Tearney et al., 2003; Sinclair et al., 2015; Habara et al., 2018). Proto je možné se na základě OCT vyšetření vyjádřit nejen k detailní morfologii, ale i zánětlivé aktivitě plátu. Makrofágy se na OCT zobrazují jako drobné hypertenzní body, což je nález dobře korelující s přítomností infiltrátu dle histologie (Di Vito et al., 2015). Jako další kritérium vulnerabilního plátu lze použít část obvodu tepny s přítomností lipidového jádra – tzv. lipidový úhel (obr. 4).

Přítomnost morfologických charakteristik vulnerabilního plátu dle některých prací zvyšuje riziko výskytu kardiovaskulárních příhod. Ve velké studii CLIMA zvyšovala přítomnost vybraných morfologických parametrů dle OCT (tloušťka fibrózní čepičky  $<75 \mu\text{m}$ , MLA  $<3.5 \text{ mm}^2$ , lipidový úhel  $>180^\circ$  a přítomnost infiltrátu makrofágů) sedminásobně riziko úmrtí a infarktu myokardu (Prati et al., 2020).

OCT byla díky vysokému rozlišení a relativně snadné interpretaci velice rychle zavedena do rutinní klinické praxe zejména v indikaci vedení PCI. Nicméně v indikaci identifikace lipidů (zejména v hlubších vrstvách arteriální stěny) představuje nižší penetrace OCT nadále diskutovanou limitaci této metody.



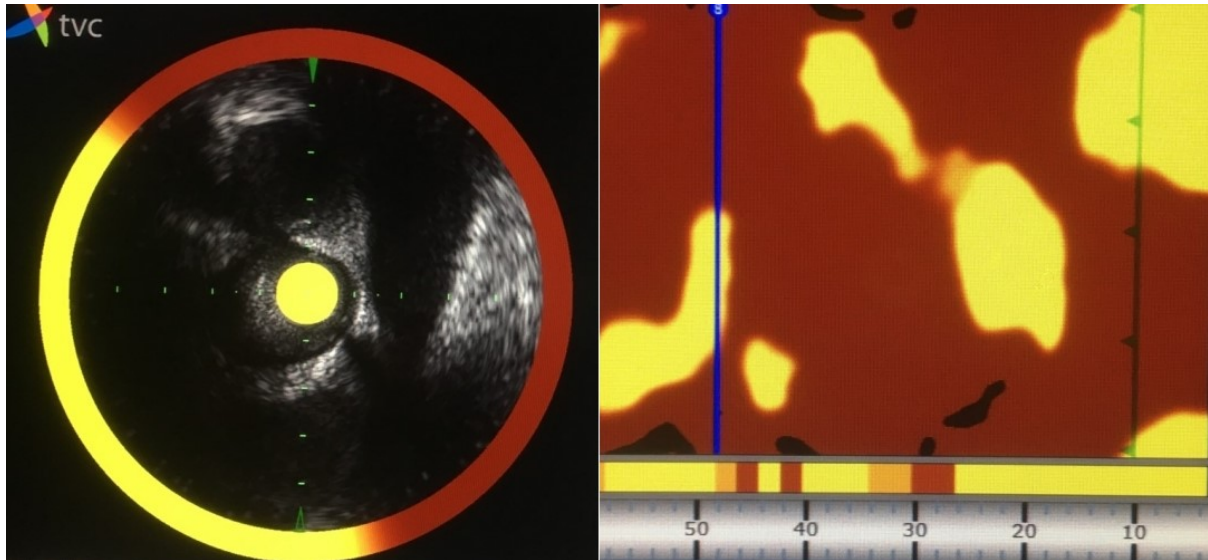
**Obrázek 4. Zobrazení lipidového plátu optickou koherentní tomografií.**

Na příčném řezu pravou věnčitou tepnou je parný rozsáhlý lipidový plát s tenkou fibrózní čepičkou mezi čísly 9 a 1. Úhel lipidového jádra plátu v tomto případě zahrnuje více než třetinu obvodu tepny. Mezi čísly 6 a 9 je patrna normální třívrstevná struktura koronární tepny.

#### **1.7.4 Spektroskopie**

Spektroskopické vyšetření je již delší dobu využíváno v různých odvětvích vědy ke kvantitativní a kvalitativní analýze látek. Při tzv. near-infrared spectrokopii (NIRS) se využívá hodnocení absorpce elektromagnetického vlnění, které se spektrem blíží infračervenému záření (o vlnové délce 780–2500 nm). Tato metoda je využívána i při hodnocení obsahu lipidů v aterosklerotických plátech, kdy je detekováno absorpční spektrum cholesterolu. Vlnění o dané vlnové délce je vysíláno katetrem a poté je stejným katetrem zachycováno vlnění odražené. V klinické praxi se pro získání prostorové informace v tepně toto vyšetření nejčastěji kombinuje v jednom katétru se sondou pro IVUS (tzv. NIRS-IVUS). Toto tzv. hybridní zobrazení dává informaci jak o morfologii plátu, tak o jeho chemickém složení. Výsledek skenování tepny pomocí NIRS má podobu červenožlutého chemogramu, kde žlutá barva znamená vysokou pravděpodobnost lipidového jádra (cholesterolu a jeho esterů) a červená barva nízkou pravděpodobnost jeho výskytu (obr. 5). V definované oblasti

je tuto pravděpodobnost kvantifikujeme pomocí tzv. lipid-core burden indexu (LCBI). Nejčastěji je používán LCBI na 4 mm úseku tepny s nejvyšším výskytem lipidů ( $\text{maxLCBI}_{4\text{mm}}$ ).



**Obrázek 5. Vyšetření koronární tepny pomocí NIRS (near infrared spectroscopy).**

Vlevo je patrné zobrazení na příčném řezu pomocí intravaskulárního ultrazvuku, vpravo pak chemogram, kde žlutá barva označuje oblasti s vysokou pravděpodobností výskytu lipidů.

Spolehlivost NIRS v detekci aterosklerotických plátů byla ověřena korelací s histologickými nálezy ve studii provedené *post mortem* (Gardner et al., 2008). Poté byla ověřena i proveditelnost a reproducibilita této metody *in vivo* (Waxman et al., 2009).

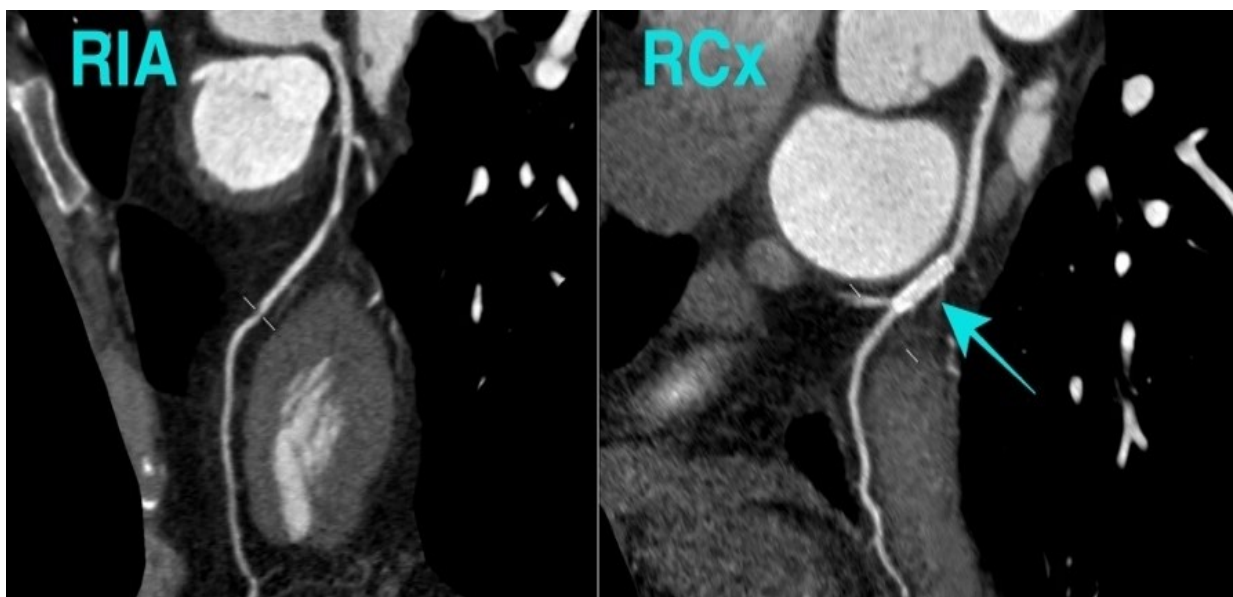
Následně byla v řadě studií zkoumána schopnost NIRS predikovat výskyt koronární příhody v souvislosti s konkrétní koronární lézí. Hodnota LCBI nad mediánem byla identifikována jako významný prediktor akutního koronárního syndromu při ročním sledování (Oemrawsingh et al. 2014). Na souboru pacientů s provedeným NIRS u akutního infarktu myokardu hodnota  $\text{maxLCBI}_{4\text{mm}} > 400$  spolehlivě odlišovala pláty způsobující infarkt myokardu od ostatních (Madder et al., 2013). Prognostický význam obsahu lipidů, stanovený dle NIRS, potvrdily dvě velké studie. Ve studii LRP byl u 1 562 pacientů na nerevaskularizovaných tepnách proveden NIRS-IVUS. Po dvou letech byl u pacientů se zaznamenanou hodnotou

$\text{maxLCBI}_{4\text{mm}} > 400$  pozorován vyšší výskyt koronárních příhod. Výskyt příhod byl navíc častější s narůstající hodnotou  $\text{maxLCBI}_{4\text{mm}}$  (Waksman et al., 2019). Do studie PROSPECT II byli zařazeni pacienti s akutním koronárním syndromem, kterým bylo provedeno vyšetření NIRS-IVUS ve všech povodích koronárních tepen. Pláty s vyšším obsahem lipidů dle NIRS byly spojeny s vyšším rizikem koronární příhody v budoucnu (Erlinge et al., 2021).

NIRS je v současné době považován za zlatý standard detekce lipidů v koronárních tepnách *in vivo*. Přes tento přínos je používání NIRS-IVUS v klinické praxi dodnes velmi limitované. Ve srovnání s OCT jsou zkušenosti s NIRS na velké většině klinických pracovišť nesrovnatelně nižší.

### 1.7.5 Výpočetní tomografie

Význam výpočetní tomografie (CT) v zobrazení srdečních struktur v posledních letech nesmírně vzrostl. Je to dáno větším rozlišením díky zapojení více řad detektorů a dále díky synchronizaci skenování se srdečním rytmem při současném záznamu EKG křivky (EKG-gating). Současná generace skenerů využívá 64 až 320 řad detektorů a pracuje tak s prostorovým rozlišením udávaným v rozmezí 230 až 625  $\mu\text{m}$ . Při použití tzv. retrospektivního EKG-gatingu se daří i limitovat expozici záření. CT koronarografie se osvědčila v indikaci detekce koronární aterosklerózy jako metoda s vysokou senzitivitou a negativní prediktivní hodnotou (Raff et al. 2005; obr. 6).



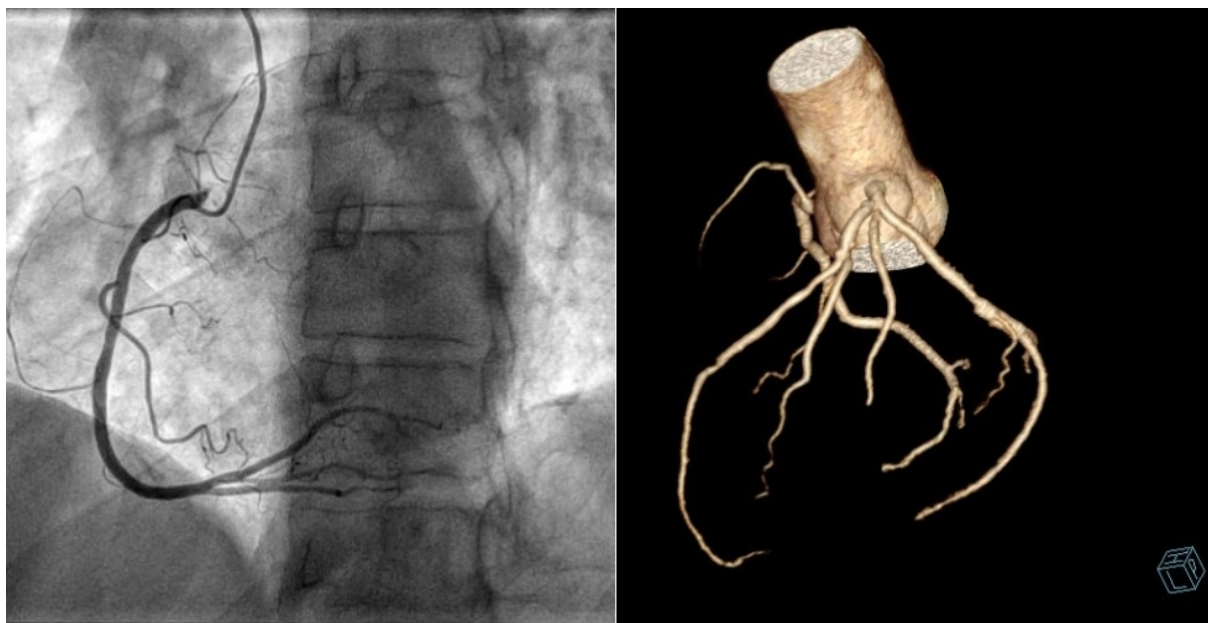
**Obrázek 6. CT koronarografie.**

Zobrazeny obě hlavní větve levé věnčité tepny. Šipka označuje místo průchodného stentu v RCx. *RIA* – *ramus interventricularis anterior*; *ACD* – *arteria coronaria dextra*; *RCx* – *ramus circumflexus*.

Pomocí CT koronarografie lze hodnotit kromě rozměrů tepny i strukturu aterosklerotických plátů. Hodnocení denzity pomocí Hounsfieldových jednotek koresponduje dobře s diferenciací typů plátu dle IVUS (Matoyama et al., 2007). Na základě CT je možné dobře identifikovat měkké složky plátu a kalcifikace. Proto se nejčastěji podle CT rozlišují pláty kalcifikované, nekalcifikované, event. smíšené.

V několika studiích byly korelovány některé nálezy na CT koronarografii s parametry vulnerabilního plátu dle intravaskulárních zobrazovacích metod. Pláty s nízkou denzitou korelují s přítomností plátů s lipidovým jádrem dle VH-IVUS (Marwan et al., 2011; Voros et al. 2011) i s přítomností TCFA a infiltrace makrofágy dle OCT (Nakazato et al., 2015). Pláty s tzv. *bodovými kalcifikacemi* na CT vyšetření korelují s přítomností plátů s velkým nekrotickým jádrem na IVUS a jsou považovány za známku vulnerability (van Velzen et al., 2011). Jedním z morfologických parametrů vulnerabilního plátu popisovaným při CT vyšetření je tzv. *napkin-ring sign*. Jde vlastně o plát s velkým nekrotickým jádrem s nízkou denzitou obklopený prstencovitou vnější oblastí s vyšší denzitou (Maurovich-Horvat et al., 2010).

Hlavní výhodou CT proti intravaskulárním zobrazovacím metodám je neinvazivní charakter (obr. 7). Proto se nabízí její využití mimo jiné i ve sledování progresu a regrese koronárních plátů (Lehman et al., 2009, Liu et al., 2017).



**Obrázek 7. Srovnání invazivní koronarografie a CT koronarografie.**

Vlevo je zobrazení pravé věnčité tepny invazivní koronarografií, vpravo rekonstrukce koronárního řečiště na základě CT koronarografie.

### 1.8 Progrese koronární aterosklerózy

V posledních třech dekádách bylo všeobecně akceptováno, že akutní koronární příhody nejčastěji nevznikají v terénu primárně těsné koronární stenózy, ale v důsledku ruptury plátu na původně jen mírném zúžení příslušné tepny (Falk et al., 1995). Nevýznamná stenóza je ovšem jen angiografickým popisem pro lézi s objemným aterosklerotickým plátem, který je provázen pozitivní cévní remodelací. Ta nárůstem celkového objemu tepny kompenzuje progresi plátu. Tento jev je možno detekovat pouze intravaskulárním ultrazvukem. To znamená, že přechod od chronické formy ICHS do akutního koronárního syndromu není

charakterizován kontinuálním postupným nárůstem objemu plátu až do úplného uzávěru tepny, ale spíše rychlým spuštěním patofyziologických procesů v plátu, které vedou k náhlé kompromitaci arteriálního lumen. Tato představa vychází z angiografických studií, které hodnotily významnost stenózy příslušné věčité tepny měsíce až roky před vznikem koronární příhody. Nicméně ve studiích s pacienty s akutním infarktem myokardu úspěšně léčenými trombolýzou a vyšetřenými angiograficky v akutní fázi infarktu byla na plátech způsobujících příhodu pozorována průměrná stenóza lumen pouze 60 % (Chan et al., 2010; Manoharan et al., 2009). V *post mortem* studii s pacienty zemřelými náhlou srdeční smrtí ve většině případů zúžení lumen tepny způsobující infarkt přesahovalo 70 % (Narula et al., 2013). Zmíněné diskrepance byly vysvětleny studiemi, ve kterých byla v průběhu sledování opakovaně provedena koronární angiografie. Tyto studie prokázaly, že původně neobstruktivní koronární pláty progredovaly v průběhu týdnů až měsíců před tím, než došlo k jejich ruptuře způsobující akutní koronární příhodu. V rámci patofyziologického vývoje koronárního plátu tedy jeho progresse často předchází ruptury, která může způsobit trombotický uzávěr koronární tepny a tím i akutní infarkt myokardu. Ve studii PROSPECT provedené na populaci pacientů s akutním koronárním syndromem léčenými perkutánní koronární intervencí, byly pomocí intravaskulárního ultrazvuku (IVUS) zkoumány pláty, které nebyly zodpovědné za vznik koronární příhody - tzv. non-culprit léze. U plátů, které měly dle morfologie rizikový charakter (přítomnost TCFA, malá MLA, a vysoký plaque burden) došlo ke dvojnásobení velikosti plátu v průběhu sledování. Studie PROSPECT zároveň prokázala, že zvětšování plátu představuje čtyřnásobně větší pravděpodobnost vzniku koronární příhody v souvislosti s konkrétní lézí (Stone et al., 2011).

Ve velkém multicentrickém registru pacientů po infarktu myokardu a koronární intervenci bylo zaznamenáno 6% pacientů, kteří byli v průběhu jednoho roku indikováni z klinických důvodů k opakované koronární intervenci na jiné lézi (Glaser et al., 2005). Na těchto lézích byla pozorována progresse významnosti zúžení z původních  $37 \pm 21\%$  v době více než tři měsíce před koronární příhodou na  $84 \pm 14\%$  v době následné příhody.

Původně byla ateroskleróza chápána jako postupný pomalý proces, jejímž podkladem je proliferace buněk hladkého svalstva ve stěně tepny (Ross, 1986). Tento koncept byl však v posledních třech desetiletích přehodnocen a byla pospána i rychlá „skokovitá“ progresse plátu (Puri et al., 2014, Jang et al., 2017). Ve jedné prospektivní studii japonských autorů (Yokoya et al., 1999) byla sledována progresse koronární aterosklerózy pomocí opakovaných angiografických vyšetření prováděných v čtyřměsíčních intervalech průběhu jednoho roku. U dvou třetin plátů s progresí šlo o progresi pomalou a postupnou, zatímco jedna třetina vykazovala náhlou rychlou progresi. V podskupině pacientů, u kterých byla pozorována rychlá progresse mezi dvěma angiografickými vyšetřeními, došlo u více než 70% z nich v průběhu sledování i k akutní koronární příhodě, zatímco pacienti bez progresse byli klinicky stabilní. Tato studie dobře demonstrovala, že fáze rychlé progresse plátu je důležitým stádiem vývoje mezi časnou aterosklerózou a vznikem ruptury plátu a AKS.

Tato data mají potenciálně zásadní význam pro klinickou praxi. V několika studiích byla na velkém počtu pacientů pozorována přesvědčivá souvislost mezi progresí koronární aterosklerózy a výskytem kardiovaskulárních příhod (Nicholls et al., 2016). Vzhledem k tomu, že progresse plátu je nutným stádiem vývoje plátu před jeho destabilizací a vznikem koronární příhody, mohou terapeutická opatření cílená na zpomalení progresse plátu (nebo dokonce na jeho regresi) vést k redukci rizika jeho ruptury a infarktu myokardu.

To, že progresi aterosklerózy lze pomocí farmakoterapie ovlivnit prokázala řada studií. V kontextu medikamentózní léčby aterosklerózy bylo vždy za základní cíl považováno snížení plasmatické hladiny LDL-cholesterolu, jehož akumulace v plátech představuje nejdůležitější faktor destabilizace plátu.

První klinické studie zkoumající vliv hypolipidemické léčby na vývoj aterosklerotických plátů byly provedeny se statiny. Statiny jsou kompetitivními inhibitory hydroxy-methylglutaryl-koenzym A-reduktázy, což je enzym katalyzující klíčovou reakci při intrahepatální syntéze cholesterolu. První z těchto studií hodnotily objem aterosklerotických plátů pomocí IVUS (Nissen et al., 2006; Nicholls et al., 2011; Otagiri et al. 2011). Tyto studie přinesly zjištění, že



při intenzivní farmakoterapii statiny dochází k regresi objemu aterosklerotických plátů o zhruba 1-2 % na rok léčby. Tato změna se zdá poměrně malá na to, aby beze zbytku vysvětlila pozitivní klinický dopad intenzivní statinové léčby. Proto byly v dalších studiích sledovány i další morfologické parametry plátů než jen jejich celkový objem, k čemuž bylo nutné použít i novější zobrazovací metody jako je OCT, NIRS nebo CT.

Zároveň byla do klinické praxe zaváděna další hypolipidemika, což umožnilo testovat vliv ještě intenzivnějších farmakoterapeutických režimů než jen samotné léčby statiny. Některé studie prokázaly pozitivní vliv hypolipidemické léčby na morfologii aterosklerotických plátů, a to zejména efekt terapie statiny na snížení objemu jádra plátu a ztlustění jeho fibrózní čepičky (Inoue et al., 2010; Hattori et al., 2012). Tyto změny morfologie plátu jsou projevem jeho stabilizace, což znamená, že snižují pravděpodobnost ruptury, a to i v situaci, kdy stupeň kalcifikací plátu a stenóza lumen tepny zůstávají nezměněny, nebo se dokonce zhorší. To platí zejména pro kalcifikace plátu, jejichž nárůst byl v průběhu statinové léčby pozorován (Alexopoulos et al., 2013). Ve studii PRECISE-IVUS byla pozorována výraznější regrese plátů při duální hypolipidemické léčbě, kdy ke statinu bylo přidáno další hypolipidemikum, ezetimib (Tsujita et al., 2015). Před několika lety byla do klinické praxe zavedena nejmodernější skupina hypolipidemických preparátů – monoklonální protilátky proti proproteinu konvertáze subtilizin-kexin typu 9 (PCSK9). Ve studii ATHEROMO-IVUS byla pozorována korelace hladiny PCSK9 s obsahem nekrotické tkáně v plátu, a to bez závislosti na hladině LDL-cholesterolu (Cheng et al., 2016). I proto se na novou lékovou skupinu inhibitorů PCSK9 okamžitě upnula pozornost s předpokladem, že dramatický efekt této léčby na hladiny LDL-cholesterolu v krvi by mohl být provázen i významným ovlivněním velikosti a složení aterosklerotických plátů.

V roce 2016 byla publikována studie GLAGOV. Byla to první velká randomizovaná studie hodnotící efekt PCSK9 inhibitoru evolokumabu na velikost a složení plátu při jeho přidání ke statinové léčbě. Do studie bylo zařazeno téměř tisíc pacientů s akutním koronárním syndromem a dokumentovanou aterosklerózou. Ve skupině léčené PCSK9 inhibitorem došlo významně častěji k regresi procentuálního objemu plátu (Nicholls et al., 2016). Nicméně tento

pokles byl pouze 1%, což bylo výrazně méně, než bylo očekáváno při dramatickému rozdílu v dosažených plasmatických hladinách LDL-cholesterolu a výraznému benefitu v klinických ukazatelích z jiných studií dosahujících obdobných hodnot krevních lipidů (Schwartz et al., 2018; Sabatine et al., 2017).

Vysvětlení velkého efektu na klinické příhody při malé redukci objemu plátu bylo opět nutno hledat ve vlivu na složení koronárních plátů a jeho strukturu, a to díky studiím využívajícím novější zobrazovací metody jako je NIRS a OCT. Ve studii YELLOW bylo s pomocí NIRS-IVUS prokázáno, že intenzivní léčba statiny vede již po 7 týdnech k významnému snížení obsahu lipidů v plátu (Kini et al., 2013).

Obdobně ve studii EASY-FIT vedla intenzivnější statinová léčba v populaci pacientů s akutním koronárním syndromem ke zvýšení tloušťky fibrózní čepičky detekované pomocí OCT (Komukai et al., 2014).

Několik dalších menších studií došlo vesměs k obdobným výsledkům, tedy že hypolipidemická léčba (intenzivní léčba statinem, popřípadě jeho kombinace s ezetimibem nebo PCSK9 inhibítorem) vede k morfologickým známkám stabilizace. Kromě příznivého vlivu na tloušťku fibrózní čepičky plátu a snížení lipidového obsahu jeho jádra byla popisována i redukce infiltrace makrofágy (Räber et al., 2019; Sugizaki et al., 2020; Hougard et al., 2020). Právě snížení infiltrátu makrofágy může představovat jeden z patofyziologických mechanismů, které vysvětlují velký klinický benefit intenzivní hypolipidemická léčby. Tuto hypotézu podporují pozorování, že přítomnost většího množství makrofágů v povrchové vrstvě plátu je spojena s vyšší incidencí koronárních příhod (Budassi et al., 2022).

Zásadní bylo provedení dvou randomizovaných studií, které shodně hodnotily vliv PCSK9 inhibitoru na stabilizaci plátu. První z nich je HUYGENS, ve které byl pomocí opakovaných OCT vyšetření hodnocen efekt PCSK9 inhibitoru evolocumabu na objem a složení plátu. Ve skupině s evolocumabem byla pozorována významně větší regrese objemu plátu, redukce lipidového jádra, větší nárůst tloušťky fibrózní čepičky a zmenšení infiltrace makrofágy v lipidových plátech (Nicholls et al., 2022).

Druhou významnou studií byla studie PACMAN-AMI, která sledovala vliv léčby PCSK9 inhibítorem alirocumabem pomocí několika zobrazovacích metod (IVUS, NIRS i OCT) po dobu jednoho roku. Studie prokázala pozitivní vliv alirocumabu na velikost a složení plátu ve smyslu výraznější redukce objemu plátu, obsahu lipidů i infiltrátu makrofágy a větší nárůst tloušťky fibrózní čepičky (Räber et al., 2022). Konzistentní snížení lipidové složky plátu a zvětšení tloušťky fibrózní čepičky lze tedy na základě těchto výsledků interpretovat jako projevy stabilizace plátu. V souladu s tím byl v nedávno publikovaných studiích pozorován častější výskyt tenké fibrózní čepičky u plátů s velkým obsahem lipidů ve srovnání s pláty chudými na lipidy (Biccirè et al., 2022).

Obsah lipidů v plátu hodnocený pomocí dle NIRS i přítomnost tenké fibrózní čepičky byly identifikovány jako prediktory progresu plátu (Tomaniak et al. 2022; Uemura et al. 2012). Vzhledem k tomu, že tato progresu představuje významný rizikový faktor pro vznik AKS, nabízí se otázka, které morfologické parametry aterosklerotického plátu jsou při hodnocení rizikového profilu pacienta nejdůležitější. Hypoteticky se může jednat o pláty s nejtenčí fibrózní čepičkou v jednom bodě, pláty s největší plochou tenké fibrózní čepičky, anebo pláty, kde lipidové jádro zabírá největší část obvodu tepny. Všechny tyto a řadu dalších morfologických parametrů lze technicky pomocí OCT identifikovat. Nicméně vztah takto detailních morfologických parametrů k další k progresi aterosklerózy nebyl zatím podrobněji studován.

## **1.9 Hodnocení obsahu lipidů v aterosklerotických plátech**

Z výsledků řady studií tedy vyplývá, že obsah lipidů v aterosklerotickém plátu je zásadním prognostickým faktorem pro vznik akutního koronárního syndromu. Zlatým standardem *in vivo* detekce a kvantifikace lipidů v koronárních plátech je přitom NIRS. Tato metoda byla validována na studii s histologickými nálezy (Gardner et al. 2008), ale kvůli omezené dostupnosti není v klinické praxi běžně využívána. OCT je naopak metoda široce rozšířená v klinické praxi, zejména ve vedení koronárních intervencí. Kromě této hlavní

klinické indikace může být OCT využita k detailnímu hodnocení morfologie plátu. Ačkoli pomocí OCT nelze přímo hodnotit chemické složení plátu, je možné morfologicky identifikovat lipidové jádro. Nabízí se proto využít k detekci a kvantifikaci koronárních lipidů spíše OCT místo NIRS.

Yabushita již před více než dvěma dekádami popsal velkou přesnost OCT v identifikaci lipidových plátů (Yabushita et al. 2002). Co se týče *in vivo* srovnání detekce lipidů pomocí OCT a NIRS jakožto zlatého standardu, byly zatím údaje omezené a rozporuplné. V jedné menší studii na 17 pacientech byla pozorována jen slabá korelace obou metod v detekci lipidů (Yonetsu et al., 2014). To bylo autory částečně vysvětlováno limitací OCT v hodnocení kalcifikovaných plátů, protože u plátů nekalcifikovaných byla korelace mezi oběma metodami dobrá. V některých dalších studiích byla pozorována dobrá korelace mezi NIRS-IVUS a OCT ve stanovení TCFA, a to jak v populaci pacientů s akutní koronárním syndromem, tak u chronických forem ischemické choroby srdeční (Roleder et al., 2014; Zanchin et al., 2021).

I když přibývá důkazů o schopnosti OCT detekovat lipidy v aterosklerotických plátech s podobnou přesností jako u NIRS, závěry nejsou zcela jednoznačné a diskutují se i technické limitace OCT v této indikaci, mezi které patří například horší dosah zobrazení v hlubších vrstvách arteriální stěny. Určitým problémem pro použití OCT k analýze lipidového obsahu v klinické praxi navíc může být složitost jejího vyhodnocení. Systém totiž neprovádí automatickou analýzu lipidů a manuální hodnocení je časově náročné a stejně jako u jiných zobrazovacích metod se objevují snahy o vývoj systémů s částečně nebo plně automatizovaným vyhodnocením (Isodori et al. 2021). Detailní analýza morfologie plátu pomocí OCT s identifikací konkrétních parametrů, které dobře korelují s obsahem lipidů stanoveným dle NIRS, by potenciálně mohla významně zpřesnit rizikovou stratifikaci pacientů v klinické praxi.

## **2 HYPOTÉZY A CÍLE VĚDECKÉ PRÁCE**

### **2.1 Hypotézy**

V práci byly testovány následující hypotézy:

#### **Hypotéza č. 1:**

Morfologické charakteristiky a vysoký obsah lipidů v aterosklerotických plátech jsou rizikovými faktory progresse aterosklerózy.

#### **Hypotéza č. 2:**

Obsah lipidů v aterosklerotických plátech lze spolehlivě detekovat na základě detailní morfologické analýzy.

### **2.2 Cíle vědecké práce**

1. Vyhodnotit progresi aterosklerózy a identifikovat prediktory této progresse pomocí detailní analýzy aterosklerotických plátů s využitím OCT a NIRS.

2. Analyzovat korelaci morfologických parametrů přítomnosti lipidů v aterosklerotických plátech s lipidovým obsahem stanoveným podle NIRS.

## **3 METODIKA**

### **3.1 Studijní soubor**

Do studie byli zařazeni dospělí pacienti s akutním koronárním syndromem, kteří byli z klinických důvodů indikováni k akutní koronarografii. Studie probíhala v jednom komplexním kardiovaskulárním centru (Nemocnice Na Homolce, Praha, Česká republika). Podmínkou k zařazení pacienta byla přítomnost alespoň jedné aterosklerotické léze, která nebyla zodpovědná za akutní ischemii myokardu (tzv. non-culprit léze), nebyla indikována k revaskularizaci a zároveň byla vhodná k vyšetření pomocí intrakoronárního zobrazení. Vylučovacími kritérii byla hemodynamická nestabilita, závažná renální insuficience (odhadovaná glomerulární filtrace nižší než 30 ml/min), těhotenství a očekávaná délka života pod dva roky. Všichni pacienti podstoupili intravaskulární vyšetření zvolené non-culprit léze pomocí kombinovaného vyšetření katetrem pro NIRS-IVUS a katetrem pro OCT. Všichni pacienti poskytli při zákroku písemný informovaný souhlas a studie byla schválena místní etickou komisí.

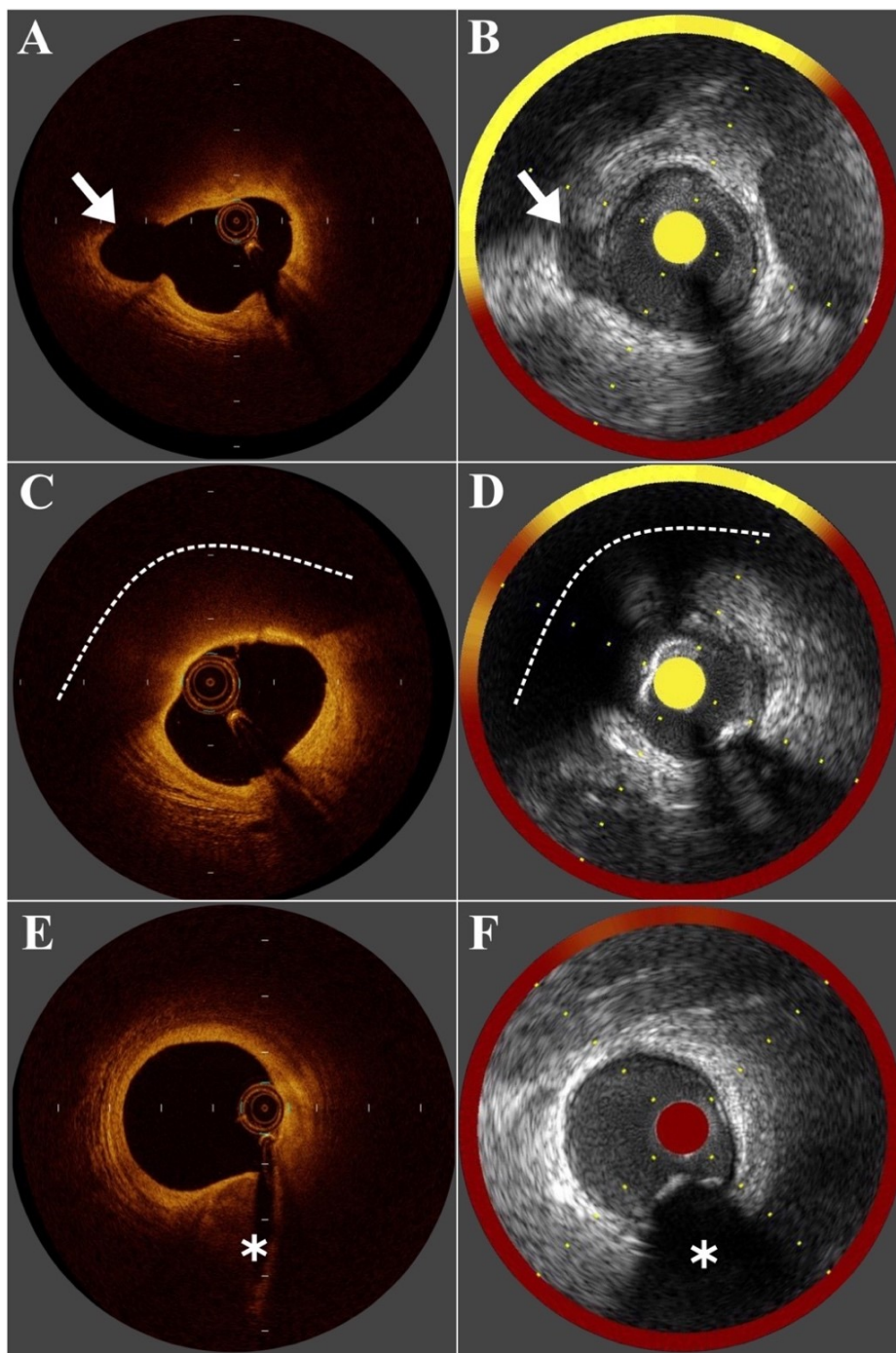
### **3.2 Intrakoronární zobrazení**

Po provedení SKG a případné PCI v místě akutní léze byla dle úvahy operátora vybrána jedna non-culprit léze, která nebyla na základě angiografie nebo měření frakční průtokové rezervy indikována k revaskularizaci. Tato léze musela být lokalizovaná na nativní koronární tepně bez předchozí intervence. Nebyly vyšetřovány tepny s excesivními kalcifikacemi, extrémním vinutím a průměrem pod 2.5 mm. S použitím OCT a NIRS-IVUS byl

následně vyšetřen identický segment tepny. Systémově byl aplikován nefrakcionovaný heparin, jehož podávání bylo řízeno podle hodnot aktivovaného koagulačního času s cílovou hodnotou >250 sekund. Před zavedením instrumentária byl intrakoronárně podán nitrát přes vodící katetr.

Nejprve byla provedena OCT pomocí katetru Dragonfly™ (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA) a komerčně dostupným zobrazovacím systémem Ilumien (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA). Katetr byl umístěn distálně za vyšetřovanou lézi a byl proveden záznam obrazu za kontinuálního automatického posunu katetru (pullback) rychlostí 20 mm/s. Během záznamu byla krev vymyta kontrastní látkou s použitím automatického injektoru rychlostí 3 ml/s. Následně byl proveden NIRS-IVUS pomocí komerčně dostupného zobrazovacího systému TVC Imaging system™ a katetru TVC Insight™ Catheter (Infraredex, Inc., Burlington, MA, USA). Záznam NIRS a IVUS byl proveden v průběhu motorizovaného posunu katetru rychlostí 0,5 mm/s. Oblasti se špatnou kvalitou zobrazení byly vyřazeny z analýzy.

Obrazové záznamy z OCT i NIRS-IVUS byly uloženy v digitální formě. Na záznamech z obou modalit byly identifikovány identické anatomické orientační body (např. odstupující postranní větve nebo místo s minimální plochou lumen). Při použití odstupu boční větve k určení koronárního segmentu jsme použili distálně stěnu proximální boční větve a proximálně stěnu distální boční větve. Anatomické orientační body byly použity k identifikaci odpovídajících koronárních segmentů na záznamech z obou modalit (obr. 8).



**Obrázek 8. Identifikace identických oblastí při vyšetření OCT a NIRS-IVUS.**

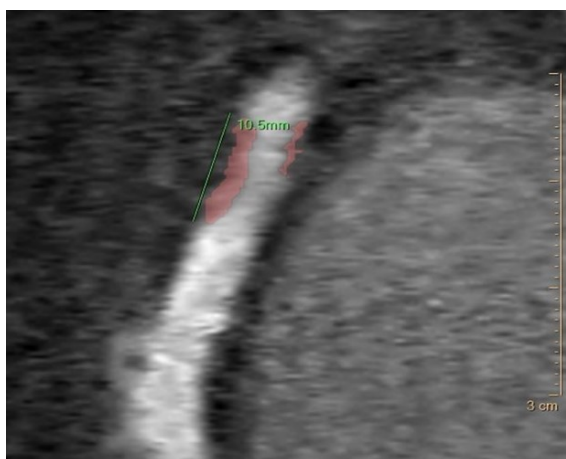
Příklady snímků tepny na příčném řezu optické koherentní tomografie (levý sloupec) a NIRS-IVUS (pravý sloupec). (A, B) Odsup boční větve (šipka). (C, D) Lipidové jádro (přerušovaná čára). (E, F) Kalcifikace (hvězdička).

*IVUS - intravaskulární ultrazvuk; NIRS - near infrared spectroscopy; OCT – optická koherentní tomografie.*



### 3.3 CT koronarografie

CT vyšetření koronárních tepen bylo prováděno párově s odstupem jednoho a dvou roků od proběhlého akutního koronárního syndromu a vstupního vyšetření. Vyšetření byla provedena na multidetektorovém přístroji Siemens Somatom Definition Flash, postkontrastně v režimu CT koronarografie s prospektivním gatingem. Vyšetřované léze pro hodnocení na CT byla předem definována na základě angiografie koronárního řečiště. Samotné hodnocení potom proběhlo v postprocessingovém programu Intellispace Portal, Philips Healthcare Engineering, Netherlands. Pro hodnocení byly vybrány série s největší kontrastní náplní v koronárním řečišti a nejméně artefakty. Nejprve byl v multiplanárním režimu identifikován vyšetřovaný segment, samotná volumetrie proběhla v komponentě Tumor Tracking se semiautomatickou 3D segmentací umožňující měření objemu s přesností na  $0,001 \text{ cm}^3$ . Byla zvláště měřena kalcifikovaná a “měkká” komponenta plátu a celkový objem plátu dané léze ve vyznačené části tepny (obr. 9). Data byla hodnocena párově tak, aby současným hodnocením párových vyšetření bylo při porovnání objemu lézí dosaženo maximální přesnosti. Některá vyšetření byla označena jako nehodnotitelná z důvodu malé náplně v koronárních tepnách či pro artefakty.



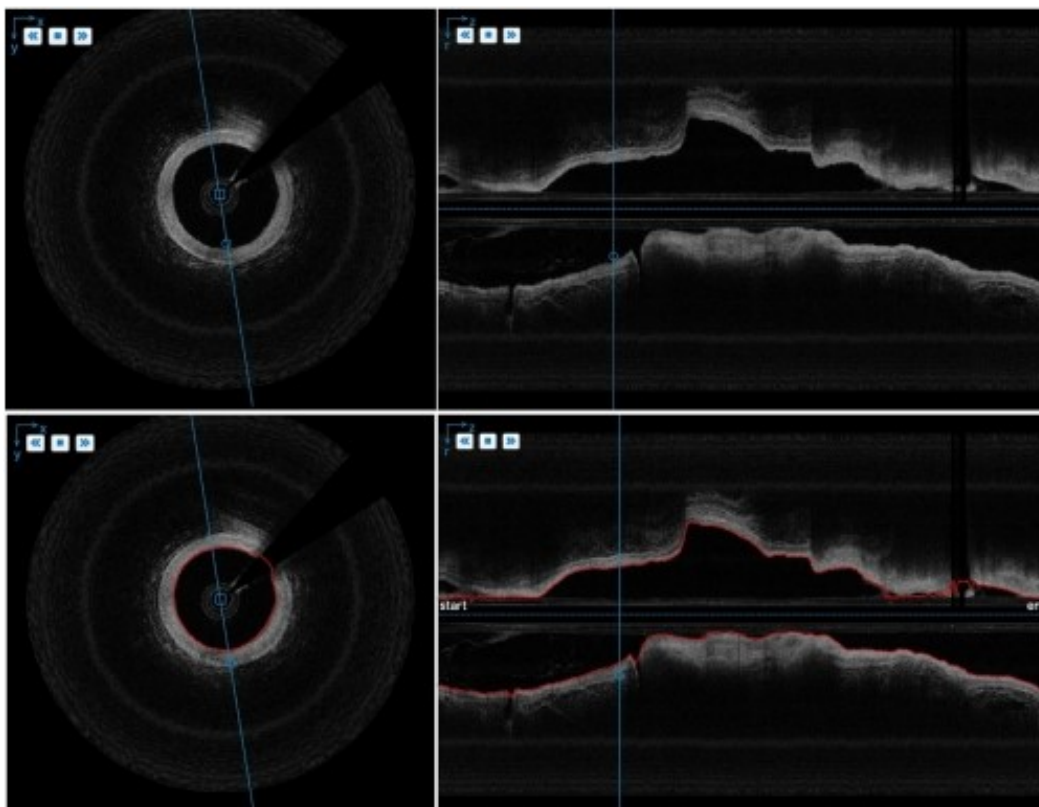
**Obrázek 9. Příklad hodnocení objemu koronárního plátu pomocí CT vyšetření.**

Zobrazena pravá věnčitá tepna, v jejíchž středním úseku je přítomen excentrický koronární plát. Barevně jsou znázorněny hmoty plátu ve dvourozměrném zobrazení.

### 3.4 Vyhodnocení OCT

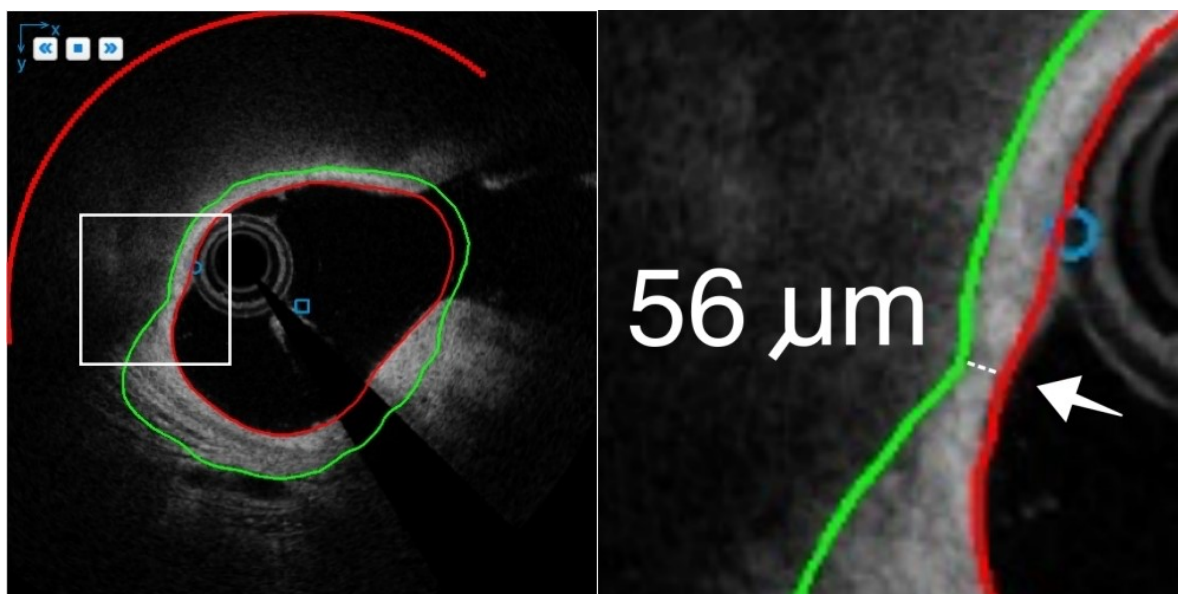
Všechny OCT záznamy OCT byly analyzovány pomocí softwaru ICWA-OCT vyvinutém na The University of Iowa, Iowa City, Iowa, USA. Jde o semiautomatický software využívající umělé inteligence, model hlubokého učení a optimalizační techniku založenou na grafech (Sun et al., 2013; Chen et al., 2018; Jensen et al., 2023). Tento software byl v naší studii použit k analýze zastoupení lipidů v plátu a stanovení síly fibrózní čepičky.

U každého OCT snímku byly na příčném řezu tepnou systematicky segmentovány kontury lumen tepny a fibrózní čepičky nad lipidovým jádrem pomocí trojrozměrné metodiky (obr. 10). Všechny automaticky identifikované kontury byly ještě verifikovány a podle potřeby manuálně korigovány (obr. 11).



**Obrázek 10. Segmentace lumen koronární tepny pomocí softwaru ICWA-OCT.**

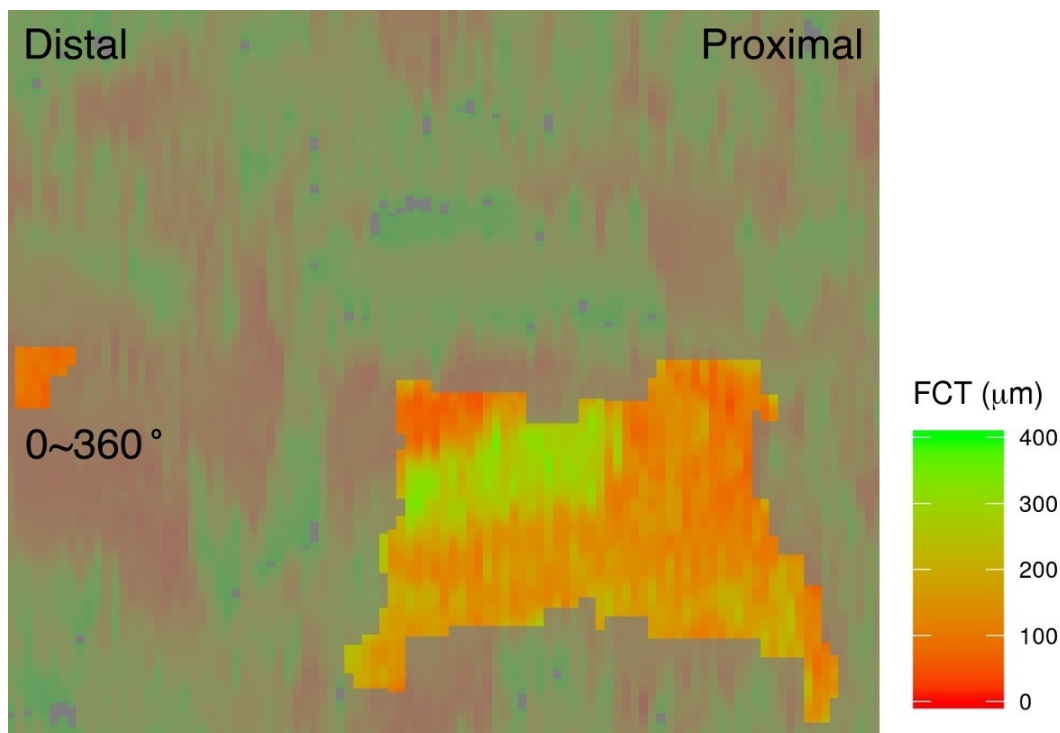
Jedná se o semiautomatický software, který zpracovává záznam pořízený pomocí optické koherentní tomografie. Vlevo jsou zobrazení tepny na příčném řezu, vpravo pak v dlouhé ose. Na obou dolních obrázcích je patrna červená linie, která odpovídá kontuře lumen tepny po její automatické segmentaci.



**Obrázek 11. Měření síly tenké fibrózní čepičky fibroateromu.**

Je zobrazen řez koronární tepnou pomocí optické koherentní tomografie pomocí semiautomatického softwaru ICWA-OCT. V rozsahu výseče mezi číslicemi 9 a 1 na pomyslném ciferníku hodin a je lipidový plát. Červená linka vymezuje hranici mezi lumenem tepny a fibrózní čepičkou, zelená linka pak okraj fibrózní čepičky. Prostor mezi oběma linkami zobrazuje sílu fibrózní čepičky. V tomto případě jde fibroaterom s velmi tenkou fibrózní čepičkou. Na obrázku její síla změřena na 56  $\mu\text{m}$ .

Části cévní stěny, které byly nehodnotitelné kvůli artefaktům nebo stínu vodícího drátu, byly z další analýzy vyloučeny. Segmenty obsahující lipidový plát byly definovány manuálně stejně jako cirkumferenciální rozsah lipidového jádra a fibrózní čepičky (lipidový úhel). To umožnilo vyhodnotit celkový rozsah fibrózní čepičky v rámci každého snímku příčného řezu i v rámci celého segmentu v dlouhé ose tepny (obr. 12). Následná kvantitativní volumetrická analýza celého úseku poskytla údaje o průměrné a minimální tloušťce fibrózní čepičky, délce a procentu snímků vykazujících konkrétní tloušťku fibrózní čepičky, celkové a procentuální ploše povrchu fibrózní čepičky, objemu fibrózní čepičky a hodnotách průměrného, maximálního a celkového lipidového úhlu vyjádřeného jako výseč s výskytem lipidového jádra. Na základě volumetrické analýzy OCT nálezů bylo takto identifikováno celkem 24 morfologických parametrů.

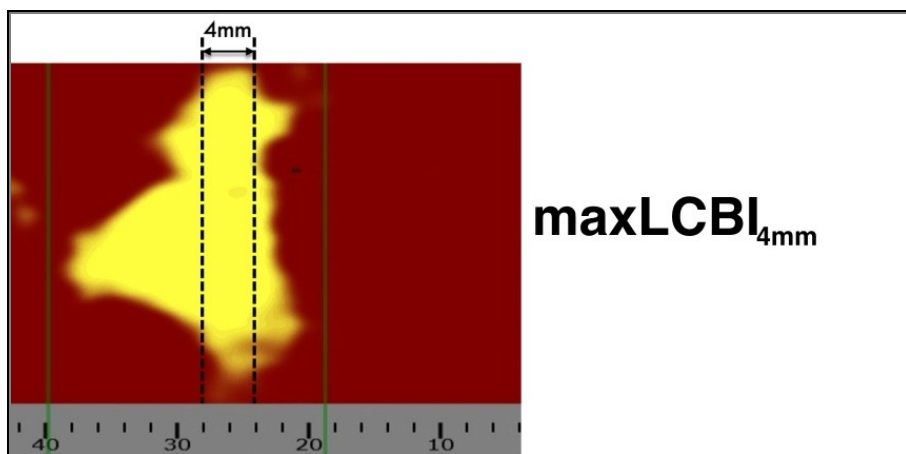


**Obrázek 12. Dvourozměrná rekonstrukce síly fibrózní čepičky.**

Analýza vychází ze zpracování dat z vyšetření optickou koherentní tomografií pomocí semiautomatického softwaru ICWA-OCT. Koronární tepna je zobrazena jako „rozbalený koberec“, na ose „y“ je cirkumferenciální informace (0-360°) a na ose „x“ longitudinální informace (distálně - proximálně). Analýza pomocí barevného kódování poskytuje informaci o síle fibrózní čepičky v celém vyšetřeném segmentu tepny a po celém jejím obvodu.

### 3.5 Vyhodnocení NIRS

Přítomnost lipidového jádra byla ze záznamu NIRS hodnocena pomocí tzv. blokového chemogramu. V každém analyzovaném segmentu koronární tepny, kde byl lipid detekován, byl pro kvantifikaci lipidového obsahu použit maxLCBI<sub>4mm</sub>). Ten představuje maximální LCBI (podíl pixelů s pravěpodobnou přítomností lipidů vynásobený 1000) pro 4mm podélný úsek tepny s nejvyšším zjištěným množstvím lipidů (obr. 13).



**Obrázek 13. Kvantifikace obsahu lipidů podle spektroskopie.**

Zobrazen tzv. chemogram získaný při vyšetření NIRS (near infrared spectroscopy), kde žlutá barva označuje oblasti s vysokou pravděpodobností výskytu lipidů. Ke kvantifikaci lipidového obsahu je používán index označovaný jako  $\text{maxLCBI}_{4\text{mm}}$  (lipid-core burden index), který představuje 4 mm podélný úsek tepny s nejvyšším zjištěným množstvím lipidů. Na obrázku je chemogram plátu s extrémní hodnotou  $\text{maxLCBI}_{4\text{mm}}$  932 vzhledem k tomu, že lipidová složka zabírá téměř celý obvod tepny.

### 3.6 Statistická analýza

Do analýzy bylo zahrnuto 24 morfologických parametrů z volumetrické analýzy OCT, hodnota  $\text{maxLCBI}_{4\text{mm}}$  získaná při vyšetření NIRS a 25 demografických parametrů.

Spojité proměnné byly vyjádřeny jako průměr a standardní odchylka. Hodnoty  $\text{maxLCBI}_{4\text{mm}}$  byly analyzovány jednak jako spojité proměnné, jednak jako kategorické proměnné (nízká versus vysoká hodota) se zohledněním klinicky relevantní prahové hodnoty (400). Ke zkoumání vztahů mezi proměnnými (demografická data, parametry z měření OCT, NIRS a vývoje objemu plátu podle CT) byl podle potřeby použit Pearsonův korelační test. K posouzení rozdílů v morfologických parametrech podle OCT mezi skupinami charakterizovanými nízkými a vysokými hodnotami  $\text{maxLCBI}_{4\text{mm}}$  byl pak použit nepárový t-test. K analýze predikční schopnosti kvantitativních proměnných z OCT analýzy ve vztahu k výskytu prahové hodnoty  $\text{maxLCBI}_{4\text{mm}}$  byla provedena ROC analýza. Závislosti mezi proměnnými vztahujícími se k analýze OCT a NIRS, stejně jako mezi parametry z OCT a objemy plátu podle

CT byly zkoumány pomocí párového Wilcoxonova testu. Kategoriální data byla porovnávána pomocí McNemarova testu.

K predikci hodnot  $\max\text{LCBI}_{4\text{mm}}$  na základě demografických údajů a vyšetření OCT byla použit výběr parametrů založený na metodě “random forest”. K vyhodnocení významnosti predikce byla u každého pacienta provedena křížová validace s vynecháním jednoho parametru (leave-one-out). Porovnáním modelů s konkrétním parametrem a bez něj byl pak určen význam jednotlivých parametrů. Následně byla provedena multivariační analýza k posouzení  $\max\text{LCBI}_{4\text{mm}}$  pomocí lineárního modelu využívajícího vybrané parametry. Obdobně byl vytvořen prediktivní model pro binární predikci vývoje objemu plátu (progrese versus absence progrese) na základě vybraných morfologických parametrů z OCT vyšetření.

Za statisticky významnou byla považována hodnota  $p < 0,05$ . Všechna statistická vyhodnocení výsledků byla provedena pomocí programu R 3.5.1.

## **4 VÝSLEDKY**

### **4.1 Soubor pacientů**

V období od ledna 2015 do ledna 2018 bylo do studie zařazeno celkem 40 pacientů, kteří splnili vstupní kritéria (tab. 2). Průměrný věk byl 60 let a většinu pacientů (85%) tvořili muži. Průměrná hodnota LDL cholesterolu byla 3,5 mmol/l. U dvou třetin pacientů (27) se jednalo o STEMI a u zbývajících 13 pacientů o AKS bez ST elevace (NSTEMI-AKS). U všech 40 pacientů se podařilo bez komplikací provést vyšetření pomocí intrakoronárního zobrazení identické non-culprit léze vybrané tepny pomocí NIRS-IVUS i OCT. Všichni pacienti byli zařazeni do analýzy hodnocení obsahu lipidů pomocí obou zobrazovacích metod. Průměrná hodnota  $\max\text{LCBI}_{4\text{mm}}$  byla  $319 \pm 213$ .

<b>Pacienti (n=40)</b>	
Věk (roky)	60 ± 8,9
Ženy	6 (15,0)
Rodinná anamnéza ICHS	12 (30,0)
Aktivní nikotinismus	28 (70,0)
Arteriální hypertenze	17 (42,5)
Hyperlipidémie	13 (32,5)
Diabetes mellitus	6 (15,0)
Léčba statinem	10 (25,0)
Léčba ACEI/sartanem	14 (35,0)
Léčba betablokátozem	5 (12,5)
<b>Lipidogram</b>	
Cholesterol (mmol/l)	5,2 ± 1,1
LDL-cholesterol (mmol/l)	3,5 ± 1,0
<b>Klinická manifestace</b>	
STEMI	27 (67,5)
NSTE-AKS	13 (32,5)
EF levé komory (%)	55 ± 10,2
<b>Hodnocená tepna</b>	
Ramus interventricularis anterior	14 (35,0)
Ramus circumflexus	11 (27,5)
Arteria coronaria dextra	15 (37,5)
MLA vyšetřované léze (mm <sup>2</sup> )	4,5 ± 2,3
MLD vyšetřované léze (mm)	2,4 ± 0,6

### **Tabulka 2 Demografické parametry pacientů.**

Data vyjádřena jako průměr se směrodatnou odchylkou, resp. počet a procentuální výskyt.

*ACEI - inhibitory angiotenzin kovertujícího enzymu; ICHS - ischemická choroba srdeční; EF - ejekční frakce; MLA - minimal lumen area; MLD - minimal lumen diameter; NSTEMI - akutní koronární syndrom bez ST elevací; STEMI - infarkt myokardu s elevacemi ST.*

První vyšetření CT koronarografií podstoupilo celkem 36 pacientů. Z toho u 30 pacientů bylo provedeno i druhé CT vyšetření s odstupem jednoho roku. Z těchto 30

pacientů bylo u šesti z nich jedno z párových vyšetření horší kvalitu zobrazení, což znemožnilo hodnotit objemy koronárních plátů. Celkem 24 pacientů, u kterých byla získána kvalitní data z obou CT vyšetření, bylo zařazeno do hodnocení progresu objemu aterosklerotického plátu dané léze.

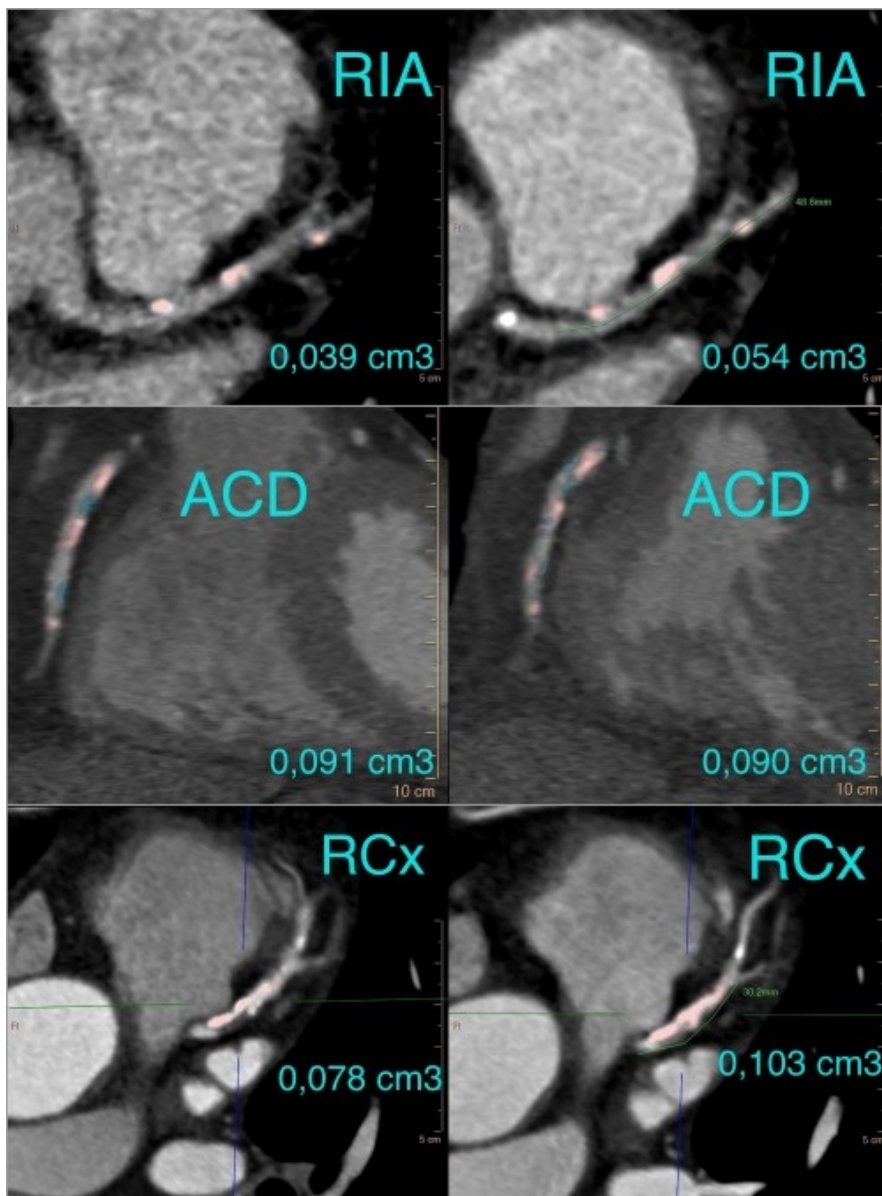
#### **4.2 Predikce progresu plátů na základě morfologických charakteristik a lipidového obsahu**

K hodnocení progresu aterosklerotických plátů byla použita data z volumetrické analýzy CT koronarografie. Byla hodnocena změna objemu plátu mezi oběma CT vyšetřeními v odstupu jednoho roku, a to změna celkového objemu plátu a zvláště změna kalcifikované a nekalcifikované části plátu. Cílem analýzy bylo predikovat na základě vstupních dat získaných z intrakoronárního zobrazení pomocí OCT a NIRS progresi aterosklerotických plátů v průběhu jednoho roku hodnocenou CT koronarografií.

Z celkového počtu 24 hodnocených lézí došlo k progresi u 14 (58%) nich, zatímco u 10 (42%) lézí zůstal objem plátu bez progresu, tj. byl buď stacionární, nebo menší (obr. 14). Průměrný celkový objem plátu byl při prvním vyšetření  $65,1 \pm 54,1 \text{ mm}^3$ , při kontrolním vyšetření s odstupem roku pak  $68,9 \pm 55,8 \text{ mm}^3$ .

Nepozorovali jsme žádnou významnou lineární korelaci mezi morfologickými parametry dle OCT ani lipidovým obsahem dle NIRS a progresí plátu. Jediným parametrem, kde byla zjištěna pozitivní lineární korelace se změnou celkového objemu plátu byla sérová hladina kreatininu ( $p = 0,017$ ,  $R = 0,48$ ). Zajímavým nálezem byla negativní korelace tělesné výšky pacienta s nárůstem kalcifikované složky plátu ( $p = 0,016$ ,  $R = 0,49$ ).

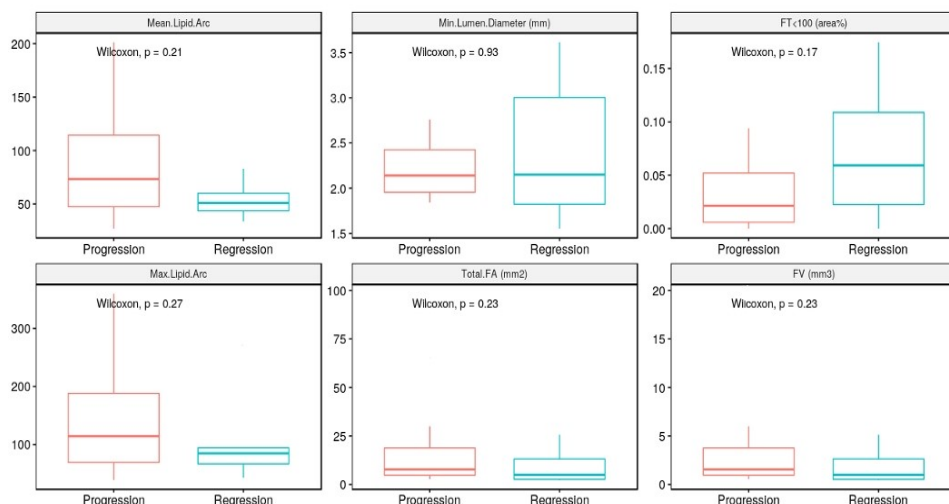




**Obrázek 14. Příklady vývoje objemu aterosklerotického plátu na CT zobrazení.**

Párová zobrazení stejné tepny s volumetrickou analýzou u dvou vyšetření v rozmezí jednoho roku. Na horní a dolní části obrázku jsou příklady lézí, u kterých došlo k progresi v průběhu sledování. V prostřední části je příklad stacionárního koronárního plátu.

*RIA* – ramus interventricularis anterior; *ACD* – arteria coronaria dextra; *RCx* – ramus circumflexus.



**Obrázek 15. Binární predikce změny celkového objemu plátu.**

Změna objemu byla hodnocena jako progrese versus absence progrese (stacionární objem plátu či regrese) na základě zmíněných morfologických OCT parametrů.

*FT – fibrous cap thickness (síla fibrózní čepičky); FA – fibroaterom; FV – fibrous cap volume (objem fibrózní čepičky).*

Parametr	<i>p</i>
Podíl snímků s FCT <200 $\mu\text{m}$ (%)	0,11
FCT <200 $\mu\text{m}$ (% plochy FA)	0,89
FCT <100 $\mu\text{m}$ (% plochy FA)	0,17
FCT <65 $\mu\text{m}$ (% plochy FA)	0,43
MLA ( $\text{mm}^2$ )	0,93
Maximální lipidový úhel ( $^\circ$ )	0,27
Průměrný lipidový úhel ( $^\circ$ )	0,21
Celková plocha FA ( $\text{mm}^2$ )	0,23
Plát s FCT < 100 $\mu\text{m}$ ( $\text{mm}^2$ )	0,79
Objem fibrózní čepičky ( $\text{mm}^3$ )	0,23

**Tabulka 3. Binární predikce vývoje plátu na základě jednotlivých morfologických parametrů odvozených z OCT.**

*FCT – fibrous cap thickness (síla fibrózní čepičky); FA – fibroaterom; MLA – minimal lumen area (minimální plocha lumen); OCT – optická koherentní tomografie.*

Dále jsme se pokoušeli o binární predikci změny celkového objemu plátu ve smyslu progresu *versus* absence progresu (stacionární objem plátu či regrese) na základě zmíněných morfologických OCT parametrů (obr. 15). Žádný z parametrů nebyl v této predikci statisticky významný (tbl. 3). Stejně tak nebyl žádný samostatný parametr významným prediktorem progresu ani jedné ze složek plátu (jeho kalcifikovaná, resp. nekalcifikovaná složka).

Při selekci nejdůležitějších parametrů jsme identifikovali tři z nich, jejichž kombinace predikovala progresi plátu se přesností 70,8 % (tbl. 4). Těmito parametry byly minimální plocha lumen (MLA), relativní zastoupení snímků se zachycenou FCT (fibrous cap thickness, síla fibrózní čepičky) <200 µm a průměrná hodnota úhlu lipidového jádra plátu. Pomocí kombinace těchto tří morfologických parametrů bylo možné predikovat progresi konkrétní léze se senzitivitou 85,7 %. Nicméně hodnoty specifity (50%) a celkové přesnosti (70,8%) při predikci progresu objemu plátu tímto způsobem nenasvědčily pro spolehlivost takového přístupu (tbl. 5).

		Vývoj plátu		Celkem
		Progrese	Bez progresu	
Predikce (OCT)	Progrese	12 (50 %)	5 (21 %)	17
	Bez progresu	2 (8 %)	5 (21 %)	7
Celkem		14	10	24

**Tabulka 4. Binární predikce vývoje plátu na základě kombinace morfologických parametrů odvozených z optické koherentní tomografie.**

Uvedené hodnoty platí pro kombinaci tří parametrů (minimální plocha lumen, podíl snímků se silou fibrózní čepičky <200 µm, průměrný lipidový úhel).

*OCT – optická koherentní tomografie.*

Parametr	Hodnota
Senzitivita	85,7 %
Specifická	50,0 %
Pozitivní prediktivní hodnota	70,6 %
Negativní prediktivní hodnota	71,4 %
Celková přesnost	70,8 %

**Tabulka 5. Přesnost binární predikce progresu plátu na základě kombinace morfologických parametrů odvozených z optické koherentní tomografie.**

Uvedené hodnoty platí pro kombinaci tří parametrů (minimální plocha lumen, podíl snímků se silou fibrózní čepičky <200  $\mu\text{m}$ , průměrný lipidový úhel).

**4.3 Hodnocení lipidového obsahu na základě morfologické analýzy**

Morfologické parametry lipidového plátu hodnocené pomocí OCT korelovaly s  $\text{maxLCBI}_{4\text{mm}}$  v porovnání jako spojité proměnné (tab. 6). Silná korelace byla pozorována i při srovnání výsledku NIRS jako kategorické proměnné se zohledněním klinicky relevantní prahové hodnoty  $\text{maxLCBI}_{4\text{mm}}$  400 (tab. 7).

Parametr	Hodnota	R	p
Průměrná FCT ( $\mu\text{m}$ )	160.5 $\pm$ 84	0.39	0.012
Minimální FCT ( $\mu\text{m}$ )	63 $\pm$ 50	0.05	0.738
Délka plátu s FCT <65 $\mu\text{m}$ (mm)	1.5 $\pm$ 3.5	0.66	<0.001
Celková plocha FA ( $\text{mm}^2$ )	11.9 $\pm$ 19.1	0.74	<0.001
Celková plocha FA <65 $\mu\text{m}$ ( $\text{mm}^2$ )	0.05 $\pm$ 0.2	0.56	<0.001
Plát s FCT <65 $\mu\text{m}$ (% plochy FA)	0.24 $\pm$ 0.5	0.31	0.048
Objem fibrózní čepičky ( $\text{mm}^3$ )	2.4 $\pm$ 3.8	0.74	<0.001
Maximal lipidový úhel ( $^\circ$ )	96.9 $\pm$ 91.3	0.85	<0.001
Průměrný lipidový úhel ( $^\circ$ )	55.4 $\pm$ 48.4	0.81	<0.001
Celkový lipidový úhel ( $^\circ$ )	3179 $\pm$ 5351	0.74	<0.001

**Tabulka 6. Korelace mezi jednotlivými morfologickými parametry volumetrické analýzy OCT a maxLCBI<sub>4mm</sub> jako spojitéch proměnných.**

*FCT - fibrous cap thickness (síla fibrózní čepičky); FA - fibroaterom; OCT – optická koherentní tomografie; maxLCBI<sub>4mm</sub> – 4mm lipid-core burden index.*

Parametr	maxLCBI <sub>4mm</sub> $\geq$ 400	maxLCBI <sub>4mm</sub> <400	p
Průměrná FCT ( $\mu\text{m}$ )	183.0 $\pm$ 31.0	149.6 $\pm$ 98.7	0.12
Minimální FCT ( $\mu\text{m}$ )	55.2 $\pm$ 29.4	66.8 $\pm$ 57.5	0.41
Celková plocha FA ( $\text{mm}^2$ )	27.0 $\pm$ 27.2	4.6 $\pm$ 5.9	0.012
Plát s FCT <65 $\mu\text{m}$ ( $\text{mm}^2$ )	0.1 $\pm$ 0.3	0.0 $\pm$ 0.0	0.16
Plocha plátu s FCT <65 $\mu\text{m}$ (%)	0.3 $\pm$ 0.3	0.2 $\pm$ 0.5	0.60
Objem fibrózní čepičky ( $\text{mm}^3$ )	5.4 $\pm$ 5.4	0.9 $\pm$ 1.2	0.012
Maximal lipidový úhel ( $^\circ$ )	178.3 $\pm$ 107.2	57.7 $\pm$ 47.9	0.002
Průměrný lipidový úhel ( $^\circ$ )	95.8 $\pm$ 57.4	36.0 $\pm$ 28.1	0.003
Celkový lipidový úhel ( $^\circ$ )	7423.5 $\pm$ 7717.6	1134.6 $\pm$ 1454.7	0.013

**Tabulka 7. Korelace mezi morfologickými parametry volumetrické analýzy OCT a maxLCBI<sub>4mm</sub> jako kategorických proměnných. Zkratky viz tab. 6.**

Pomocí metody „random forest“ bylo jako potenciální prediktory hodnoty maxLCBI<sub>4mm</sub> identifikováno 18 morfologických parametrů odvozených z vyšetření OCT (FCT, plocha lumen a lipidový úhel). Na základě multivariační analýzy těchto parametrů byly jako nejvýznamnější prediktory identifikovány průměrná FCT s  $\beta=0,99$  (95% CI: 0,88, 1,10,  $p=0,002$ ) a maximální lipidový úhel s  $\beta=1,56$  (95% CI: 1,46, 1,66,  $p <0,001$ ; tab. 8).

Parametr	Beta	SE	T	p
Intercept	43.75	40.28	1.09	0.29
Maximální lipidový úhel (°)	1.56	0.26	6.08	<0.001
Plát s FCT <65 $\mu\text{m}$ ( $\text{mm}^2$ )	162.24	117.14	1.39	0.18
MLA ( $\text{mm}^2$ )	-8.67	7.36	-1.18	0.25
Průměrná FCT ( $\mu\text{m}$ )	0.99	0.2923	3.39	0.002

**Tabulka 8. Prediktory maxLCBI<sub>4mm</sub> z multivariační analýzy.**

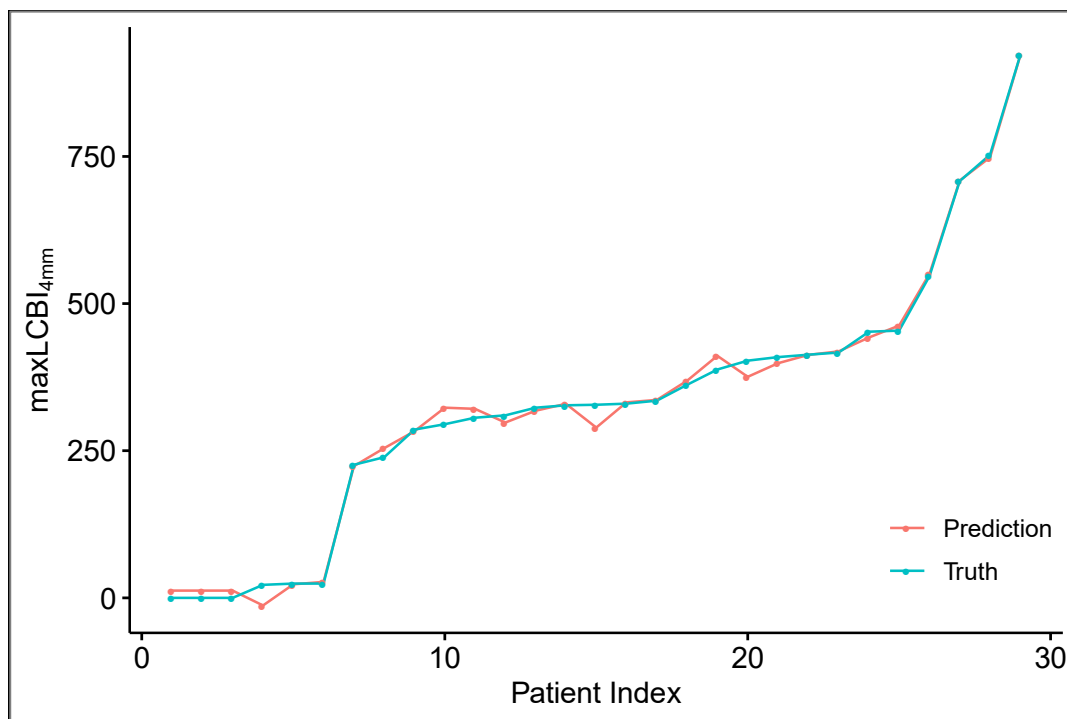
*FCT - fibrous cap thickness (síla fibrózní čepičky; MLA – minimal lumen area (minimální plocha lumen); SE – standard error (standardní chyba).*

Při srovnání hodnot skutečných hodnot maxLCBI<sub>4mm</sub> získaných z měření pomocí NIRS a predikovaných podle údajů z volumetrické analýzy OCT byly mezi oběma hodnotami jen zanedbatelné rozdíly (obr. 15 a 16). K posouzení nejpřesnějších prediktorů maxLCBI<sub>4mm</sub> >400 na OCT byla provedena ROC (receiver operating characteristic) analýza (obr. 17).

**4.3.1 Pacienti s negativními nálezy**

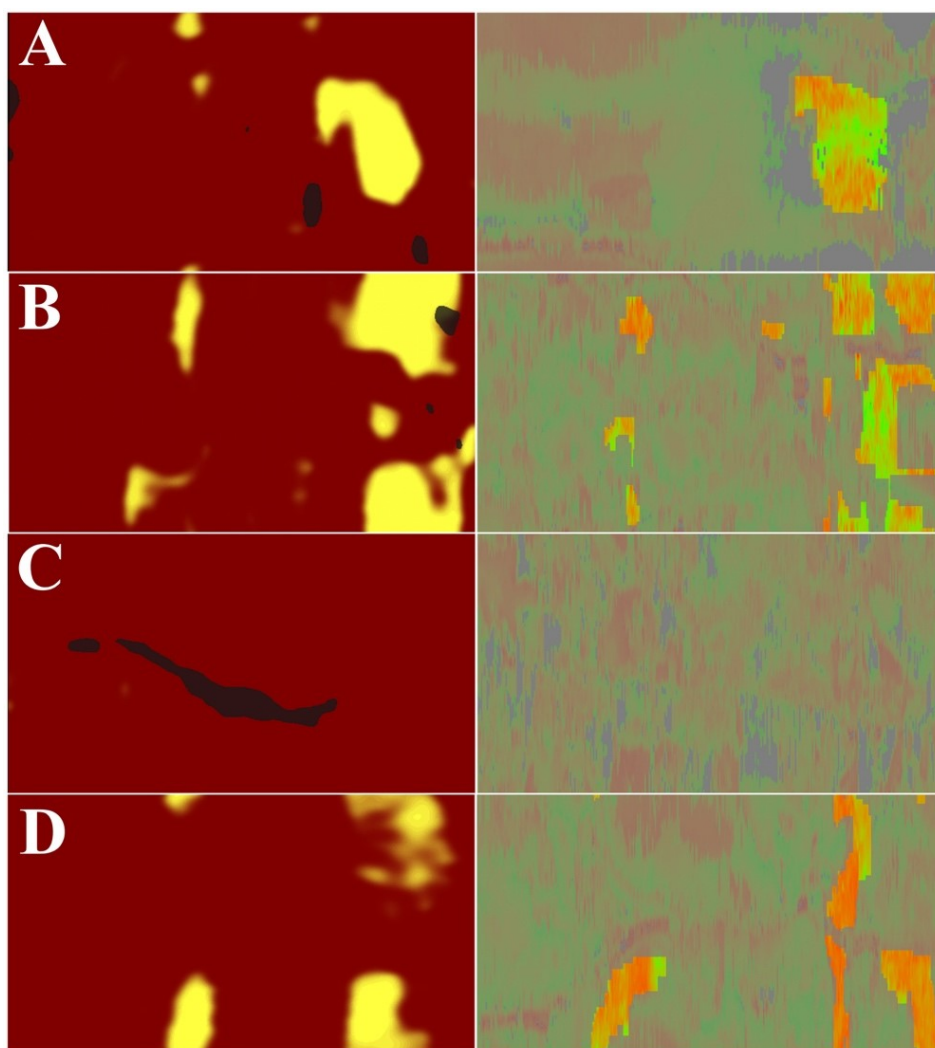
U pacientů s absencí lipidů v plátu vyšetřované léze jsme pozorovali shodu mezi oběma metodami. Čtyři pacienti ze 40 měli nulovou hodnotu plochy fibroateromu. Tři z nich měli rovněž nulovou hodnotu LCBI a zbývající pacient měl pouze minimální hodnotu LCBI (2,0). Naopak čtyři další pacienti měli nulovou hodnotu LCBI. Tři z nich odpovídali první

skupině s nulovou plochou fibroateromu a poslední měl plochu fibroateromu blízkou nule (5,2 mm<sup>2</sup>).



**Obrázek 15. Rozdíl mezi predikovaným a skutečným maxLCBI4mm.**

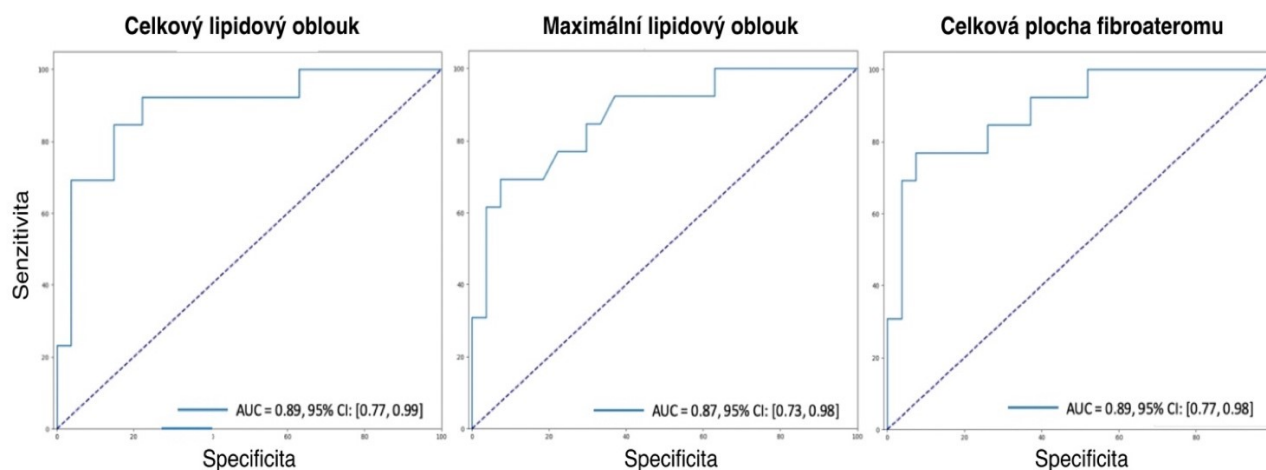
Srovnání predikovaného maxLCBI<sub>4mm</sub> (4mm lipid-core burden index) s použitím vybraných morfologických parametrů z analýzy optické koherentní tomografie a skutečného maxLCBI<sub>4mm</sub> měřeného pomocí NIRS.



**Obrázek 16. Srovnání hodnocení lipidového obsahu pomocí NIRS a OCT.**

Příklady chemogramů near infrared spectroscopy (NIRS) a odpovídajících 2D-rekonstrukcí síly fibrózní čepičky (fibrous cap thickness, FCT) na základě optické koherentní tomografie (OCT) od čtyř pacientů (A-D). Osa "x" představuje podélnou polohu a osa "y" obvodovou polohu. Žluté oblasti chemogramů NIRS (levý sloupec) označují vysokou pravděpodobnost výskytu lipidového jádra, zatímco červené oblasti značí nepřítomnost lipidů. Odpovídající 2D-rekonstrukce odvozená z analýzy OCT (pravý sloupec) ukazují fibroateromy s barevně odlišeným rozsahem FCT zobrazené podélně (osa "x") a cirkulerciálně (osa "y") na „rozbalené“ cévní stěně. Žlutá barva označuje FCT <300  $\mu\text{m}$ , oranžová FCT <200  $\mu\text{m}$  a červená FCT <100  $\mu\text{m}$ . Šedé oblasti představují oblasti bez lipidového obsahu nebo neměřitelné oblasti způsobené artefakty vodícího drátu nebo krve.





**Obrázek 17. ROC (receiver operating characteristic) analýza pro morfologické parametry detekované optickou koherentní tomografií.**

Křivky vyjadřují predikční schopnost jednotlivých morfologických parametrů fibroateromu detekovat lipidový plát s hodnotou lipidového indexu  $\text{maxLCBI}_{4\text{mm}} > 400$ .

## 5 DISKUZE

### 5.1 Predikce progresu aterosklerotických plátů

Morfologické charakteristiky lipidového plátu zvyšují riziko rozvoje akutního koronárního syndromu. Na studiích s IVUS bylo prokázáno, že TCFA je prediktorem klinických příhod (Stone et al., 2011; Cheng et al. 2014). Výsledky některých menších studií využívajících intrakoronární zobrazovací metody svědčily pro to, že léze s pláty bohatými na lipidy, resp. TCFA, při sledování pomocí invazivních metod častěji progredují (Uemura et al., 2012; Kassis et al., 2022). Tendenci k progresi lipidových plátů jsme se v naší studii pokusili prokázat pomocí neinvazivní CT koronarografie. Nicméně v našem souboru mezi jednotlivými morfologickými parametry fibroateromu a progresí plátů podle CT žádný významný vztah pozorován nebyl.

Příčin, proč se v naší studii při použití CT koronarografie nepodařilo potvrdit pozorování ze studií využívajících intrakoronární zobrazení může být více a vyplývají z některých limitací této práce. Především je to malý vzorek pacientů, který omezuje statistickou sílu při testování hypotézy. Další limitací je fakt, že v rámci studie byly hodnoceny jen léze, které byly na základě klinického stavu a provedených vyšetření vyhodnoceny jako hemodynamicky nevýznamné a neindikované k intervenční léčbě. Šlo tedy o léze spíše s menším objemem plátu, představující časnější stádia aterosklerózy a prognosticky nevýznamné, zatímco pokročilejší a prognosticky významné léze na proximálních úsecích hlavních větvích byli častěji indikovány k intervenci a nebyly zařazeny do studie. Přitom právě léze s velkým objemem plátu mohou být ty s největším potenciálem k progresi a destabilizaci. Z hlediska rozvoje akutního koronárního syndromu jsou nejrizikovější výrazně metabolicky aktivní pláty, u kterých dochází k výrazné progresi objemu v řádu týdnů až měsíců. Do finálního hodnocení nebyli zařazeni pacienti, u kterých došlo ke změně klinického stavu vyžadujícímu intervenci sledované léze (čtyři pacienti). Právě u těchto pacientů by však bylo možné předpokládat rychlejší progresi aterosklerózy.

Další limitací může být zvolené hodnocení progresu. Léze byla v naší studii hodnocena jako progredující při jakémkoli zvětšení celkového objemu plátu o více než 1%. Tuto hranici jsme zvolili na základě poznatků studií, kde i takto nepatrné změny objemu plátu v řádu jednoho nebo několika málo procent byly spojeny s významným klinickým efektem (Nicholls et al., 2016). Při takto zvolených kritériích došlo v naší studii k alespoň nějaké progresi u překvapivě velké části vyšetřovaných lézí (58%). Ani při takto častém výskytu progresu nekoreloval její výskyt s jednotlivými morfologickými charakteristikami plátu. Celkovou přesnost 70,8% pro predikci progresu na základě kombinace tří parametrů nelze vzhledem k jejímu výskytu v souboru považovat za dostatečnou pro potvrzení hypotézy ani použitelnou pro klinickou praxi. Při hodnocení velmi malých objemů plátu v řádu několika procent celkového objemu se již pohybujeme na hranici rozlišení použité metody a je možné, že v některých případech šlo *de facto* o pláty stacionární. Kdybychom však zařadili do analýzy

pouze léze s výraznější progresí (>20%), jednalo by se pouze o tři léze, což by znemožnilo jakékoli statistické hodnocení výsledků. Přesnější kvantifikace objemů plátu bychom jistě dosáhli pouze s použitím metod intrakoronárního zobrazení (IVUS nebo OCT). Ovšem primárním cílem naší studie bylo využití CT angiografie.

Další limitací je časové schéma sledování. Progrese objemu plátů byla v naší práci hodnocena s ročním odstupem od zařazení a poté odstupem dalšího roku od prvního vyšetření. Je otázkou, jak velká část epizod progrese konkrétních lézí byla v tomto časovém intervalu zachycena. Je známo, že vývoj aterosklerotického plátu je dynamický proces, při kterém může docházet i opakovaně k epizodám progrese, ruptury plátu, nástěnné trombóze a poté zhojení této ruptury a organizaci trombu. Progrese plátu může v takovém případě proběhnout v relativně krátkém období několika týdnů či měsíců a případná klinická manifestace má v taktovém případě nejčasněji podobu akutního koronárního syndromu. Naproti tomu postupná pomalá progrese je podmíněná zejména proliferací buněk hladkého svalstva a dalších elementů ve stěně tepny a je charakteristická pro stabilní formy ischemické choroby srdeční (Yokoya et al., 1999; Puri et al., 2014; Jang et al., 2017). Patofyziologicky je epizoda rychlé progrese plátu vysvětlována jeho rupturou s následnou organizací nasedajícího trombu. Organizovaný trombus s depozity kolagenu může být pak detekován pomocí OCT jako nová vrstva ve stěně tepny s odlišnou optickou denzitou (Shimokado et al., 2018). Ve studii s vyšetřením 248 lézí pomocí IVUS třikrát v intervalech po šesti měsících došlo k progresi u 23% lézí (Xie et al. 2016). U lézí s progresí byla rozlišována progrese postupná a rychlá. K rychlé progresi docházelo významně častěji u lézí s přítomností TCFA, neovaskularizace nebo pozitivní remodelace. V jiné studii bylo 517 lézí vyšetřeno OCT a jejich vývoj byl hodnocen po šesti měsících angiograficky (Araki et al. 2021). V této studii byly lipidové pláty, tenká fibrózní čepička a vícevrstvé pláty byly prediktory rychlé progrese plátu.

V naší studii rychlá a pomalá progrese nebyla rozlišována vzhledem k tomu, že obě CT vyšetření byla provedena s odstupem jednoho, resp. dvou let od vstupního intrakoronárního zobrazení. Je tedy hypoteticky možné, že k progresi plátů došlo v období mezi invazivním

vyšetřením (prováděným v době akutního koronárního syndromu) a prvním CT vyšetřením (prováděném rok po atace AKS). Stejně tak nemohl být vyhodnocen patofyziologický mechanismus u progredujících plátů, jehož identifikace by vyžadovala opět invazivní intrakoronární zobrazení. Tyto aspekty mohou částečně vysvětlovat, proč se nám nepodařilo identifikovat žádný parametr lipidového plátu jako prediktor jeho progresu. Vliv lipidového obsahu plátu na jeho rychlou progresi by bylo ideální zkoumat pomocí vyšetření nejlépe opakovaných v intervalu čtyř až šesti měsíců, a to s využitím intrakoronární zobrazovací metody. Takové sledování by umožnilo identifikovat nejen vlastní progresi a její dynamiku (rychlá versus pomalá progresu) ale vzhledem k možnosti detekce detailnější morfologie (zhojená ulcerace, organizovaný trombus, resp. vrstvená struktury plátu) i její patofyziologický mechanismus. Organizace studie s opakovaným invazivním vyšetřením by však vzhledem k současné klinické praxi bylo značně problematické.

Při hodnocení vývoje objemu plátu jsme sledovali i vývoj jeho jednotlivých složek (kalcifikovaná a nekalcifikovaná složka). Vycházeli jsme z předpokladu, že pláty bohaté na lipidy budou vykazovat větší dynamiku ve změně objemu „měkké“ (nekalcifikované) složky, než složky kalcifikované. V minulosti bylo již prokázáno, že regrese objemu plátů v důsledku hypolipidemické terapie je dána právě zmenšením jejich nekalcifikované složky (Lo et al., 2015). Nicméně v naší studii jsme neprokázali žádný významný vztah mezi morfologickými parametry plátu a vývojem objemu jak nekalcifikované, tak ani kalcifikované části. Z hlediska hodnocení jednotlivých složek plátu je však v našem souboru zajímavé pozorování negativní korelace tělesné výšky pacienta s nárůstem kalcifikované složky plátu ( $p = 0,016$ ,  $R = 0,49$ ). Některé práce v minulosti již prokázaly inverzní vztah mezi výškou dospělých a výskytem ICHS, který byl však limitován na pacienty s vyšším socioekonomickým postavením (Langenberg et al., 2005). Naproti tomu velká studie na více než 2000 pacientů prokázala inverzní souvislost mezi tělesnou výškou a koronárními kalcifikacemi, a to zcela nezávisle na dalších faktorech jako je socioekonomické postavení, pohlaví nebo rasa (Miedema et al., 2014). Jako specifický patofyziologický mechanismus tohoto fenoménu byl na základě

některých studií diskutován vliv gravitační síly působící na kardiovaskulární systém a aterosogenezi, zejména nižší hodnota afterloadu a pulzního tlaku a méně častý výskyt hypertenze u vyšší tělesné výšky (Martin-Du Pan et al., 2004; Silventoinen et al., 2006).

## 5.2 Vztah morfologických parametrů a lipidového obsahu plátů

Ve vztahu k druhé hypotéze je hlavním zjištěním naší práce silná korelace mezi předpovídaným  $\text{maxLCBI}_{4\text{mm}}$  na základě morfologických parametrů odvozených z OCT a skutečným  $\text{maxLCBI}_{4\text{mm}}$  z měření NIRS.

Již před více než 20 lety Yabushita popsal více než 90% přesnost OCT v detekci lipidových plátů v porovnání s histologickými nálezy *ex vivo* (Yabushita et al., 2002). V malé studii na 17 pacientech pak Yonetsu porovnával detekci lipidů pomocí OCT nálezy podle NIRS-IVUS (Yonetsu et al., 2014). Autoři zjistili, že OCT známky vulnerability plátu (lipidový úhel, longitudinální rozměr lipidového jádra a tenká fibrózní čepička) byly výraznější u plátů se žlutými bloky na chemogramu NIRS. Shoda přítomnosti lipidů mezi NIRS-IVUS a OCT však byla popsána jako slabá, a to včetně negativních nálezů u obou metod. Autoři to částečně vysvětlovali limitacemi OCT při charakterizaci zejména kalcifikovaných plátů. Nekalcifikované pláty vykazovaly totiž relativně dobrou shodu mezi oběma modalitami. Na rozdíl od studie Yonetsu jsme u pacientů s nulovou plochou fibroateromu pozorovali nulovou nebo minimální hodnotu  $\text{maxLCBI}_{4\text{mm}}$  a nulové hodnoty  $\text{maxLCBI}_{4\text{mm}}$  byly provázeny absencí fibroateromu. Můžeme spekulovat, že naše poloautomatická analýza s využitím umělé inteligence by mohla být v označování fibroateromu ve srovnání s výše uvedenou studií přesnější.

Roleder et al. zkoumali schopnost NIRS-IVUS detekovat TCFA definované OCT u pacientů se stabilní ischemickou chorobou srdeční. Zjistili vysokou přesnost mezi detekcí TCFA na základě OCT a NIRS-IVUS (Roleder et al., 2014). Tato zjištění jsou v souladu s našimi zjištěními, získanými na skupině pacientů s AKS. Taktéž Zanchin zkoumal vztah obsahu lipidů zjištěného pomocí NIRS s morfologickými parametry z OCT, a to ve ve studii se

104 pacienti přijatými pro AKS (Zanchin et al., 2021). Tito autoři pozorovali korelaci mezi OCT parametry (FCT a lipidový úhel) s maxLCBI<sub>4mm</sub>, což je v souladu s našimi zjištěními.

V novější studii popsal Isidori et al. vysokou korelaci mezi OCT detekcí lipidových plátů a LCBI. Tato skupina navíc vyvinula automatizovaný software pro analýzu OCT, který zobrazuje i longitudinální extenzi lipidového jádra a vypočítává maxLCBI<sub>4mm</sub> na základě OCT. Autoři našli těsnou korelaci mezi maxLCBI<sub>4mm</sub> odvozeným z OCT a naměřeným maxLCBI<sub>4mm</sub> podle NIRS-IVUS (Isidori et al. 2021). V naší studii jsme použili k OCT analýze poloautomatický software, který pro výpočet kvantitativních parametrů fibroateromu vyžaduje manuální korekci. Při použití tohoto postupu jsme také zjistili vysokou přesnost OCT při detekci lipidů.

Ve velkých studiích bylo prokázáno, že vysoký lipidový obsah zjištěný při NIRS zvyšuje riziko klinických příhod (Waksman et al., 2019; Erlinge et al., 2021). Při vysoké korelaci mezi NIRS-IVUS a OCT v analýze obsahu lipidů, potvrzené i v naší práci, se proto nabízí předpoklad, že i morfologické parametry lipidového plátu zjištěné při OCT by měly představovat riziko koronárních příhod. Tento předpoklad byl potvrzen mimo jiné ve velké studii CLIMA (Prati et al., 2020). V této studii bylo zjištěno, že FCT <75  $\mu\text{m}$  spolu s lipidovým úhlem >180°, MLA <3,5 mm<sup>2</sup> a přítomností makrofágů jsou prediktory úmrtí a infarktu myokardu. V recentní *post hoc* analýze studie CLIMA, byl na základě OCT vyšetření vytvořen automatický odhad prognostického vlivu vysokého obsahu lipidů. Maximální hodnota maxLCBI<sub>4mm</sub> odvozeného z OCT >400 identifikovala pacienty s nejvyšším rizikem (Biccirè et al., 2022) Ve shodě s naší studií autoři rovněž pozorovali významnou korelaci mezi morfologickými parametry plátu (lipidový úhel, FCT) a obsahem lipidů podle NIRS.

Naše zjištění mají některé možné výstupy pro klinickou praxi. Vzhledem k široké dostupnosti a mnohostranné využitelnosti OCT může identifikace rizikových plátů právě touto metodou (bez nutnosti použít NIRS-IVUS) představovat jednu z jejích nejdůležitějších klinických aplikací.

Již delší dobu je potvrzeno, že agresivní hypolipidemická farmakoterapie stabilizuje pláty na podkladě snížení jeho lipidového obsahu a zvýšení množství fibrózní tkáně (Kini et al., 2013). Podrobná kvantitativní analýza rizikových parametrů plátu pomocí OCT by proto mohla být využita nejen k výběru nejlepší možnosti léčby pro jednotlivé pacienty, ale potenciálně také k monitorování léčby. Je třeba dále zkoumat, zda by pacienti se specifickými fenotypy plátu měli prospěch z intenzivnější medikamentózní léčby (hypolipidemické nebo protizánětlivé).

Rutinní manuální hodnocení obsahu lipidů na základě OCT je přitom časově náročné. Proto námi použitý automatický software může významně zkrátit dobu analýzy a zvýšit přesnost vyšetření. Přínos takové automatizace pomocí dedikovaného softwaru má oproti standardně využívaným metodám měření výhodu i v tom, že se jedná o geometricky správnou 3D analýzu, při které je možné vyhodnocovat parametry nedosažitelné při manuálním hodnocení. Zejména se jedná o hodnocení prostorového rozsahu sledovaných charakteristik (TCFA, FCT <65  $\mu\text{m}$ , úhel lipidového jádra mnoho jiných parametrů). Na jejich základě je pak kalkulována celá řada parametrů, které by mohly být použity k přesnější identifikaci parametrů skutečně zodpovědných za následný vznik akutního koronárního syndromu. Účinnost a použitelnost tohoto přístupu v klinické praxi by měla být ověřena ve větších studiích.

## 6 ZÁVĚRY

V první části naší práce jsme se zabývali vztahem morfologických charakteristik a lipidového obsahu aterosklerotických plátů k jejich progresi. Při sledování objemu plátu neinvazivní CT koronarografií jsme nepotvrdili naši hypotézu, že tyto parametry jsou rizikovým faktorem progresu aterosklerózy. Nepozorovali jsme žádnou významnou lineární korelaci mezi morfologickými parametry a zvětšením objemu plátu, a to ani v objemu celkovém, ani v jeho jednotlivých složkách. Důvodem pro tento negativní nález jsou nejspíše jen malé změny plátů ve sledovaném období, pro které bylo (v kombinaci s poměrně nízkým počtem sledovaných

jedinců) velmi obtížné nalézt významné korelace mezi vstupními daty z invazivních vyšetření a progresí plátů na CT vyšetření.

V druhé části práce jsme provedli detailní morfologickou analýzu aterosklerotických plátů pomocí OCT vyšetření za použití poloautomatizovaného softwaru. Následně jsme se pokusili s využitím výsledků této analýzy identifikovat obsah lipidů v aterosklerotických plátech a výsledky jsme srovnali s hodnocením obsahu lipidů detekovaných spektroskopickou metodou (NIRS). Potvrdili jsme hypotézu, že pomocí detailní morfologické analýzy s využitím OCT lze lipidový obsah aterosklerotických plátů spolehlivě detekovat. Pozorovali jsme lineární korelaci mezi morfologickými parametry fibroateromu s hodnotami lipidového indexu  $\text{maxLCBI}_{4\text{mm}}$  odvozeného z NIRS. Prokázali jsme, že i přes odlišný fyzikální princip metody lze OCT použít jako spolehlivý nástroj pro detekci plátů bohatých na lipidy bez nutnosti použít NIRS.

Naše zjištění naznačují, že detailní morfologické hodnocení aterosklerotických plátů na základě OCT a s využitím automatizované volumetrické analýzy, by mohlo v klinické praxi vést k přesnější identifikaci lipidových plátů a stratifikaci rizika koronárních příhod.

## **6.1 Souhrn originálních výsledků práce**

Naše práce přináší následující výsledky:

1. Při sledování objemu aterosklerotických plátů pomocí CT koronarografie v odstupu jednoho roku od akutního koronárního syndromu nebyl pozorován významný vztah mezi morfologickými parametry lipidových plátů a jejich progresí.
2. V analýze lipidového obsahu aterosklerotických plátů morfologické parametry silně korelovaly s lipidovým obsahem stanoveným podle NIRS. Naše výsledky ukazují, že podrobnou morfologickou analýzu koronárních plátů lze spolehlivě využít k detekci lipidového obsahu.



## 7 POUŽITÁ LITERATURA

- Alexopoulos N, Melek BH, Arepalli CD, et al.** Effect of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on epicardial adipose tissue in hyperlipidemic post-menopausal women: a substudy of the BELLES trial (Beyond Endorsed Lipid Lowering with EBT Scanning). *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(19):1956-61.
- Araki M, Yonetsu T, Kurihara O, et al.** Predictors of Rapid Plaque Progression: An Optical Coherence Tomography Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14:1628-1638.
- Arbab-Zadeh A, Nakano M, Virmani R, et al.** Acute Coronary Events. *Circulation* 2012;125:1147–1156.
- Biccirè FG, Budassi S, Ozaki Y, et al.** Optical coherence tomography-derived lipid core burden index and clinical outcomes: Results from the CLIMA registry. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022;24: 437–445.
- Budassi S, Biccirè FG, Paoletti G, et al.** The Role of the Association between Serum C-Reactive Protein Levels and Coronary Plaque Macrophage Accumulation in Predicting Clinical Events—Results from the CLIMA Registry. *J Cardiovasc Transl Res* 2022;15:1377–1384.
- Cutlip DE, Chhabra AG, Baim DS, et al.** Beyond restenosis: five-year clinical outcomes from second-generation coronary stent trials. *Circulation* 2004;110:1226–1230.
- Di Vito L, Agozzino M, Marco V, et al.** Identification and quantification of macrophage presence in coronary atherosclerotic plaques by optical coherence tomography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:807-13.
- Ehara S, Ueda M, Naruko T, et al.** Elevated Levels of Oxidated Low Density Lipoprotein Show a Positive Relationship With the Severity of Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2001;103:1955-1960.
- Erlinge D, Maehara A, Ben-Yehuda O, et al.** Identification of vulnerable plaques and patients by intracoronary near-infrared spectroscopy and ultrasound (PROSPECT II): a prospective natural history study. *Lancet* 2021;397:985-995.

- Falk E, Nakano M, Bentzon JF, et al.** Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J* 2013;34:719–728.
- Falk E, Shah PK, Fuster V.** Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657–71.
- Fujii K, Hao H, Shibuya M et al.** Accuracy of OCT, grayscale IVUS, and their combination for the diagnosis of coronary TCFA: An ex vivo validation study. *JACC Cardiovasc. Imaging* 2015;8:451–460.
- Gardner CM, Tan H, Hull EL, et al.** Detection of lipid core coronary plaques in autopsy specimens with a novel catheter-based near-infrared spectroscopy system. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:638-48.
- Glaser R, Selzer F, Faxon D, et al.** Clinical progression of incidental, asymptomatic lesions discovered during culprit vessel coronary intervention. *Circulation* 2005;111:143–9.
- Habara M, Otsuka F, Tsuchikane E, et al.** In vivo tissue characterization of human atherosclerotic plaques by optical coherence tomography: A directional coronary atherectomy study with histopathologic confirmation. *Int J Cardiol* 2018;268:1–10.
- Hattori K, Ozaki Y, Ismail TF, et al.** Impact of statin therapy on plaque characteristics as assessed by serial OCT, grayscale and integrated backscatter-IVUS. *J Am Coll Cardiol Img* 2012;5:169–77.
- Hougaard M, Hansen HS, Thayssen P, et al.** Influence of Ezetimibe on Plaque Morphology in Patients with ST Elevation Myocardial Infarction Assessed by Optical Coherence Tomography: An OCTIVUS Sub-Study. *Cardiovasc Revascularization Med Incl Mol Interv* 2020,21:1417–1424.
- Chan KH, Chawantanpipat C, Gattorna T, et al.** The relationship between coronary stenosis severity and compression type coronary artery movement in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2010;159:584–92.
- Chen Z, Pazdernik M, Zhang H, et al.** Quantitative 3D Analysis of Coronary Wall Morphology in Heart Transplant Patients: OCT-Assessed Cardiac Allograft Vasculopathy Progression. *Med Image Anal* 2018;50:95-105.

- Cheng JM, Garcia-Garcia HM, de Boer SP, et al.** In vivo detection of high-risk coronary plaques by radiofrequency intravascular ultrasound and cardiovascular outcome: results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Eur Heart J* 2014;35:639–647.
- Cheng JM, Oemrawsingh RM, Garcia-Garcia HM, et al.** PCSK9 in relation to coronary plaque inflammation: Results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Atherosclerosis* 2016; 248: 117–122.
- Inoue K, Motoyama S, Sarai M, et al.** Serial coronary CT angiography-verified changes in plaque characteristics as an end point: evaluation of effect of statin intervention. *J Am Coll Cardiol Img* 2010;3:691–8.
- Isidori F, Lella E, Marco V, et al.** Adoption of a new automated optical coherence tomography software to obtain a lipid plaque spread-out plot. *Int J Cardiovasc Imaging* 2021,37(11):3129-3135.
- Jang IK.** Plaque progression slow linear or rapid stepwise? *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;314:488–500.
- Jensen NM, Chen Z, Clemmensen TS, et al.** Validation of a semi-automatic software for optical coherence tomography – analysis in heart transplanted patients. *Int J of Cardiovasc Imaging* 2023;39(2):257-268.
- Kassis N, Kovarnik T, Chen Z, et al.** Fibrous Cap Thickness Predicts Stable Coronary Plaque Progression: Early Clinical Validation of a Semiautomated OCT Technology. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv* 2022;1:100400.
- Kelshiker MA, Seligman H, Howard JP, et al.** Coronary flow reserve and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2022;43:1582-1593.
- Kini AS, Baber U, Kovacic JC et al.** Changes in plaque lipid content after short-term intensive versus standard statin therapy: the YELLOW trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:21–29.
- Kolansky DM.** Acute coronary syndromes: Morbidity, mortality, and pharmaco-economic burden. *Am J Manag Care* 2009;15:S36–S41.

- Komukai K, Kubo T, Kitabata H, et al.** Effect of atorvastatin therapy on fibrous cap thickness in coronary atherosclerotic plaque as assessed by optical coherence tomography: the EASY-FIT study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2207-17.
- Kovarnik T, Kopriva K, Pudil J, et al.** What have imaging studies with evolocumab yielded? *AtheroRev* 2022;7:161–168.
- Langenberg C, Shipley MJ, Batty GD, et al.** Adult socioeconomic position and the association between height and coronary heart disease mortality: findings from 33 years of follow-up in the Whitehall Study. *Am J Public Health* 2005;95:628–632.
- Lehman SJ, Schlett CL, Bamberg F, et al.** Assessment of coronary plaque progression in coronary computed tomography angiography using a semiquantitative score. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2(11):1262-70.
- Liu X, Wu G, Xu C, et al.** Quantitative Evaluation of Coronary Plaque Progression by Computed Tomographic Angiography. *Tex Heart Inst J* 2017;44:312-319.
- Lo J, Lu MT, Ihenachor EJ, et al.** Effects of statin therapy on coronary artery plaque volume and high-risk plaque morphology in HIV-infected patients with subclinical atherosclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet HIV* 2015;2:e52–e63.
- Madder RD, Goldstein JA, Madden SP, et al.** Detection by near-infrared spectroscopy of large lipid core plaques at culprit sites in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:838-46.
- Manoharan G, Ntalianis A, Muller O, et al.** Severity of coronary arterial stenoses responsible for acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2009;103:1183–8.
- Martin-Du Pan RC, Girardier L.** The role of body position and gravity in the symptoms and treatment of various medical diseases. *Swiss Med Wkly* 2004;134:543–551.
- Marwan M, Taher MA, El Meniawy K, et al.** In vivo CT detection of lipid-rich coronary artery atherosclerotic plaques using quantitative histogram analysis: a head to head comparison with IVUS. *Atherosclerosis* 2011;215:110-5.
- Maurovich-Horvat P, Hoffmann U, Vorpahl M, et al.** The napkin-ring sign: CT signature of high-risk coronary plaques? *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:440–444.

- Mazzone A, De Servi S, Ricevuti G, et al.** Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1993;88:358-63.
- Miedema MD, Petrone AB, Arnett DK, et al.** Adult height and prevalence of coronary artery calcium: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:52-7.
- Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, et al.** Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta: implications for plaque vulnerability. *Circulation* 2004;110:2032-8.
- Motoyama S, Kondo T, Anno H, et al.** Atherosclerotic plaque characterization by 0.5 mm-slice multislice computed tomographic imaging. *Circ J* 2007;71:363-6.
- Naghavi M, Libby P, Falk E, et al.** From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation* 2003;108:1772-8.
- Nair A, Margolis P, Kuban B, Vince G.** Automated coronary plaque characterisation with intravascular ultrasound backscatter: ex vivo validation. *Eurointervention* 2007;3:113-120.
- Nakazato R, Otake H, Konishi A, et al.** Atherosclerotic plaque characterization by CT angiography for identification of high-risk coronary artery lesions: a comparison to optical coherence tomography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:373-9.
- Narula J, Nakano M, Virmani R, et al.** Histopathologic characteristics of atherosclerotic coronary disease and implications of the findings for the invasive and noninvasive detection of vulnerable plaques. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1041-51.
- Ndrepepa G, Iijima R, Kufner S, et al.** Association of progression or regression of coronary artery atherosclerosis with long-term prognosis. *Am Heart J* 2016;177:9-16.
- Nicholls S, Ballantyne Ch, Barter P et al.** Effect of Two Intensive Statin Regimens on Progression of Coronary Disease. *N Engl J Med* 2011;365:2078-2087.
- Nicholls S, Puri R, Anderson T et al.** Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;316:2373-2384.

- Nicholls SJ, Kataoka Y, Nissen SE, et al.** Effect of Evolocumab on Coronary Plaque Phenotype and Burden in Statin-Treated Patients Following Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022;15:1308–1321.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al.** Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: The ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295:1556–1565.
- Oemrawsingh RM, Cheng JM, García-García HM, et al.** Near-infrared spectroscopy predicts cardiovascular outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2510–2518.
- Otagiri K, Tsutsui H, Kumazaki S et al.** Early Intervention With Rosuvastatin Decreases the Lipid Components of the Plaque in Acute Coronary Syndrome. *Circ J* 2011;75:633–641.
- Palinski W, Rosenfeld ME, Yla-Herttuala S, et al.** LDL undergoes oxidative modification in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;1372-1380.
- Park HB, Heo R, ó Hartaigh B, et al.** Atherosclerotic plaque characteristics by CT angiography identify coronary lesions that cause ischemia: a direct comparison to fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol Img* 2015;8:1–10.
- Prati F, Romagnoli E, Gatto L, et al.** Relationship between coronary plaque morphology of the left anterior descending artery and 12 months clinical outcome: the CLIMA study. *Eur Heart J* 2020;41:383-391.
- Puri R, Nicholls SJ, Ellis SG, et al.** High-risk coronary atheroma: the interplay between ischemia, plaque burden, and disease progression. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1134–1140.
- Räber L, Ueki Y, Otsuka T, et al.** Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients with Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022;327:1771–1781.
- Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, et al.** Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:552-7.
- Roleder T, Kovacic JC, Ali Z, et al.** Combined NIRS and IVUS imaging detects vulnerable plaque using a single catheter system: a head-to-head comparison with OCT. *EuroIntervention* 2014;10:303-311.

**Ross R.** The pathogenesis of atherosclerosis – an update. *N Engl J Med* 1986;314:488–500.

**Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al.** Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713–1722.

**Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, et al.** Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med* 2016;4:256.

**Shimokado A, Matsuo Y, Kubo T, et al.** In vivo optical coherence tomography imaging and histopathology of healed coronary plaques. *Atherosclerosis* 2018;275:35-42.

**Shioi A, Ikari Y.** Plaque Calcification during Atherosclerosis Progression and Regression. *J Atheroscler Thromb* 2018;25:294–303.

**Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al.** Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097–2107.

**Silventoinen K, Zdravkovic S, Skytthe A, et al.** GenomEUtwin Project. Association between height and coronary heart disease mortality: a prospective study of 35,000 twin pairs. *Am J Epidemiol* 2006;163:615–621.

**Sinclair H, Bourantas C, Bagnall A, et al.** OCT for the Identification of Vulnerable Plaque in Acute Coronary Syndrome. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:198-209.

**Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al.** A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1512-31.

**Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al.** A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:226–35.

**Stone GW, Maehara A, Mintz GS.** The reality of vulnerable plaque detection. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:902–904.

**Sugizaki Y, Otake H, Kawamori H, et al.** Adding Alirocumab to Rosuvastatin Helps Reduce the Vulnerability of Thin-Cap Fibroatheroma: An ALTAIR Trial Report. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:1452–1454.

- Sun S, Sonka M, Beichel RR.** Graph-Based IVUS Segmentation with Efficient Computer-Aided Refinement. *IEEE Trans Med Imaging* 2013;32:1536-1549.
- Tearney GJ, Yabushita H, Houser SL, et al.** Quantification of Macrophage Content in Atherosclerotic Plaques by Optical Coherence Tomography. *Circulation* 2003;107:113–119.
- Tomaniak M, Hartman E, Tovar Forero MN, et al.** Near-infrared spectroscopy to predict plaque progression in plaque-free artery regions. *EuroIntervention* 2022;18:253-261.
- Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H et al.** Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. *JACC* 2015;66(5):495–507.
- Uemura S, Ishigami K, Soeda T, et al.** Thin-cap fibroatheroma and microchannel findings in optical coherence tomography correlate with subsequent progression of coronary atheromatous plaques. *Eur Heart J* 2012;33:78–85.
- Van Veelen A, van der Sangen NMR, Delewi R, et al.** Detection of Vulnerable Coronary Plaques Using Invasive and Non-Invasive Imaging Modalities. *J Clin Med* 2022;11:1361.
- Van Velzen JE, de Graaf FR, de Graaf MA, et al.** Comprehensive assessment of spotty calcifications on computed tomography angiography: comparison to plaque characteristics on intravascular ultrasound with radiofrequency backscatter analysis. *J Nucl Cardiol* 2011;18:893-903.
- Virmani R, Burke AP, Farb A, et al.** Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C13–C18.
- Virmani R, Kolodgie FD, Burke, AP, et al.** Lessons from Sudden Coronary Death: A Comprehensive Morphological Classification Scheme for Atherosclerotic Lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1262–1275.
- Voros S, Rinehart S, Qian Z, et al.** Coronary atherosclerosis imaging by coronary CT angiography: current status, correlation with intravascular interrogation and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:537-48.



- Waksman R, Di Mario C, Torguson R, et al.** Identification of patients and plaques vulnerable to future coronary events with near-infrared spectroscopy intravascular ultrasound imaging: a prospective, cohort study. *Lancet* 2019;394(10209):1629-1637.
- Waxman S, Dixon SR, L'Allier P, et al.** In vivo validation of a catheter-based near-infrared spectroscopy system for detection of lipid core coronary plaques: initial results of the SPECTACL study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:858-68.
- Xie Z, Hou J, Yu H, et al.** Patterns of coronary plaque progression: phasic versus gradual - a combined optical coherence tomography and intravascular ultrasound study. *Coron Artery Dis* 2016;27:658–666.
- Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, et al.** Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation* 2002;106:1640-1645.
- Yla-Herttuala S, Bentzon JF, Daemen M, et al.** Stabilisation of atherosclerotic plaques. Position paper of the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on atherosclerosis and vascular biology. *Thromb Haemost* 2011;106:1.
- Yokoya K, Takatsu H, Suzuki T, et al.** Process of progression of coronary artery lesions from mild or moderate stenosis to moderate or severe stenosis: a study based on four serial coronary arteriograms per year. *Circulation* 1999;100:903–9.
- Yonetsu T, Kakuta T, Lee T, et al.** In vivo critical fibrous cap thickness for rupture-prone coronary plaques assessed by optical coherence tomography. *Eur Heart J* 2011;32:1251-9.
- Yonetsu T, Suh W, Abtahian F, et al.** Comparison of Near-Infrared Spectroscopy and Optical Coherence Tomography for Detection of Lipid. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;84:710–717.
- Zanchin C, Ueki Y, Losdat S, et al.** In vivo relationship between near-infrared spectroscopy-detected lipid-rich plaques and morphological plaque characteristics by optical coherence tomography and intravascular ultrasound: a multimodality intravascular imaging study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;22:824-834.

## 8 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

<b>ACEI</b>	inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu
<b>AKS</b>	akutní koronární syndrom
<b>CT</b>	computed tomography (výpočetní tomografie)
<b>EF</b>	ejekční frakce
<b>FA</b>	fibroaterom
<b>FCT</b>	fibrous cap thickness (síla fibrózní čepičky)
<b>ICHS</b>	ischemická choroba srdeční
<b>IVUS</b>	intravascular ultrasound (intravaskulární ultrazvuk)
<b>LCBI</b>	lipid-core burden index
<b>LDL</b>	lipoproteiny s nízkou denzitou (low-density lipoproteins)
<b>MLA</b>	minimal lumen area (minimální plocha lumen)
<b>NIRS</b>	near-infrared spectroscopy
<b>OCT</b>	optical coherence tomography (optická kohernetní tomografie)
<b>PB</b>	plaque burden
<b>PCI</b>	perkutánní koronární intervence
<b>PCSK9</b>	proprotein konvertáza subtilizin-kexin typu 9
<b>SKG</b>	selektivní koronarografie
<b>STEMI</b>	infarkt myokardu s elevacemi ST
<b>TCFA</b>	fibroaterom s tenkou fibrózní čepičkou (thin-cap fibroatheroma)
<b>VH</b>	virtuální histologie

## 9 SEZNAM PUBLIKACÍ

### Publikace v impaktovaných časopisech související s tématem disertační práce

Kovarnik T, Chen Z, Mintz GS, Wahle A, Bayerova K, Kral A, Chval M, **Kopriva K**, Lopez J, Sonka M, Linhart A. Plaque volume and plaque risk profile in diabetic vs. non-diabetic patients undergoing lipid-lowering therapy: a study based on 3D intravascular ultrasound and virtual histology. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):156. **IF 9,3**

**Kopriva K**, Chen Z, Mates M, Holy F, Stekla B, Vesela M, Pudil J, Chval M, Wahle A, Sonka M, Kovarnik T. The accuracy of advanced analysis of optical coherence tomography in detection of lipid-based plaque risk features. Dual-imaging study with optical coherence tomography and near infrared spectroscopy. Odesláno k publikaci. **IF 1,5**

### Publikace v impaktovaných časopisech bez souvislosti s tématem disertační práce

Kovarnik T, Hitoshi M, Kral A, Jerabek S, Zemanek D, Kawase Y, Omori H, Tanigaki T, Pudil J, Vodzinska A, Branny M, Stipal R, Kala P, Mrozek J, Porzer M, Grezl T, Novobilsky K, Mendiz O, **Kopriva K**, Mates M, Chval M, Chen Z, Martasek P, Linhart A; Fractional Flow Reserve Versus Instantaneous Wave-Free Ratio in Assessment of Lesion Hemodynamic Significance and Explanation of their Discrepancies. International, Multicenter and Prospective Trial: The FiGARO Study. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(9):e021490. **IF: 5,4**

Reddy VY, Petru J, Funasako M, **Kopriva K**, Hala P, Chovanec M, Janotka M, Kralovec S, Neuzil P. Coronary Arterial Spasm During Pulsed Field Ablation to Treat Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2022;146(24):1808-1819. **IF 37,8**

Zhang C, Neuzil P, Petru J, Funasako M, Hala P, **Kopriva K**, Koruth JS, Dukkipati SR, Reddy VY. Coronary Artery Spasm During Pulsed Field vs Radiofrequency Catheter Ablation of the Mitral Isthmus. *JAMA Cardiol* 2024;9:72-77. **IF 30,2**

Jerabek S, Zemanek D, Pudil J, Bayerova K, Kral A, **Kopriva K**, Kawase Y, Omori H, Tanigaki T, Chen Z, Vodzinska A, Branny M, Matsuo H, Mates M, Sonka M, Kovarnik T. Endothelial dysfunction assessed by digital tonometry and discrepancy between fraction flow reserve and instantaneous wave free ratio. *Acta Cardiol*. 2020;75(4):323-328. **IF: 1,6**

Malek F, Dvorak J, Svitil J, Skalnikova V, Mates M, Kmonicek P, Formanek P, Aschermann O, **Kopriva K**, Neuzil P. Correlation of lipoprotein (a) concentration with the extent of coronary artery disease in patients on lipid lowering therapy. *Neuro Endocrinol Lett* 2012;33 Suppl 2:55-9. **IF 0,6**

#### **Publikace v recenzovaných časopisech související s tématem disertační práce**

Kovárník T, Bayerová K, **Kopřiva K**. Časná detekce ICHS u diabetiků a určení typu léčby *Vnitr Lek*. 2016 Mar;62(3):210-4.

**Kopřiva K**, Mates M. Hodnocení koronárního postižení. *Postgraduální medicína*. 2017;19(1):6-14.

Kovárník T, **Kopřiva K**, Pudil J. Regrese koronární aterosklerózy a možnosti jejího zobrazení se zaměřením na výsledky studie GLAGOV. *Vnitr Lek*. 2018; 64(1):61-64.

Kovárník T, **Kopřiva K**. Regrese koronární aterosklerózy ve světle recentních studií. *Interv Akut Kardiolog*. 2019;18(2):81-85.

**Kopřiva K**, Kovárník T, Mates M. Současné možnosti zobrazení vulnerabilního plátu. Interv Akut Kardiol. 2019;18(4):211-217.

#### **Publikace v recenzovaných časopisech bez souvislosti s tématem disertační práce**

**Kopřiva K**, Ošťádal P, Mates M, Neužil P. Intraaortální balonková kontrapulzace v klinické kardiologii. Interv Akut Kardiol. 2013;12(3):130-134.

**Kopřiva K**, Neužil P. Nová orální antikoagulancia v léčbě akutního koronárního syndromu. Interv Akut Kardiol. 2015;14(1):26-30.

Kovárník T, **Kopřiva K**, Jeřábek Š. Suboptimální apozice stentu - korigovat, nebo ponechat? Interv Akut Kardiol. 2016;15(3):135-139.

Mates M, Kmoníček P, **Kopřiva K**. Katetrizační náhrada pulmonální chlopně u dospělých pacientů. Interv Akut Kardiol. 2018;17(1):29-33.

Kovárník T, **Kopřiva K**. Využití lékových balonů při koronárních intervencích z pohledu studie BASKET-SMALL 2. Interv Akut Kardiol. 2019;18(3):162-164.

Mates M, Černý Š, **Kopřiva K**. Podání kangreloru po koronární intervenci bezprostředně po miniinvazivním kardiochirurgickém výkonu. Interv Akut Kardiol. 2020;19(4):236-237.

Kovárník T, Jeřábek Š, **Kopřiva K**, Pudil J. Příčiny a možné dopady recentních negativních studií s frakční průtokovou rezervou. Interv Akut Kardiol. 2022;21(2):101-107.

ORIGINAL INVESTIGATION

Open Access



# Plaque volume and plaque risk profile in diabetic vs. non-diabetic patients undergoing lipid-lowering therapy: a study based on 3D intravascular ultrasound and virtual histology

Tomas Kovarnik<sup>1\*</sup>, Zhi Chen<sup>2</sup>, Gary S. Mintz<sup>3</sup>, Andreas Wahle<sup>2</sup>, Kristyna Bayerova<sup>1</sup>, Ales Kral<sup>1</sup>, Martin Chval<sup>4</sup>, Karel Kopriva<sup>5</sup>, John Lopez<sup>6</sup>, Milan Sonka<sup>2</sup> and Ales Linhart<sup>1</sup>

## Abstract

**Background:** Coronary atherosclerosis progresses faster in patients with diabetes mellitus (DM) and causes higher morbidity and mortality in such patients compared to non-diabetics ones (non-DM). We quantify changes in plaque volume and plaque phenotype during lipid-lowering therapy in DM versus non-DM patients using advanced intracoronary imaging.

**Methods:** We analyzed data from 61 patients with stable angina pectoris included to the PREDICT trial searching for prediction of plaque changes during intensive lipid-lowering therapy (40 mg rosuvastatin daily). Geometrically correct, fully 3-D representation of the vascular wall surfaces and intravascular ultrasound virtual histology (IVUS-VH) defined tissue characterization was obtained via fusion of two-plane angiography and IVUS-VH. Frame-based indices of plaque morphology and virtual histology analyses were computed and averaged in 5 mm long baseline/follow-up registered vessel segments covering the entire length of the two sequential pullbacks (baseline, 1-year). We analyzed 698 5-mm-long segments and calculated the Liverpool active plaque score (LAPS).

**Results:** Despite reaching similar levels of LDL cholesterol (DM  $2.12 \pm 0.91$  mmol/l, non-DM  $1.8 \pm 0.66$  mmol/l,  $p = 0.21$ ), DM patients experienced, compared to non-DM ones, higher progression of mean plaque area ( $0.47 \pm 1.15$  mm<sup>2</sup> vs.  $0.21 \pm 0.97$ ,  $p = 0.001$ ), percent atheroma volume ( $0.7 \pm 2.8\%$  vs.  $-1.4 \pm 2.5\%$ ,  $p = 0.007$ ), increase of LAPS ( $0.23 \pm 1.66$  vs.  $0.13 \pm 1.79$ ,  $p = 0.018$ ), and exhibited more locations with TCFA (*Thin-Cap Fibro-Atheroma*) plaque phenotype in 5 mm vessel segments (20.3% vs. 12.5%,  $p = 0.01$ ). However, only non-DM patients reached significant decrease of LDL cholesterol. Plaque changes were more pronounced in PIT (*pathologic intimal thickening*) compared to TCFA with increased plaque area in both phenotypes in DM patients.

**Conclusion:** Based on detailed 3D analysis, we found advanced plaque phenotype and further atherosclerosis progression in DM patients despite the same reached levels of LDLc as in non-DM patients.

*Trial registration* ClinicalTrials.gov identifier: NCT01773512

**Keywords:** Intravascular ultrasound, Diabetes mellitus, Atherosclerosis, Statins

\*Correspondence: tomas.kovarnik@vfn.cz

<sup>1</sup> 2nd Department of Medicine-Department of Cardiovascular Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague and General University Hospital in Prague, II. interni klinika VFN a 1. LF UK, U nemocnice 2, 128 08 Praha 2, Czech Republic  
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2017. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

## Background

Studies with intravascular ultrasound (IVUS) have shown that atherosclerosis progression can be stopped [1, 2] or reversed [3–5] by using aggressive lipid-lowering therapy. However, these changes are less pronounced in diabetic patients compared to non-diabetic patients despite the same reduction of LDL cholesterol (LDLc) [6, 7]. Furthermore, poor glycemic control in diabetic patients is associated with plaque progression [8, 9] and the presence of diabetes is found as a predictor of plaque progression despite achieving very low levels of LDLc [10].

Atherosclerosis occurs earlier in diabetic patients [11] and shortens their life expectancy [12]. Impaired glycemic homeostasis has a direct influence on the formation and propagation of atherosclerotic plaque [13], and diabetic patients are at risk for a first myocardial infarction that is comparable to non-diabetic patients who have already experienced at least one myocardial infarction [14]. As a consequence, diabetic patients with coronary artery disease have a higher morbidity and mortality compared to non-diabetics [15].

Plaque composition is an important factor related to future clinical presentation [16]. Using IVUS-virtual histology (IVUS-VH), six plaque phenotypes can be distinguished corresponding to those described in the American Heart Association's Committee on Vascular Lesions [17]. These phenotypes are as follows:

- no lesion—NL (plaque burden less than 40%)
- pathologic intimal thickening—PIT
- fibrous plaque—FP
- fibro-calcified plaque—FcP
- thick cap fibro-atheroma—ThCFA
- thin cap fibro-atheroma—TCFA.

Fibro-atheromas (ThCFA and TCFA) are risk factors for future cardiac events (TCFA more so than ThCFA) [18, 19]. The aim of this study was to compare changes in plaque phenotype during lipid-lowering therapy using 3D reconstruction of coronary arteries based on fusion of IVUS-VH with coronary angiography in diabetic patients (DM group) versus patients without diabetes mellitus (non-DM group). Image data were obtained at baseline and at 1-year follow-up, covering the entire length of IVUS-VH pullback and allowing us to follow changes of plaque phenotypes in a systematic, representative fashion. Unlike the frame-based analysis that is the most common approach in similar trials [1–5], we divided the imaged vessels into 5 mm segments after geometrically correct, 3-D vessel reconstruction via fusion of two-plane angiography and IVUS-VH.

## Methods

### Study population, catheterization and IVUS imaging

Patient data were taken from the database of the PRE-DICT trial assessing the ability to predict plaque behavior during intensive lipid-lowering therapy (rosuvastatin 40 mg daily) (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01773512). DM-patients were identified as those receiving treatment with either oral antidiabetics or insulin and also based on patient's history of DM treated by diet. There were no patients with DM type 1 in the study. All patients signed an informed consent, and the study was approved by the local ethics committee.

In all cases only one coronary artery was examined per patient. From the acquired data, only those patients who fulfilled all the following criteria were enrolled:

1. IVUS-VH of a native coronary artery with stenosis  $\leq 50\%$  of lumen diameter determined by angiography with no indication for either percutaneous coronary intervention (PCI) or coronary artery bypass grafting (CABG).
2. Good-quality baseline and follow up IVUS-VH pullbacks (i.e., without noticeable pullback speed discontinuity).
3. Imaged vessels free of severe calcification to avoid inconsistency of IVUS-VH plaque type determination in areas of acoustic shadowing.
4. Baseline and follow up pullbacks that were least 30 mm long and that had at least 25 mm long segments that were imaged both at baseline and at follow-up.

One segment from each patient was chosen for the study. The lesion located in the proximal coronary segment or located in a non-angulated segment was selected in cases when several similar stenoses were present in the imaged vessel.

IVUS was performed according to the standard protocol using a phased-array IVUS probe (Eagle Eye 20 MHz 2.9F monorail, Volcano Corporation, Rancho Cordova, California), with automatic pullback at 0.5 mm/s (research pullback, model R-100, Volcano Corporation, Rancho Cordova, California). After administration of 200  $\mu\text{g}$  of intracoronary nitroglycerin, the IVUS catheter was inserted into the target vessel beyond a distal fiducial point, and then pulled back to the aorto-ostial junction. The proximal fiducial point was either the left main bifurcation in the left coronary artery or the first branch or well-defined calcification in the right coronary artery. The distal fiducial point was determined by the presence of a reproducible side branch.

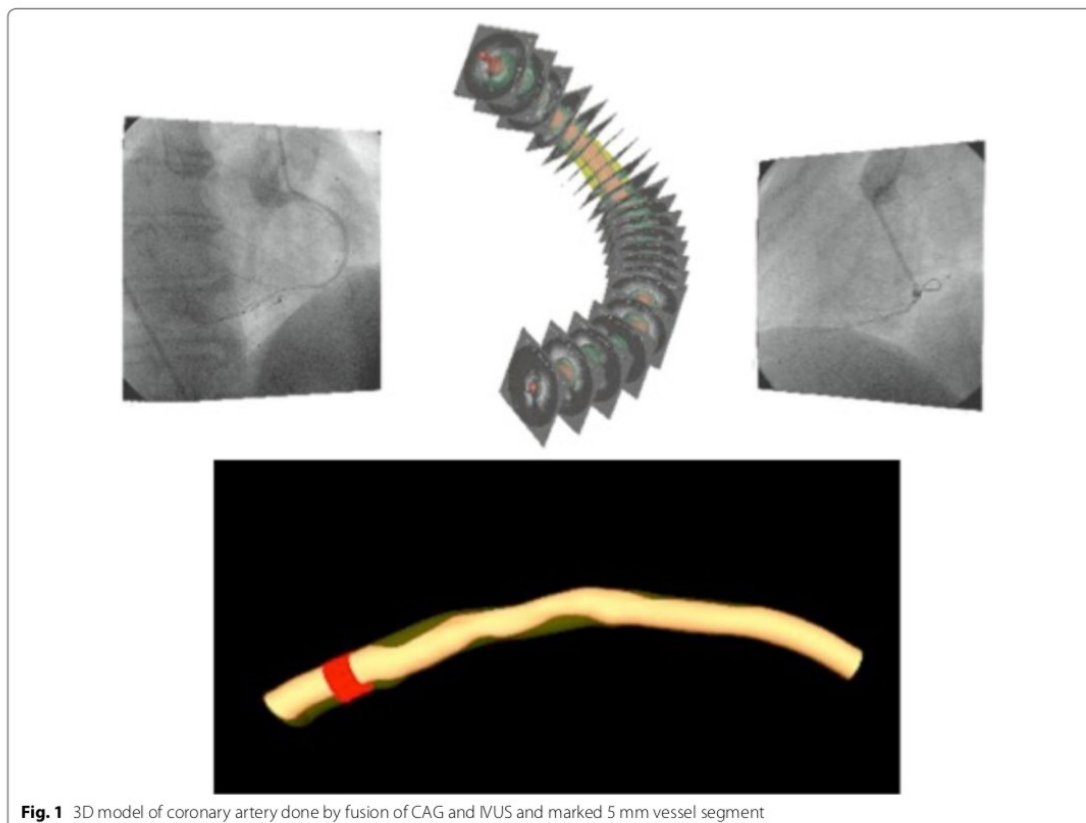
Original B-mode IVUS pullback image data were acquired at the *Charles University Hospital in Prague, Czech Republic*, archived onto DVDs, and transferred to the *Iowa Institute for Biomedical Imaging, The University of Iowa, Iowa City, Iowa, USA* for quantitative analysis. For each IVUS frame, luminal and external elastic membrane (EEM) surfaces were automatically segmented using fully three-dimensional LOGISMOS graph-based approach [20, 21]. This system has been developed at The University of Iowa for simultaneous, optimality-guaranteeing segmentation of multiple mutually-interacting surfaces and 3D/4D analysis of serial IVUS images of coronary atherosclerosis.

Automatically determined surfaces were reviewed and algorithmically refined by one expert cardiologist (TK) using an operator-guided computer-aided interface [22]. EEM and lumen surfaces/contours served as the input for off-line IVUS-VH computation using Volcano's research software that is identical to that available on the IVUS console, but allows VH computations based on user-supplied segmentation (Volcano Corp.). Employing

our previously reported approach [23], a geometrically correct, full 3-D representation of the vascular wall surfaces and IVUS-VH-defined tissue characterization was obtained via fusion of two-plane angiography and IVUS-VH. This geometrically correct 3-D model served as a basis for quantitative morphologic analyses and quantitative assessment of plaque composition in every frame of the imaged vessel [24]. Using this approach, vessel models were obtained for both the baseline and follow-up pullbacks. After identification of corresponding vascular landmarks in the two 3-D vessel models, the patient-specific model pairs were co-registered. Frame-based indices of plaque morphology and IVUS-VH analyses were computed and averaged in 5 mm long baseline/follow-up registered vessel segments (Fig. 1).

Vessel and plaque measurement morphologic indices included:

- external elastic membrane (EEM) cross-sectional area (CSA),
- lumen CSA,



**Fig. 1** 3D model of coronary artery done by fusion of CAG and IVUS and marked 5 mm vessel segment



- percent atheroma volume (PAV) calculated as:  $PAV = 100 \times \frac{\Sigma (EEM_{area} - Lumen_{area})}{\Sigma EEM_{area}}$  where  $EEM_{area}$  is the cross-sectional area of the external elastic membrane and  $Lumen_{area}$  is the cross-sectional area of the lumen.

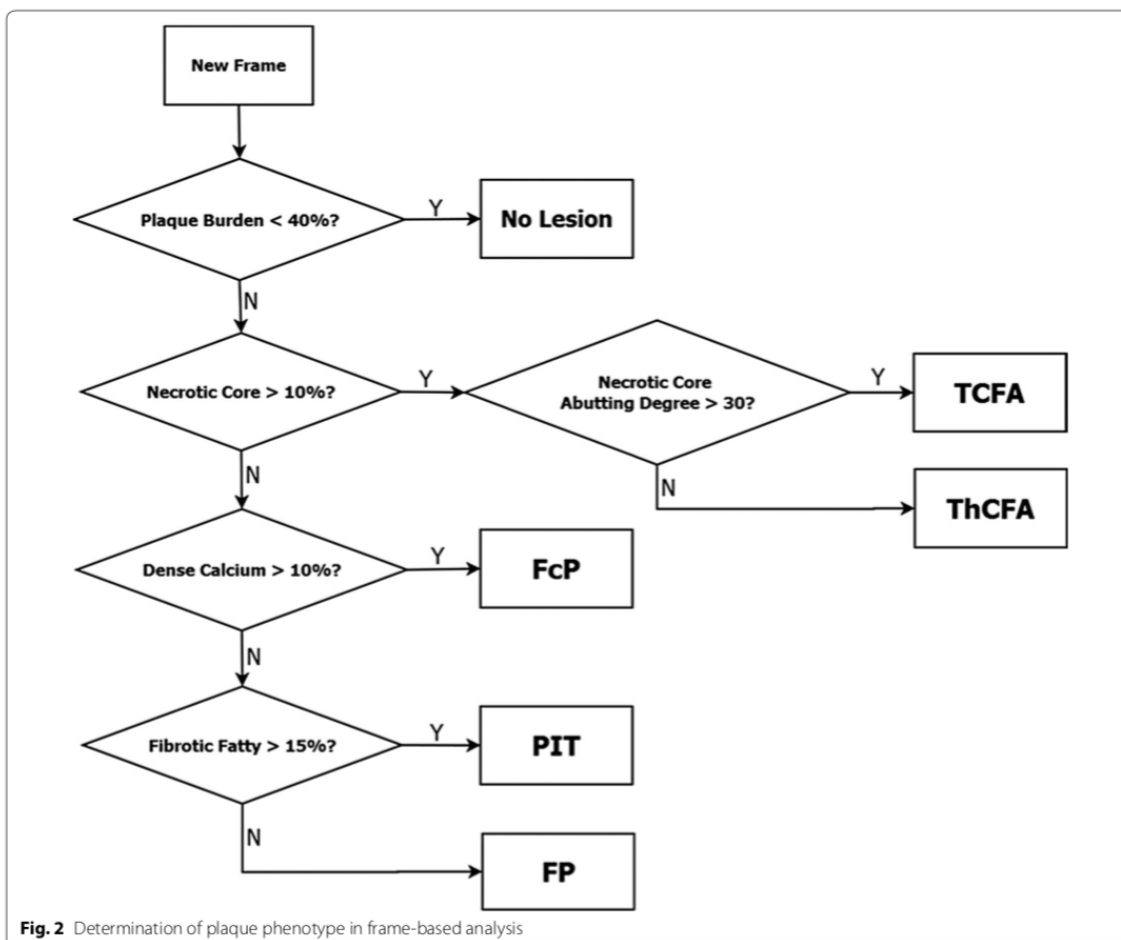
**Phenotype definitions**

IVUS-VH data classifies plaque into four components: fibrous (F), fibro-fatty (FF), dense calcification (DC), and necrotic core (NC). Phenotypes of all 5 mm-long vessel segments were classified into six categories (NL, FcP, FP, PIT, ThCFA, and TCFA) according to the flowchart given in Fig. 2 and as previously published [25]. Each vessel segment was labeled according to the most advanced plaque phenotype found in each frame (in the following ascending order from least to most advanced phenotype: NL, PIT, FP, FcP, ThCFA, TCFA).

In addition, we calculated the *Liverpool Active Plaque Score* (LAPS) as adapted from Murray et al. [26]:  $- 2.149 + 0.68 \times NC/DC + 3.39 \times MLA + 5.1$  (if remodeling index was  $> 1.05$ )  $+ 3.7 \times VH-TCFA$ . LAPS was calculated for each frame. LAPS for 5 mm vessel segments was the highest LAPS found in this segment, and LAPS for baseline/follow-up examination was the mean risk score from all analyzed 5 mm vessel segments.

**Statistical analysis**

Mean values  $\pm$  standard deviations (or percentages) were calculated for all numerical variables. Differences of two numerical datasets were examined by Student's *t* test. Mann-Whitney *U* test was used instead if the sample could not be assumed to be normally distributed. For categorical variables like diabetes status, contingency tables were used to display frequency distributions. Statistical



**Fig. 2** Determination of plaque phenotype in frame-based analysis

significance was subsequently calculated by Fisher's exact test. To investigate segmental plaque morphological changes, mixed-effect analysis with "patient" as random effect is used to correct the clustering of multiple segments within patients. The R statistical-computing environment was employed for analysis. A *p*-value of 0.05 denoted statistical significance.

## Results

The analysis was performed in 698 5-mm-long vessel segments from 61 patients. Total number of DM patients was 17 and they were treated as follows: 2 patients with insulin, 3 patients with diet only, 12 patients with metformin. Patient demographic information is presented in Table 1. Analyzed vessel sections were  $70.5 \pm 15.8$  mm

long on average in the DM group and  $72.9 \pm 18.6$  mm long in the non-DM group ( $p = 0.63$ ). Changes of plaque volumes are summarized in Table 2, and changes in plaque composition in Table 3. Liverpool active risk score and its changes are summarized in Table 4.

Despite reaching similar levels of LDL cholesterol compared to non-DM patients (DM  $2.12 \pm 0.91$  mmol/l, non-DM  $1.8 \pm 0.66$  mmol/l,  $p = 0.21$ ), DM patients experienced progression of both plaque area ( $0.21 \pm 0.97$  vs.  $-0.47 \pm 1.15$ ,  $p = 0.001$ ) and percent atheroma volume ( $0.7\% \pm 2.8\%$  vs.  $-1.4\% \pm 2.5\%$ ,  $p = 0.007$ ). While the change of LDLc from baseline to follow-up was significant in the non-DM group ( $p < 0.001$ ), it was non-significant in the DM group ( $p = 0.15$ ). Distribution of LDLc changes is shown in Fig. 3. We found a significant correlation between the change of LDLc and the change of mean plaque area for non-DM patients ( $R = 0.47$ ,  $p = 0.002$ ). No significant correlation was found in DM patients.

The only significant difference in plaque composition was an increase of fibrous tissue in DM patients ( $0.21 \pm 0.75$  mm<sup>2</sup>) compare to a decrease in non-DM patients ( $-0.12 \pm 0.60$  mm<sup>2</sup>,  $p = 0.001$ ). Interestingly, both NC tissue and DC decreased in both group (differences between DM and non-DM groups were not significant). One of the most indicative markers for plaque composition risk—NC abutting lumen—increased in DM patients ( $1.27^\circ \pm 50.23^\circ$ ) and decreased in non-DM patients ( $-3.27^\circ \pm 41.79^\circ$ ). However, this difference was not significant ( $p = 0.47$ ). Plaque components responsible for increase or decrease of plaque area are summarized in Fig. 4. No change of plaque composition was significant when the DM and non-DM groups were compared. Plaque progression in DM patients was caused by an increase of fibrous and fibro-fatty tissue mean area. Progression in non-DM patients was negligible. Plaque regression was caused by decrease of necrotic tissue and calcified tissue mean area in both groups.

Changes of the pro-inflammatory status were related to changes of plaque composition in the DM patients. The change of hs-CRP level correlated well with the increase of DC mean area ( $R = 0.57$ ,  $p = 0.03$ ), decrease of fibrous tissue mean area ( $R = -0.69$ ,  $p = 0.01$ ) and there was a trend for increase of NC mean area ( $R = 0.46$ ,  $p = 0.09$ ). All these changes were not significant in non-DM patients: correlation coefficients were much smaller (0.22 for NC, 0.21 for DC and  $-0.27$  for fibrous tissue, with non-significant "p" values). However, the change of hs-CRP level correlated better with change of the TCFA number in non-DM patients ( $R = 0.36$ ,  $p = 0.02$ ).

Glycemia levels correlated well in both the baseline ( $R = 0.55$ ,  $p = 0.02$ ) and the follow-up plaque burden ( $R = 0.57$ ,  $p = 0.02$ ) in DM patients. Glycemia changes

**Table 1 Patient demographics**

	DM (17 pts.)	Non-DM (44 pts.)	<i>p</i>
Age (years)	62.2 ± 7.1	62.0 ± 10.9	0.96
Men	12 (70.6%)	35 (79.5%)	0.51
Arterial hypertension	17 (100%)	39 (88.6%)	0.31
Current smoking	4 (23.5%)	15 (34.1%)	0.54
MI in past	7 (50%)	20 (54.1%)	0.8
Statin naive	3 (17.6%)	10 (22.7%)	0.98
Beta blockers	16 (94.1%)	28 (63.6%)	0.02
ACEI	15 (88.2%)	36 (81.8%)	0.71
Baseline Ch (mmol/l)	4.21 ± 0.75	4.31 ± 1.22	0.69
Follow-up Ch (mmol/l)	3.79 ± 0.99	3.35 ± 0.99	0.13
Change of Ch (mmol/l)	-0.42 ± 0.89	-0.97 ± 1.45	0.09
Baseline LDLc (mmol/l)	2.42 ± 0.53	2.46 ± 1.04	0.86
Follow-up LDLc (mmol/l)	2.12 ± 0.91	1.8 ± 0.66	0.21
Change of LDLc (mmol/l)	-0.3 ± 0.52	-0.66 ± 1.09	0.18
Baseline HDLc (mmol/l)	1.08 ± 0.38	1.23 ± 0.3	0.14
Follow-up HDLc (mmol/l)	1.09 ± 0.38	1.23 ± 0.27	0.19
Change of HDLc (mmol/l)	0.02 ± 0.52	-0.01 ± 0.24	0.88
Baseline TAG (mmol/l)	1.59 ± 0.74	1.50 ± 0.88	0.4
Follow-up TAG (mmol/l)	1.52 ± 0.95	1.21 ± 0.52	0.22
Change TAG (mmol/l)	-0.07 ± 0.96	-0.29 ± 0.84	0.42
apo A (mmol/l)	0.08 ± 0.15	1.36 ± 0.32	0.16
apo B (mmol/l)	-0.08 ± 0.22	-0.13 ± 0.33	0.54
Baseline hs-CRP (mg/l)	2.28 ± 2.53	3.14 ± 4.31	0.49
Follow-up hs-CRP (mg/l)	4.87 ± 5.5	3.43 ± 4.0	0.3
Change of hs-CRP (mg/l)	2.6 ± 4.24	0.29 ± 5.1	0.13
Baseline glycemia (mmol/l)	7.04 ± 2.41	5.59 ± 0.78	0.0009
Follow-up glycemia (mmol/l)	7.51 ± 2.1	5.67 ± 0.78	<0.0001
Change of glycemia (mmol/l)	0.04 ± 2.83	-0.18 ± 1.45	0.69

MI myocardial infarction, ACEI angiotensin-converting enzyme inhibitors, Ch cholesterol, LDLc low density lipoprotein cholesterol, HDLc high density lipoprotein cholesterol, TAG triacyl glyceroles, apo A apolipoprotein A, apo B apolipoprotein B, hs-CRP high sensitive C reactive protein

**Table 2** IVUS analysis of plaque morphology expressed as mean values per 5 mm vessel segments

	DM (17 pts, 192 segments)	Non-DM (44 pts, 506 segments)	p
Lumen area BL (mm <sup>2</sup> )	8.53 ± 3.8	9.27 ± 3.89	0.44
Lumen area FU (mm <sup>2</sup> )	8.54 ± 3.81	9.19 ± 3.79	0.53
Δ Lumen area (mm <sup>2</sup> )	0.02 ± 1.1	- 0.08 ± 1.2	0.54
p value for change between BL and FU	0.96	0.64	
Vessel area BL (mm <sup>2</sup> )	15.79 ± 5.67	16.66 ± 5.62	0.5
Vessel area FU (mm <sup>2</sup> )	16.01 ± 5.7	16.1 ± 5.37	0.94
Δ Vessel area (mm <sup>2</sup> )	0.22 ± 1.4	- 0.56 ± 1.8	0.04
p value for change between BL and FU	0.54	0.01	
Plaque area BL (mm <sup>2</sup> )	7.26 ± 2.99	7.39 ± 3.31	0.7
Plaque area FU (mm <sup>2</sup> )	7.47 ± 3.08	6.91 ± 3.08	0.42
Δ Plaque area (mm <sup>2</sup> )	0.21 ± 0.97	- 0.47 ± 1.15	0.001
p value for change between BL and FU	0.34	0.001	
Plaque atheroma volume BL	45.7 ± 5.0%	44.6 ± 8.0%	0.60
Plaque atheroma volume FU	46.4 ± 4.2%	43.2 ± 7.8%	0.14
Δ Plaque atheroma volume	0.7 ± 2.8%	- 1.4 ± 2.5%	0.007
p value for change between BL and FU	0.56	0.4	

Plaque burden is expressed as a relative number

Italic values indicate significant differences

correlated well with changes of the necrotic tissue ( $R = 0.41$ ,  $p = 0.01$ ) and the fibro-fatty tissue ( $R = -0.33$ ,  $p = 0.04$ ), but only in the non-DM patients. Baseline glycemia or change of glycemia did not correlate with number of TCFA locations during baseline examination or change of TCFA number during the study.

Figures 5 and 6 show the direction of changes in plaque phenotypes between baseline and follow-up in DM and non-DM patients. It can be clearly seen that changes of plaque phenotypes from early lesions (NL, FP, PIT) into advanced plaque phenotypes (ThCFA, TCFA) were more frequent in DM compared to non-DM patients. However, TCFA plaque phenotype was found in 94 of 192 (48.9%) vessel segments in DM patients and in 228 of 506 vessel segments (45.1%) in non-DM patients ( $p = 0.96$ ), in part because we labeled each vessel segment according to the most advance identifiable plaque phenotype. In fact the total number of "TCFA frames" was lower, but still without a significant difference between the DM and non-DM groups (24.8% vs, 23.4%,  $p = 0.29$ ). Figure 7 is showing and example of new TCFA in DM patient.

The TCFA plaque phenotype can experience two types of behavior. It can remain as TCFA (*persistent TCFA*), or it can change into another plaque phenotypes (suggesting a *healed TCFA*). An TCFA can also develop from another plaque phenotype during the follow-up period (*new TCFA*). DM patients experienced more new TCFA plaque phenotype compared to non-DM patients (20.3% vs. 12.6%,  $p = 0.01$ ). Persistent TCFA plaque phenotype was more frequent in DM patients, but this trend was not statistically significant (82.1% vs. 71.3%,  $p = 0.12$ ).

We also focused on differences between the DM and non-DM groups in morphological and plaque composition changes in early plaque phenotype (PIT) and advanced plaque phenotype (TCFA). Both PIT and TCFA types of plaques experienced plaque regression together with negative vessel remodeling in non-DM patients and plaque progression together with positive (TCFA) or neutral (PIT) vessel remodeling in DM patients.

We found interesting differences between PIT and TCFA plaque phenotypes according to change of plaque composition. Plaque progression in PIT plaque phenotype was caused by increases of NC and DC plaque composition, but plaque progression in TCFA plaque phenotype was caused by increases of fibrous and fibro-fatty tissue. Results are summarized in Figs. 8 and 9. Figure 10 shows a typical 3D analysis of coronary IVUS pullbacks in DM and non-DM patients. Note the visible differences in plaque area and plaque composition.

## Discussion

The main findings of this study are:

1. The coronary plaques in DM patients increased their plaque area and risk profile from baseline to 1-year follow up despite treatment with lipid lowering therapy and despite reaching a similar level of LDLc compared to non-DM patients. In comparison, plaques in non-DM patients experienced a decrease of the LAPS risk score.
2. The plaque phenotype with the highest risk of future cardiac events (TCFA) developed more frequently

**Table 3** Changes of plaque composition in relative and absolute values

	DM (17 pts, 192 segments)	non-DM (44 pts, 506 segments)	p
Fibrous tissue BL %	0.55 ± 0.15	0.55 ± 0.19	0.69
Fibrous tissue FU %	0.57 ± 0.12	0.56 ± 0.19	0.7
Δ Fibrous tissue %	0.03 ± 0.14	0.01 ± 0.14	0.32
p value for change between BL and FU	0.02	0.78	
Fibrous tissue BL (mm <sup>2</sup> )	1.80 ± 1.31	2.01 ± 1.41	0.26
Fibrous tissue FU (mm <sup>2</sup> )	2.00 ± 1.51	1.89 ± 1.41	0.92
Δ Fibrous tissue (mm <sup>2</sup> )	0.21 ± 0.75	- 0.12 ± 0.60	0.001
p value for change between BL and FU	0.037	0.05	
Fibrous-fatty tissue BL %	0.15 ± 0.12	0.14 ± 0.11	0.81
Fibrous-fatty tissue FU %	0.15 ± 0.08	0.14 ± 0.11	0.84
Δ Fibrous-fatty tissue %	0.0 ± 0.13	0.0 ± 0.12	0.71
p value for change between BL and FU	0.83	0.42	
Fibrous-fatty tissue BL (mm <sup>2</sup> )	0.41 ± 0.45	0.52 ± 0.55	0.12
Fibrous-fatty tissue FU (mm <sup>2</sup> )	0.56 ± 0.62	0.51 ± 0.58	0.86
Δ Fibrous-fatty tissue (mm <sup>2</sup> )	0.15 ± 0.50	- 0.00 ± 0.49	0.17
p value for change between BL and FU	0.002	0.87	
NC BL %	0.18 ± 0.12	0.15 ± 0.15	0.43
NC FU %	0.16 ± 0.07	0.14 ± 0.09	0.17
Δ NC %	- 0.02 ± 0.12	- 0.02 ± 0.1	0.94
p value for change between BL and FU	0.03	0.003	
NC BL (mm <sup>2</sup> )	0.83 ± 1.02	0.68 ± 0.86	0.66
NC FU (mm <sup>2</sup> )	0.63 ± 0.55	0.53 ± 0.59	0.51
Δ NC (mm <sup>2</sup> )	- 0.20 ± 0.65	- 0.15 ± 0.49	0.9
p value for change between BL and FU	0.001	< 0.001	
NC abutting lumen BL (°)	61.36 ± 58.65	54.32 ± 57.43	0.75
NC abutting lumen FU (°)	62.63 ± 53.89	51.05 ± 51.02	0.26
Δ NC abutting lumen (°)	1.27 ± 50.23	- 3.27 ± 41.79	0.41
p value for change between BL and FU	0.79	0.24	
DC BL %	0.1 ± 0.09	0.08 ± 0.09	0.26
DC FU %	0.09 ± 0.07	0.08 ± 0.08	0.11
Δ DC %	0.0 ± 0.09	0.0 ± 0.07	0.93
p value for change between BL and FU	0.95	0.99	
DC BL (mm <sup>2</sup> )	0.43 ± 0.55	0.33 ± 0.50	0.37
DC FU (mm <sup>2</sup> )	0.37 ± 0.39	0.29 ± 0.40	0.26
Δ DC (mm <sup>2</sup> )	- 0.06 ± 0.34	- 0.04 ± 0.24	0.82
p value for change between BL and FU	0.1	0.06	

We found higher LAPS at follow-up in diabetics compared to non-diabetics (0.13 ± 1.89 vs. - 0.38 ± 1.8, p = 0.002). DM patients also experienced an increase of LAPS during the study, unlike non-DM patients for which LAPS decreased (0.13 ± 1.79 vs. - 0.23 ± 1.66, p = 0.018)

Italic values indicate significant differences

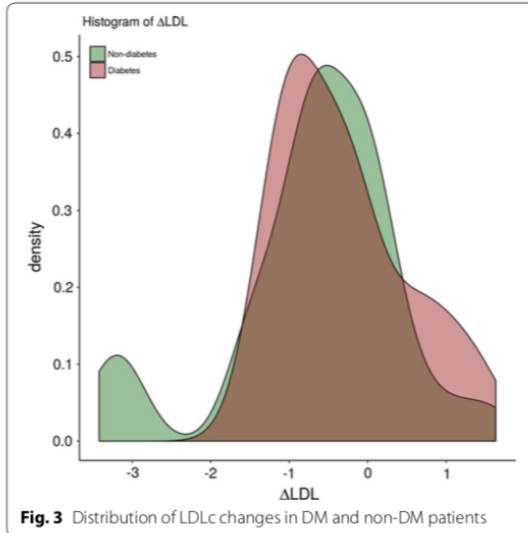
**Table 4** Liverpool active plaque score and its changes

	DM (17 pts.)	Non-DM (44 pts.)	p
Baseline LAPS	0.0 ± 1.87	- 0.15 ± 2.06	0.36
Follow-up LAPS	0.13 ± 1.89	- 0.38 ± 1.8	0.002
Change of LAPS	0.13 ± 1.79	- 0.23 ± 1.66	0.018
p value (BL vs. FU)	0.5	0.06	

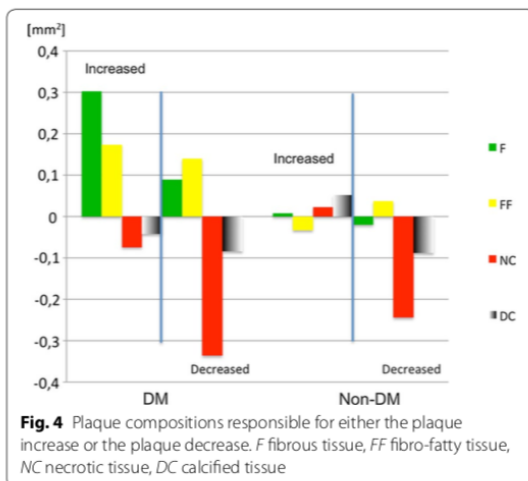
during the study in DM patients compared to non-DM patients.

- Coronary plaques continue to progress in both early and advanced plaque in DM patients compared to plaque regression on these two plaque phenotypes in non-DM patients.
- Morphological and plaque composition changes were more pronounced in the early lesions type (PIT)





**Fig. 3** Distribution of LDLc changes in DM and non-DM patients



**Fig. 4** Plaque compositions responsible for either the plaque increase or the plaque decrease. F fibrous tissue, FF fibro-fatty tissue, NC necrotic tissue, DC calcified tissue

than in the advanced lesion type (TCFA), and these changes transitioned toward higher risk plaque types (increased mean plaque area and necrotic core content) in DM patients.

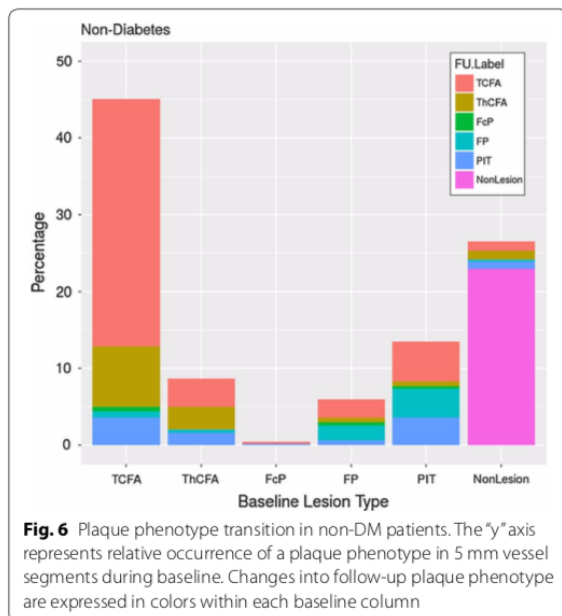
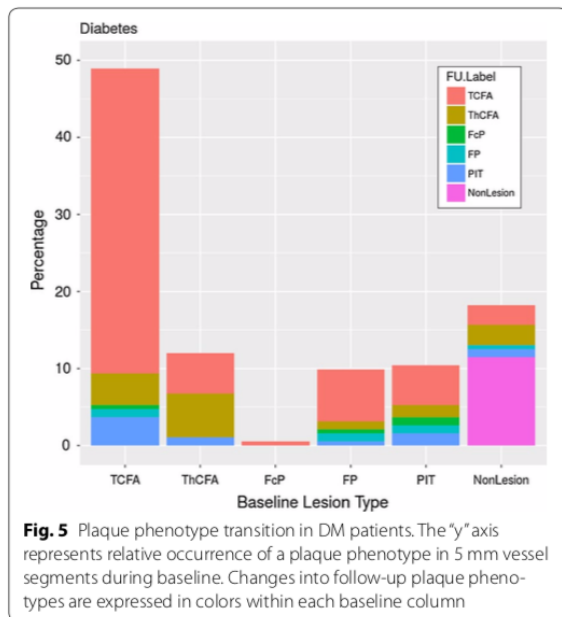
The atherosclerotic process in diabetic patients seems to be different compared to non-diabetics. Larger plaques, with higher necrotic core content, were confirmed in DM patients during postmortem studies [27]. These findings were confirmed in vivo by studies using IVUS in plaques from both stable and acute patients

[28–30]. Studies assessing plaque phenotypes describe more-developed lesions in DM patients [31, 32]. We found accelerated progression in DM patients of both plaque burden and plaque risk profiles in our study. These findings are supported by the study published by Bayturan et al. [10] with data from 7 clinical trials involving 3437 patients, where the presence of diabetes was found as one of the predictors of plaque progression despite the achievement of very low levels of LDLc. The impact of the presence of diabetes on clinical events was tested in a study done by Kennedy et al. Lesions not causing ischemia (with fraction flow reserve > 0.8) led to clinical events in DM patients in 18.1% compared to 7.5% in non-DM patients ( $p < 0.01$ ), with hazard ratio for the presence of DM of 3.3 [33]. The same author published a provocative study where he suggests to routinely perform PCI of FFR negative lesions for poor outcome of such lesions for fast atherosclerosis progression in DM patients [34].

Factors that can play an important role in faster progression in DM patients are: inflammation, neovascularization, and intra-plaque hemorrhage [35]. Neovessels provide access for inflammatory cells, and thus correlate with plaque inflammation [36]. Cytokines coming from leucocytes decrease collagen production by vascular smooth muscle cells, and enhance production of matrix metalloproteinases, which further weaken the plaque stability through fibrous cap breakdown [37]. Metalloproteases are also important factor for development of positive vessel remodeling that is also known risk factor for plaque instability. Insulin resistance was shown as a factor related to positive vessel remodeling [38]. Neovessels are more fragile and therefore more prone to rupture, thus causing intra-plaque hemorrhage [39]. These processes are augmented in the diabetic plaques [35]. These studies give us the pathological background for our finding of the accelerated progression of plaque phenotype in DM patients, which now look more like expected results than merely accidental findings.

These data are in agreement with our findings of plaque area, remodeling index (marker of positive vessel remodeling) and LAPS score progression contributing to disease progression in DM patients. Interestingly, the amount of NC significantly decreased in both groups of patients. Only the amount of NC abutting lumen increased in DM patient and decreased in non-DM ones, but this difference did not reach statistical significance.

Plaque progression and increased necrotic core in DM patients was previously reported in the TRUTH study<sup>4</sup>. Inaba et al. [40] performed a serial IVUS study using integrated back scatter analysis (IB IVUS) for examination of plaque composition. They compared 20 mm of non-culprit coronary artery from DM and non-DM patients and found higher total plaque volume and lipid content



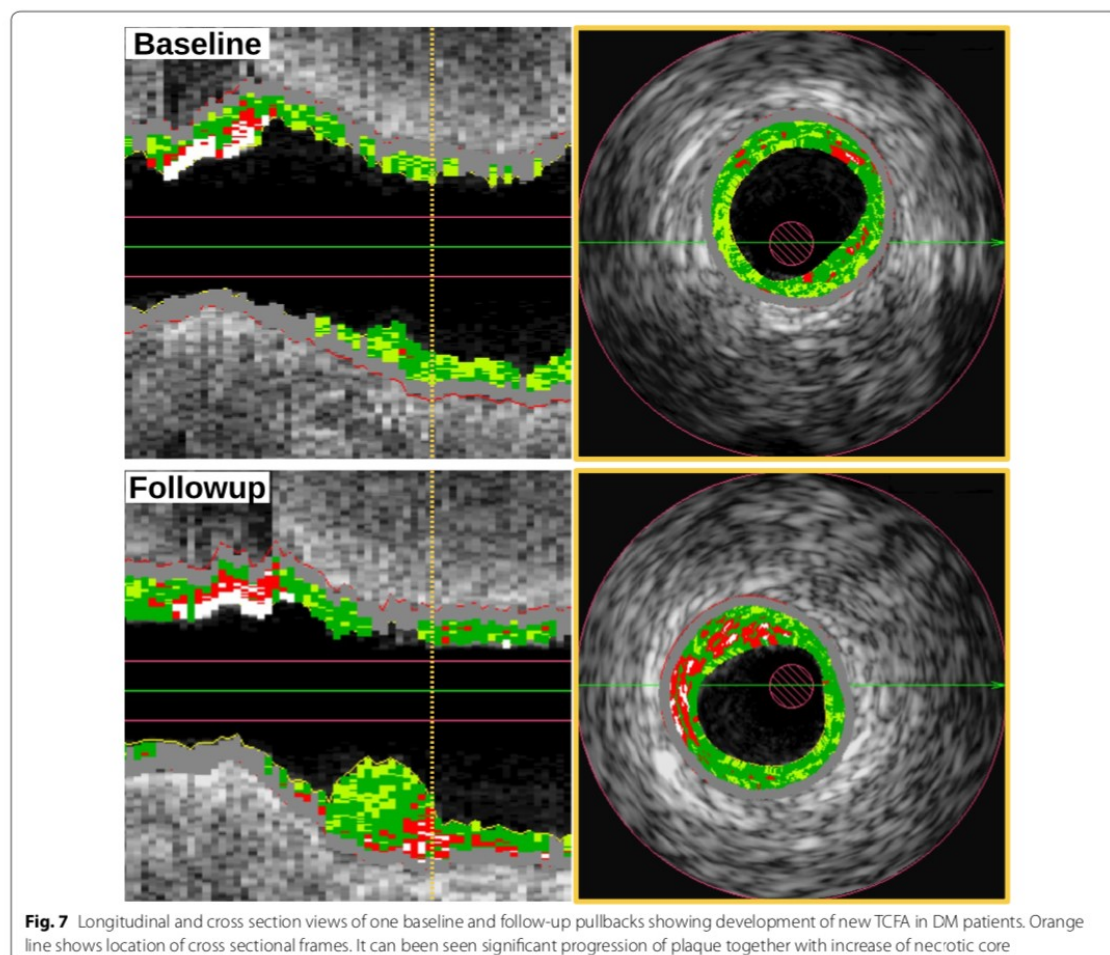
in DM patients at baseline. Both plaque volume and lipid content continued to progress only in the DM patients. However, comparison of plaque composition changes is difficult using their approach, because IB-IVUS uses a

different technique for analysis of plaque composition and cannot distinguish necrotic tissue [41].

The possible explanations for differences in plaque-type and plaque-composition transition frequencies in DM and non-DM patients during the 12-month follow-up period can be attributed to a lower efficacy of lipid-lowering treatment in DM patients, which was documented by observing a significant reduction of LDLc levels only in the non-DM patients. Another factor contributing to the unfavorable plaque changes is a higher inflammatory status biomarker in DM patients. Levels of hs-CRP during baseline and their changes during the study duration were significantly higher only in the non-DM group. However, the change of hs-CRP levels correlated with an increase of the necrotic core percentage and calcification, and the decrease of fibrous tissue more strongly in the DM patients. These findings are in a good agreement with a study performed by Kwon et al. [42], who found a decrease of necrotic tissue inside coronary plaque in statin-treated patients with decreased levels of hs-CRP. This can also be seen as an indirect marker of the more important role of inflammation in DM patients compared to the non-DM ones. Surprisingly, the increase of TCFA plaque phenotype correlated with increase of hs-CRP level only in the non-DM patients, despite the fact that the DM patients developed more new TCFA plaque phenotypes.

Additional differences between the DM and non-DM patients included a higher glucose variability in DM patients leading to an increase of plaque burden and lipid content and a decrease of fibrous tissue in their atherosclerotic plaques [43]. Yoshida et al. [44] described an increase of necrotic core in plaque with DM patients with higher glucose fluctuations. We found a notable correlation of both baseline and follow-up glycemia with plaque burden in the DM patients. According to plaque composition, we found good correlation of the change of glycemia with the decrease of fibro-fatty tissue and the increase of necrotic tissue. Surprisingly these correlations were significant only in the non-DM patients (probably due to a negligible change of glycemia in the DM patients). These findings may explain the reported relationships between an increase of hs-CRP and an increase of TCFA plaques in the non-DM patients.

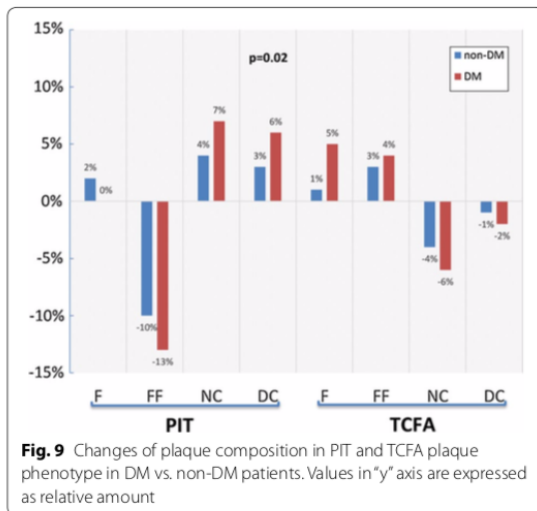
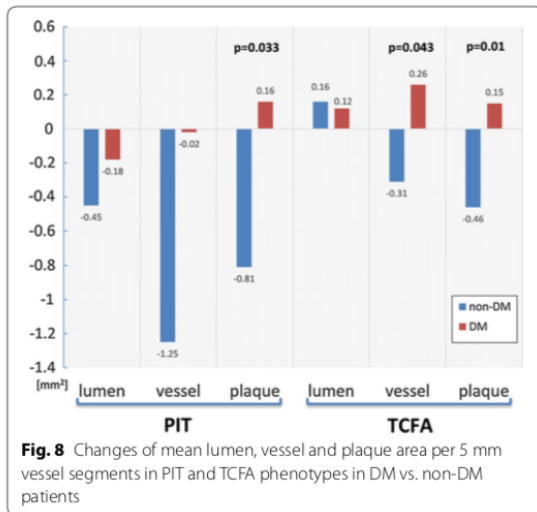
TCFA is a plaque phenotype, defined as a confluent NC with a thin fibrous cap (less than 65 μm). Because this distance cannot be measured by intravascular ultrasound, TCFA plaque phenotype is sometimes named VH-TCFA (TCFA based on virtual histology) or ID-TCFA (IVUS-derived TCFA) in studies using virtual histology, where the main criterion for this phenotype is the lack of a visible fibrous cap over the necrotic core. This



type of plaque is known as a risk factor for future development of coronary events [45]. We find similar numbers of such plaque phenotypes in both patients' groups. The same occurrence of TCFA in DM and non-DM patients is a surprising finding. But it is similar to a study done by Pundziute et al. [46], who did not find a higher occurrence of TCFA in DM patients. However, they found a substantially smaller number of TCFA type plaques (7% in DM and 10% in non-DM patients,  $p = 0.4$ ), but they reported number of TCFA per whole plaque, not per vessel segment or frame. Other trials [31, 47] found TCFA more frequent in DM patients (21.6% vs. 13.6% and 75% vs. 41%). Based on these numbers, it is obvious that TCFA definition based on IVUS-VH yields different values the absolute numbers of which are generally incomparable.

Because the determining part of the TCFA definition is fibrous cap thickness, studies using optical coherence tomography (OCT) seem to offer a better tool for its diagnosis. Kato et al. [48] published a study of OCT examinations of all three coronary arteries, and found only non-significantly higher numbers of TCFA plaque phenotype in DM patients than in non-DM ones (18.8% vs. 11%,  $p = 0.22$ ). Niccoli [49] found the same number of TCFA in DM and non-DM patients (41% vs. 44%,  $p = 1$ ). It seems that even OCT based TCFA definition is not ideal for discrimination of risk plaque phenotype in DM patients. The best approach may be a dual source of information composed of IVUS-VH for necrotic core detection and OCT for fibrous cap measurement [50] or even better near-infrared spectroscopy IVUS (for highly sensitive lipid pool detection) and OCT [51].





The behavior of TCFA over the period of 1 year has been studied by IVUS-VH in patients with stable coronary artery disease [52], and using non-culprit plaques in patients with acute myocardial infarction [53]. During these studies (over a period of 12 months in Kubo et al. [52] and 13 months in Zhiao et al. [53]), 75% of VH-TCFA healed, whereas 25% remained unchanged in stable patients. Completely different results were found in acute patients: 78% of VH-TCFA plaques remained unchanged

and 22% healed. We found an increased number of new TCFA plaque phenotypes during our study. From all TCFA plaque types found during baseline examination, 82.1% remained as TCFA in DM patients and 71.3%, ( $p = 0.12$ ) in non-DM ones, despite dealing with stable patients only. The main difference between our study and the aforementioned studies is lesion definition. Kubo [52] defined lesions as an area of plaque with at least three consecutive frames with plaque burden  $\geq 40\%$ , and analyzed all such frames as one lesion. The same definition was used in the study by Zhiao [53] (where new lesions were separated by at least a 5 mm long segment with plaque burden  $< 40\%$ ). Unlike these two studies, we analyzed vessel segments of coronary arteries of uniform size (5 mm). This method allows more precise spatial accuracy for comparison from baseline to follow up. Acute cardiac events are not caused by changes taking place inside the whole plaque: the development of plaque rupture is a very focal event, and only detailed plaque analysis can help us understand why some regions behave differently than others.

Vessel segments with new TCFA plaque phenotype were found in higher numbers in DM compared to non-DM patients in our study. This finding of higher incidence of new TCFA in DM patients despite lipid-lowering treatment correlates well with the study done by Lindsey et al. [54], who also reported correlation between prevalence of TCFA lesions and duration of diabetes.

This is important, because DM patients with TCFA have higher occurrence of MACE within 3 years, compared to DM ones without TCFA. Plaque progression in DM patients without TCFA led to similar occurrence of MACE like in non-DM patients [55].

An interesting finding is the different plaque behavior in early plaque phenotype (PIT) and advanced plaque phenotype (TCFA) in DM patients compared to non-DM patients. Changes in plaque volume and plaque composition are more pronounced in PIT than in TCFA. Plaque regression was found only in non-DM patients in both plaque phenotypes. The relative amount of necrotic core in plaque between baseline and follow-up increased in the PIT phenotype but decreased in the TCFA plaque phenotype. A similar behavior of NC was described by Hwang et al. [56], who found an increase of NC in non-TCFA plaques and a decrease in TCFA plaques during statin therapy in patients with acute coronary syndrome. Increase of NC closely correlated with changes of hs-CRP in that study. Unfortunately, we do not have data from our patients for this type of correlation. It seems that early lesion phenotype is much more active and it may be the main precursor of fibroatheromas despite statin therapy.





**Fig. 10** 3D analysis of typical DM and non-DM patients differences in plaque area changes and plaque composition changes are clearly visible

## Conclusions

Atherosclerotic plaques in DM patients have more advanced risk profiles than plaques from non-DM patients, and these differences continue to progress despite lipid lowering therapy and despite reaching similar LDLc levels in both groups of patients. In contrary to the group of non-DM patients, the DM patients did not reach significant reduction of LDLc, which shows a decreased efficacy of the lipid lowering treatment in the DM patients. This finding can explain some differences that were observed in our study. The TCEA plaque phenotype detected by virtual histology is probably not the best discriminator for detection of high-risk plaques, because it was found in both groups of patients with the same frequency.

Changes in a plaque morphology and plaque composition are more pronounced in early types of lesions

such as PIT. Our findings result from a novel method for detailed analysis of coronary arteries, which divides plaques into 5 mm vessel segments based on 3-D vessel reconstructions. This was done by fusion of IVUS-VH and angiography. This type of analysis allows us to compare corresponding vessel segments of coronary arteries between baseline and follow-up, and to focus on changes of plaque phenotypes, which play a critical role in the development of acute coronary events.

These findings should lead to further examination of plaque progression in DM patients and to development of new therapeutic strategies, which would increase the efficacy of lowering LDLc and slow the progression of atherosclerosis in DM patients. First recommendations come from the IMPROVE IT trial [57], where a combined lipid lowering therapy (statin + ezetimibe) was more efficient in preventing cardiac events in DM patients than

in non-DM ones. The most potent lipid-lowering drug (inhibitors of the PCSK-9 protein) was shown as potentially causing a higher plaque regression in DM patients in GLAGOV trial. However this finding did not reach statistical significance ( $p = 0.39$ ) in a trial with only 20% occurrence of DM patients [58].

### Limitations

The main limitation of our study was the low number of patients, which was the result of strict inclusion criteria for high image quality of both baseline and follow-up IVUS examinations, with reliable and consistent pull-backs, and with unquestionably identified corresponding frames. On the other hand, the comparison of almost 600 corresponding 5 mm vessel segments of coronary arteries compensates for this disadvantage. A further limitation is the unequal number of patients with and without diabetes (17 vs. 44 patients). However, the roughly 38% presence of diabetes in our group corresponds well with the occurrence of diabetic patients among individuals with established coronary artery disease.

According to our results, the TCFA plaque phenotype was the most frequent plaque phenotype found in both DM and non-DM patients. This finding is a result of our TCFA definition. We divided all examined segment of each coronary artery into 5 mm segments that were labeled according to the worst plaque phenotype they contained. So, every time TCFA was part of 5 mm examined vessel this segment was labeled as TCFA. Moreover, it is necessary to find three consecutive frames with TCFA features to satisfy our TCFA definition. In situations where those three frames belonged into two different 5-mm vessel sections, both were labeled as "TCFA". One of the most important parts of TCFA definition is the required presence of a thin fibrous cap. It means fibrous cap thinner than 65  $\mu\text{m}$ . This value is below the resolution of intravascular ultrasound and therefore cannot be used in an IVUS-based trial. These are all facts, which may lead to an overestimation of the number of identified locations with the TCFA plaque phenotype. However, our main goal was to compare plaque phenotypes present in DM and non-DM patients using the same approach for both groups. Based on our findings, our fundamental results are in general agreement with similar studies, despite using slightly different methods and our detailed analysis brings new knowledge about local behavior of DM and non-DM plaque transitions.

### Abbreviations

ACEI: angiotensin converting enzyme; BL: baseline; CABG: coronary artery bypass graft; CAG: coronary angiography; CSA: cross sectional area; DC: dense calcification; DM: diabetes mellitus; EEM: external elastic membrane; F: fibrous tissue; FcP: fibro-calcific plaque phenotype; FF: fibro-fatty tissue; FP: fibrous plaque phenotype; FU: follow up; HDLc: high-density lipoprotein cholesterol;

hs-CRP: high sensitivity C reactive protein; Ch: cholesterol; IB-IVUS: integrated backscatter; IVUS: intravascular ultrasound; IVUS-VH: virtual histology; MACE: major cardiac adverse event; MHz: mega Hertz; MI: myocardial infarction; MLA: minimal lumen area; NC: necrotic core; NIH: National Institute of Health; LAPS: liverpool active plaque score; LDLc: low density lipoprotein cholesterol; NL: no lesion plaque phenotype; Non-DM: not diabetes mellitus; OCT: optical coherence tomography; PCI: percutaneous coronary intervention; PIT: pathological intimal thickening plaque phenotype; TAG: triacyl-glycerol; TCFA: thin cap fibroatheroma plaque phenotype; ThCFA: thick cap fibroatheroma plaque phenotype; TK: Tomas Kovarnik; USA: United States of America.

### Authors' contributions

TK: main author, idea of investigation, invasive coronary examination, IVUS data assessment, manuscript writing and editing. ZC: co-author of software for 3D reconstruction of coronary arteries based on fusion of IVUS-VH with coronary angiography, data assessment, statistical analysis. GSM: scientific mentor, supervision of manuscript writing. AW: co-author of software for 3D reconstruction of coronary arteries based on fusion of IVUS-VH with coronary angiography, data assessment. KB: collecting of patient's data. AK: collecting of patient's data, invasive coronary examinations. MC: statistical analysis. KK: collecting of patients' data, building of database. JL: study design, manuscript writing and editing. MS: co-author of software for 3D reconstruction of coronary arteries based on fusion of IVUS-VH with coronary angiography, technical supervision, manuscript writing and editing. AL: scientific supervision, manuscript writing and editing. All authors read and approved the final manuscript.

### Author details

<sup>1</sup>2nd Department of Medicine-Department of Cardiovascular Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague and General University Hospital in Prague, II. interní klinika VFN a 1. LF UK, U nemocnice 2, 128 08 Praha 2, Czech Republic. <sup>2</sup>Department of Electrical & Computer Engineering and Iowa Institute for Biomedical Imaging, The University of Iowa, Iowa City, IA, USA. <sup>3</sup>Cardiovascular Research Foundation, New York, USA. <sup>4</sup>Institute for Research and Development of Education, Faculty of Education, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic. <sup>5</sup>Cardiology Department, Na Homolce Hospital, Prague, Czech Republic. <sup>6</sup>Loyola University Stritch School of Medicine, Maywood, IL, USA.

### Acknowledgements

The material and software-enabling support from Volcano Corporation is gratefully acknowledged.

### Competing interests

Tomas Kovarnik received non-restricted scientific support from Volcano Company.

### Availability of data and materials

The data that support the findings of this study are available from The University of Iowa but restrictions apply to the availability of these data, which were used under license for the current study, and so are not publicly available. Data are however available from the authors upon reasonable request and with permission of The University of Iowa.

### Consent to participate

All included human subjects signed informed consent with participation in the study.

### Consent for publication

All authors of the manuscript have read and agreed to its content and are accountable for all aspects of the accuracy and integrity of the manuscript in accordance with ICMJE criteria.

Submitted article is original, it has not already been published in other journal, and is not currently under consideration by another journal.

The authors agree to the terms of the BioMed Central Copyright and License Agreement. Dataset can be sent based on personal request to corresponding author email.

**Ethics approval and consent to participate**

All investigations were approved by local Ethical committee (Ethical committee of General University Hospital in Prague from 30th of June 2011) and were performed in accordance with the Declaration of Helsinki.

**Funding**

This study was supported, in part, by grants from the Ministry of Education, Youth and Sports of Czech Republic (LH12053), and the NIH (R01-HL63373 and R01-EB004640).

**Publisher's Note**

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Received: 9 September 2017 Accepted: 14 November 2017

Published online: 07 December 2017

**References**

- Schartl M, Bocksch W, Koschyk DH, Voelker W, Karsch KR, Kreuzer J, Hausmann D, Backmann S, Gross M. Use of intravascular ultrasound to compare effect of different strategies of lipid-lowering therapy on plaque volume and composition in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001;104:387–92.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, De Maria AN, REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1071–80.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi J, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*. 2006;295:1556–65.
- Nozue T, Yamamoto S, Tohyama S, Fukui K, Umezawa S, Onishi Y, Kunishima T, Sato A, Nozato T, Miyake S, Takeyama Y, Morino Y, Yamauchi T, Muramatsu T, Hibi K, Terashima M, Michishita I, for the TRUTH Investigators. Impact of diabetes mellitus on coronary atherosclerosis and plaque composition under statin therapy—subanalysis of the truth study. *Circ J*. 2012;76:2188–96.
- Kovarnik T, Mintz GS, Skalicka H, Kral A, Horak J, Skulec R, Uhrva J, Martasek P, Downe RW, Wahle A, Sonka M, Mrazek V, Aschermann M, Linhart A. Virtual histology evaluation of atherosclerosis regression during atorvastatin and ezetimibe administration: HEAVEN study. *Circ J*. 2012;76:176–83.
- Hiro T, Kimura T, Morimoto T, Miyauchi K, Nakagawa Y, Yamagishi M, Ozaki Y, Kimura K, Saito S, Yamaguchi T, Daida H, Matsuzaki M, JAPAN-ACS Investigators. Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome] study). *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:293–302.
- Daida H, Takayama T, Hiro T, Yamagishi M, Hirayama A, Saito S, Yamaguchi T, Matsuzaki M, COSMOS Investigators. High HbA1c levels correlate with reduced plaque regression during statin treatment in patients with stable coronary artery disease: results of the coronary atherosclerosis study measuring effects of rosuvastatin using intravascular ultrasound in Japanese subjects (COSMOS). *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:87.
- Hiro T, Kimura T, Morimoto T, Miyauchi K, Nakagawa Y, Yamagishi M, Ozaki Y, Kimura K, Saito S, Yamaguchi T, Daida H, Matsuzaki M, JAPAN-ACS Investigators. Diabetes mellitus is a major negative determinant of coronary plaque regression during statin therapy in patients with acute coronary syndrome—serial intravascular ultrasound observations from the Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in acute coronary syndrome trial (the JAPAN-ACS Trial). *Circ J*. 2010;74:1165–74.
- Bayturan O, Tuzcu EM, Uno K, Lavoie AJ, Hu T, Shreevatsa A, Wolski K, Schoenhagen P, Kapadia S, Nissen SE, Nicholls SJ. Comparison of rates of progression of coronary atherosclerosis in patients with diabetes mellitus versus those with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2010;105:1735–9.
- Bayturan O, Kapadia S, Nicholls SJ, Tuzcu EM, Shao M, Uno K, Shreevatsa A, Lavoie AJ, Wolski K, Schoenhagen P, Nissen SE. Clinical predictors of plaque progression despite very low levels of low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2736–42.
- Hillier TA, Pedula KL. Complications in young adults with early-onset type 2 diabetes: losing the relative protection of youth. *Diabetes Care*. 2003;26:2999–3005.
- Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2006;368:29–36.
- Boyle PJ. Diabetes mellitus and macrovascular disease: mechanisms and mediators. *Am J Med*. 2007;120:S12–7.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229–34.
- Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, Sorensen SW, Williamson DF. Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA*. 2003;290:1884–90.
- Stone GW, Maehara A, Lansky A, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, Mehran R, McPherson J, Farhat N, Marso SP, Parise H, Templin B, White R, Zhang Z, Serruys PW. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364:226–35.
- Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1177–8.
- Dohi T, Mintz GS, McPherson JA, de Bruyne B, Farhat NZ, Lansky AJ, Mehran R, Weisz G, XU K, Stone GW, Maehara A. Non-fibroatheroma lesion phenotype and long-term clinical outcomes: a substudy analysis from the PROSPECT study. *J Am Coll Cardiol Img*. 2013;6:908–16.
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D, European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008–2010 and 2010–2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769–818.
- Li K, Wu X, Chen DZ, Sonka M. Optimal surface segmentation in volumetric images—a graph-theoretic approach. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*. 2006;28:119–34.
- Yin Y, Zhang X, Williams R, Wu X, Anderson DD, Sonka M. LOGISMOS—layered optimal graph image segmentation of multiple objects and surfaces: cartilage segmentation in the knee joint. *EEE Trans Med Imaging*. 2010;29:2023–37.
- Sun S, Sonka M, Beichel RR. Graph-based IVUS segmentation with efficient computer-aided refinement. *IEEE Trans Med Imaging*. 2013;32:1536–49.
- Wahle A, Prause PM, DeJong SC, Sonka M. Geometrically correct 3D reconstruction of intravascular ultrasound images by fusion with biplane angiography—methods and validation. *IEEE Trans Med Imaging*. 1999;18:686–99.
- Wahle A, Olszewski ME, Vigmostad SC, Medina R, Coskun AU, Feldman C, Stone PH, Braddy KC, Brennan TMH, Rossen JD, Chandran KB, Sonka M. Quantitative analysis of circumferential plaque distribution in human coronary arteries in relation to local vessel curvature. In: *IEEE international symposium on biomedical imaging: nano to macro, 2004*. New York: IEEE. p. 531–4.
- García-García HM, Mintz GS, Lerman A, Vince GD, Margolis PMD, van Es GA, More MA, Nair N, Virmani R, Burke AP, Stone GWMD, Serruys PW. Tissue characterization using intravascular radiofrequency data analysis: recommendations for acquisition, analysis, interpretation and reporting. *EuroIntervention*. 2009;5:177–89.
- Murray SW, Stables RH, García-García HM, Grayson AD, Shaw MA, Perry RA, Serruys PW, Palmer ND. Construction and validation of a plaque discrimination score from the anatomical and histological differences in coronary atherosclerosis: the Liverpool IVUS-V-HEART (IntraVascular UltraSound-Virtual-Histology Evaluation of Atherosclerosis Requiring Treatment) study. *EuroIntervention*. 2014;10:815–23.
- Burke AP, Kolodgie FD, Zieske A, Fowler DR, Weber DK, Varghese PJ, Farb A, Virmani R. Morphologic findings of coronary atherosclerotic

- plaques in diabetics: a postmortem study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:1:266–71.
28. Yang DJ, Lee MS, Kim WH, Park HW, Kim KH, Kwon TG, Kim SW, Rihal CS, Lerman A, Bae JH. The impact of glucose control on coronary plaque composition in patients with diabetes mellitus. *J Invasive Cardiol*. 2013;25:1:37–41.
  29. Garcia-Garcia HM, Serruys PW, Mintz GS, Saito S, Klaus V, Margolis P, Carlier S, Goedhart D, Schwartz R. Synergistic effect of cardiovascular risk factors on necrotic core in coronary arteries: a report from the global intravascular radiofrequency data analysis registry. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:629–36.
  30. Hong YJ, Jeong MH, Choi YH, Ko JS, Lee MG, Kang WY, Lee SE, Kim SH, Park KH, Sim DS, Yoon NS, Yoon HJ, Kim KH, Park HW, Kim JH, Ahn Y, Cho JG, Park JC, Kang JC. Plaque characteristics in culprit lesions and inflammatory status in diabetic acute coronary syndrome patients. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:339–49.
  31. Marso SP, House JA, Klauss V, Lerman A, Margolis P, Leon MB. Global VH-IVUS. Diabetes mellitus is associated with plaque classified as thin cap fibroatheroma: an intravascular ultrasound study. *Diab Vasc Dis Res*. 2010;7:14–9.
  32. Araki T, Nakamura M, Utsunomiya M, Sugi K. Visualization of coronary plaque in type 2 diabetes mellitus patients using a new 40 MHz intravascular ultrasound imaging system. *J Cardiol*. 2012;59:42–9.
  33. Kennedy MW, Kaplan E, Hermanides RS, Fabris E, Hemradj V, Koopmans PC, Dambrink JH, Marcel Gosselink AT, Van't Hof AW, Ottervanger JP, Roolvink V, Remkes WS, van der Sluis A, Suryapranata H, Kedhi E. Clinical outcomes of deferred revascularisation using fractional flow reserve in patients with and without diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;19(15):100.
  34. Kennedy MW, Hermanides RS, Kaplan E, Hemradj V, Fabris E, Koopmans PC, Dambrink JE, Gosselink AT, Van't Hof AW, Ottervanger JP, Roolvink V, Remkes WS, van der Sluis A, Suryapranata H, Kedhi E. Fractional flow reserve-guided deferred versus complete revascularization in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2016;118:1293–9.
  35. Purushothaman KR, Purushothaman M, Muntner P, Lento PA, O'Connor WN, Sharma SK, Fuster V, Moreno PR. Inflammation, neovascularization and intra-plaque hemorrhage are associated with increased reparative collagen content: implication for plaque progression in diabetic atherosclerosis. *Vasc Med*. 2011;16:103–8.
  36. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:937–54.
  37. Nesto RW, Zarich S. Acute myocardial infarction in diabetes mellitus: lessons learned from ACE inhibition. *Circulation*. 1998;97:12–5.
  38. Kim SH, Moon JY, Lim YM, Kim KH, Yang WI, Sung JH, Yoo SM, Kim IJ, Lim SW, Cha DH, Cho SY. Association of insulin resistance and coronary artery remodeling: an intravascular ultrasound study. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:74.
  39. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Finn AV, Gold HK, Tuzi TN, Wrenn SP, Narula J. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:2054–61.
  40. Inaba S, Okayama H, Funada J, Higashi H, Saito M, Yoshii T, Hiasa G, Sumimoto T, Takata Y, Nishimura K, Inoue K, Ogimoto A, Higaki J. Impact of type 2 diabetes on serial changes in tissue characteristics of coronary plaques: an integrated backscatter intravascular ultrasound analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13:717–23.
  41. Kawasaki M, Sano K, Okubo M, Yokoyama H, Ito Y, Murata I, Tsuchiya K, Minatoguchi S, Zhou X, Fujita H, Fujiwara H. Volumetric quantitative analysis of tissue characteristics of coronary plaques after statin therapy using three-dimensional integrated backscatter intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1946–53.
  42. Kwon O, Kang SJ, Kang SH, Lee PH, Yun SC, Ahn JM, Park DW, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Han KH, Park SW, Park SJ. Relationship between serum inflammatory marker levels and the dynamic changes in coronary plaque characteristics after statin therapy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10:e005934.
  43. Okada K, Hibi K, Gohbara M, Kataoka S, Takano K, Akiyama E, Matsuzawa Y, Saka K, Maejima N, Endo M, Iwahashi N, Tsukahara K, Kosuge M, Ebina T, Fitzgerald PJ, Honda Y, Umemura S, Kimura K. Association between blood glucose variability and coronary plaque instability in patients with acute coronary syndromes. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:111.
  44. Yoshida N, Yamamoto H, Shinke T, Otake H, Kuroda M, Terashita D, Takahashi H, Sakaguchi K, Hirota Y, Emoto T, Amin HZ, Mizoguchi T, Hayashi T, Sasaki N, Yamashita T, Ogawa W, Hirata K. Impact of CD14+CD16+ monocytes on plaque vulnerability in diabetic and non-diabetic patients with asymptomatic coronary artery disease: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16:96.
  45. Calvert P, Obaid D, O'Sullivan M, Shapiro L, McNab D, Densem C, Schofield P, Braganza D, Clarke S, Ray K, West N, Bennett M. Association between IVUS findings and adverse outcomes in patients with coronary artery disease the VIVA (VH-IVUS in Vulnerable Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol Img*. 2011;4:894–901.
  46. Pundziute G, Schuijff JD, Jukema JW, van Werkhoven JM, Nucifora G, Decramer I, Sarno G, Vanhoenacker PK, Reiber JH, Wijns W, Bax JJ. Type 2 diabetes is associated with more advanced coronary atherosclerosis on multislice computed tomography and virtual histology intravascular ultrasound. *J Nucl Cardiol*. 2009;16:376–83.
  47. Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, Fujita H, Surmely JF, Ehara M, Kinoshita Y, Tanaka N, Matsubara T, Asakura Y, Asakura K, Terashima M, Suzuki T. Plaque characterisation by virtual histology intravascular ultrasound analysis in patients with type 2 diabetes. *Heart*. 2008;94:429–33.
  48. Kato K, Yonetsu T, Kim SJ, Xing L, Lee H, McNulty I, Yeh RW, Sakhuja R, Zhang S, Uemura S, Yu B, Mizuno K, Jang IK. Comparison of nonculprit coronary plaque characteristics between patients with and without diabetes: a 3-vessel optical coherence tomography study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(11):1150–8.
  49. Niccoli G, Giubilato S, Di Vito L, Leo A, Cosentino N, Pitocco D, Marco V, Ghirlanda G, Prati F, Crea F. Severity of coronary atherosclerosis in patients with a first acute coronary event: a diabetes paradox. *Eur Heart J*. 2013;34:729–41.
  50. Goderie T, van Soest G, Garcia-Garcia H, Gonzalo N, Koljenovi S, van Leenders G, Mastik F, Regar E, Oosterhuis J, Serruys P, van der Steen A. Combined optical coherence tomography and intravascular ultrasound radio frequency data analysis for plaque characterization. Classification accuracy of human coronary plaques in vitro. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2010;26:843–50.
  51. Roleder T, Kovacic J, Ali Z, Sharma R, Cristea E, Moreno P, Sharma S, Narula J, Kini A. Combined NIRS and IVUS imaging detects vulnerable plaque using a single catheter system: a head-to-head comparison with OCT. *Eurointervention*. 2014;10:303–11.
  52. Kubo T, Maehara A, Mintz GS, Doi H, Tsujita K, Choi SY, Katoh O, Nasu K, Koenig A, Pieper M, Rogers JH, Wijns W, Bose D, Margolis MP, Moses JW, Stone GW, Leon MB. The dynamic nature of coronary artery lesion morphology assessed by serial virtual histology intravascular ultrasound tissue characterization. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1590–7.
  53. Zhao Z, Witzensbichler B, Mintz GS, Jaster M, Choi SY, Wu X, He Y, Margolis MP, Dressler O, Cristea E, Parise H, Mehran R, Stone GW, Maehara A. Dynamic nature of nonculprit coronary artery lesion morphology in STEMI: a serial IVUS analysis from the HORIZONS-AMI trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:86–95.
  54. Lindsey JB, House JA, Kennedy KF, Marso SP. Diabetes duration is associated with increased thin-cap fibroatheroma detected by intravascular ultrasound with virtual histology. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009;2:543–8.
  55. Kedhi E, Kennedy MW, Maehara A, Lansky AJ, McAndrew TC, Marso SP, De Bruyne B, Serruys PW, Stone GW. Impact of TCFA on unanticipated ischemic events in medically treated diabetes mellitus: insights from the PROSPECT study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:451–8.
  56. Hwang DS, Shin ES, Kim SJ, Lee JH, Kim JM, Lee SG. Early differential changes in coronary plaque composition according to plaque stability following statin initiation in acute coronary syndrome: classification and analysis by intravascular ultrasound-virtual histology. *Yonsei Med J*. 2013;54:336–44.
  57. Cannon CH, Blazing M, Giugliano R, McCagg A, White J, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387–97.
  58. Nicholls S, Puri R, Anderson T, Ballantyne Ch, Cho L, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the glagov randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:2373–84.

## The accuracy of detailed analysis of optical coherence tomography in the detection of plaque lipid content: a dual-imaging study with optical coherence tomography and near infrared spectroscopy

Karel Kopriva<sup>a, b</sup>, Zhi Chen<sup>c</sup>, Martin Mates<sup>a</sup>, Frantisek Holy<sup>a</sup>, Barbora Stekla<sup>b</sup>, Michaela Vesela<sup>b</sup>, Jan Pudil<sup>b</sup>, Martin Chval<sup>d</sup>, Andreas Wahle<sup>c</sup>, Milan Sonka<sup>c</sup>, and Tomas Kovarnik<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Cardiology Department, Na Homolce Hospital, Prague, Czech Republic

<sup>b</sup> 2<sup>nd</sup> Department of Internal Medicine - Department of Cardiovascular Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague and General University Hospital in Prague, Prague, Czech Republic

<sup>c</sup> Department of Electrical & Computer Engineering and Iowa Institute for Biomedical Imaging, The University of Iowa, Iowa City, IA, USA

<sup>d</sup> Institute for Research and Development of Education, Faculty of Education, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic

### ABSTRACT

**Background:** Lipid-rich plaque covered by a thin fibrous cap (FC) has been identified as a frequent morphological substrate for the development of acute coronary syndrome. Optical coherence tomography (OCT) permits the identification and measurement of the FC. Near infrared spectroscopy (NIRS) has been approved for detection of coronary lipids.

**Aims:** We aimed to assess the ability of detailed OCT analysis to identify coronary lipids, using NIRS as the reference method.

**Methods:** In total, 40 patients with acute coronary syndrome underwent imaging of an-culprit lesion by both NIRS and OCT. For each segment, the NIRS-derived 4mm segment with maximal lipid core burden index (maxLCBI<sub>4mm</sub>) was assessed. OCT analysis was performed using a semi-automated method including measurement of the fibrous cap thickness (FCT) of all detected fibroatheromas. Subsequent quantitative volumetric evaluation furnished, FC surface area (FC SA), lipid arc, and FC (fibrous cap) volume data. OCT features of lipid plaques were compared with maxLCBI<sub>4mm</sub>. Predictors of maxLCBI<sub>4mm</sub> >400 were assessed by using univariable and multivariable analysis.

**Results:** OCT features (mean FCT, total FC SA, FC volume, maximal, mean, and total lipid arcs) strongly correlated with the maxLCBI<sub>4mm</sub> ( $p=0.012$  for the mean FCT, respectively  $p<0.001$  for all other aforementioned features). The strongest predictors of maxLCBI<sub>4mm</sub> >400 were the maximal ( $p=0.002$ ) and mean ( $p=0.002$ ) lipid arc, and total FC SA ( $p=0.012$ ).

**Conclusions:** We found a strong correlation between the OCT-derived features and NIRS findings. Detailed OCT analysis may be reliably used for detection of the presence of coronary lipids.

### KEYWORDS

*Coronary artery disease; lipid-rich plaque; near-infrared spectroscopy; optical coherence tomography.*

### INTRODUCTION

The morphological substrate for the development of acute coronary syndrome (ACS) is, in most cases, a lipid-rich plaque covered by a thin fibrous cap (<65  $\mu\text{m}$ ). This type of plaque is known as thin-cap

fibroatheroma (TCFA) [1]. TCFA detection has its greatest impact in the identification of a culprit lesion, which can serve as an indication for percutaneous coronary intervention (PCI) or aggressive pharmacotherapy.



Several imaging techniques have been introduced into clinical practice to assess plaque characteristics. The best assessment of the coronary arteries is achieved by combining of several modalities [2].

The imaging techniques which are used for TCFA detection are optical coherence tomography (OCT) and near infrared spectroscopy (NIRS). OCT is a light-based intravascular imaging technology. Owing to its high resolution (10- 20  $\mu\text{m}$ ), OCT enables the identification of many structural plaque features (lipid pool, macrophages, calcifications), and the measurement of the fibrous cap thickness (FCT). However, the low depth penetration of OCT limits the accurate assessment of the lipid core in plaques without superficial lipid accumulation. In fact, several studies have already shown limitations of the use of OCT for such plaques [3, 4].

The NIRS system is the most sensitive imaging tool for detection of lipids located inside coronary plaques. This system provides gray-scale intravascular ultrasound (IVUS) images co-registered with color-coded NIRS spectral data. Areas representing the high probability of a lipid core are depicted in yellow on a NIRS block chemogram. The four-millimeter segments with the highest amount of lipid tissue, is called the maximal lipid core burden index (maxLCBI<sub>4mm</sub>) [5]. Several studies have demonstrated the prognostic value of this index in both ACS patients and patients with stable coronary artery disease. The majority of ST-elevation myocardial infarction (STEMI) culprit lesions contain plaques with a maxLCBI<sub>4mm</sub>  $\geq$  400 [6]. Patients with non-culprit lesions with higher maxLCBI<sub>4mm</sub> are at higher risk of cardiac events in the future [7, 8].

Therefore, our aim was to evaluate the accuracy of OCT in the detection of lipid plaque content, using NIRS as the reference method, because it allows direct detection of lipid content, and it has also been validated histopathologically in human coronary arteries.

## **METHODS**

### ***Study population***

This was a single-center study, performed in a high-volume center (Na Homolce Hospital, Prague, Czech Republic). The study subjects were recruited from patients presenting with ACS, scheduled for acute coronary angiography, and suitable for intracoronary imaging of a non-culprit lesion. The inclusion criteria were: age  $>18$  years; and, the presence of at least one non-culprit lesion not indicated for revascularization. The exclusion criteria were: hemodynamic instability; severe renal insufficiency (estimated glomerular filtration less than 30 ml/min); pregnancy; and, poor life expectancy. All patients underwent intravascular assessment of the non-culprit lesion using both combined NIRS-IVUS and OCT examinations during the index procedure.

This study was part of the Prediction of Atherosclerotic Plaque Progression (PPP) trial, assessing the ability of intracoronary imaging methods to predict atherosclerosis progression in

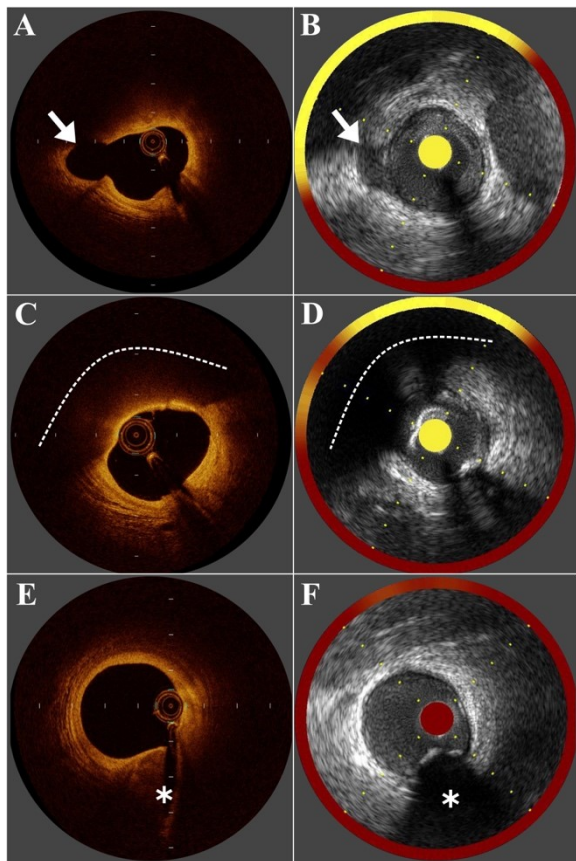
patients with acute coronary syndrome (ClinicalTrials.gov identifier: NCT05424705).

All patients signed a written informed consent at the time of the procedure, and the study was approved by the local ethics committee.

### ***Image acquisition***

After coronary angiography and PCI of the culprit lesion were performed, one non-culprit lesion (not indicated for revascularization) was selected for imaging with OCT and NIRS. This lesion had to be located in a native vessel without previous intervention, without severe calcification and tortuosity, and with a vessel diameter of at least 2.5 mm. The identical segment was then examined by OCT and NIRS-IVUS. Unfractionated heparin with a target activated clotting time  $> 250$  seconds was administered prior to the insertion of the imaging catheters. OCT was performed with the OCT Dragonfly™ (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA), a commercially available imaging system. During image acquisition at a pullback speed of 20 mm/s, blood was replaced with a contrast medium that was continuously flushed through the coronary artery at a rate of 3 mL/s using an automated injector. NIRS-IVUS was then performed using the commercially available TVC Imaging System™ and TVC Insight™ Catheter (Infraredex, Inc., Burlington, MA, USA). NIRS-IVUS images were acquired using a motorized pullback at a speed of 0.5 mm/s. Regions with poor image quality were excluded.

After having digitally stored both OCT and NIRS-IVUS images, we identified anatomical landmarks (i.e. side branches and minimal cross-section area) in the IVUS and OCT pullbacks. When using a side branch take-off to select a coronary segment, we used the distal wall of the proximal side branch, and the proximal wall of the distal side branch. The adequate alignment between the two pullbacks allowed simultaneous analysis of the corresponding coronary segments (Figure 1).



**Figure 1.** Examples of corresponding cross-sections of optical coherence tomography (left column) and NIRS-IVUS (right column) images. (A, B) Side-branch take-off (arrow). (C, D) Lipid core (dashed line). (E, F) Calcification (asterisk). Abbreviations: IVUS, intravascular ultrasound; NIRS, near-infrared spectroscopy.

### OCT analysis

The entirety of all OCT pullbacks underwent analysis, utilizing the ICWA-OCT software, a product of the University of Iowa, which employs both a deep learning model and a graph-based optimization technique [9, 10, 11, 12]. For each OCT image frame, luminal and fibrous cap borders were systematically segmented using a fully three-dimensional graph-based methodology. All automatically identified surfaces were subsequently reviewed and properly edited (as required), employing a computer-aided refinement technique [9, 10]. Portions of the vessel wall rendered unanalyzable - due to factors such as guidewire shadow or blood artifacts - were excluded from further analysis. Segments containing lipid plaque with overlying fibrous cap and lipid angular range were specified manually. The angular range of the fibrous cap within each OCT cross-sectional frame was manually determined, ascertaining the comprehensive extension of the fibrous cap overlying lipid plaque throughout the 540-frame pullback. Subsequent quantitative volumetric evaluations of the entire pullback furnished data on average and minimal FCT, length and percentage of frames

exhibiting FCT <65  $\mu\text{m}$ , aggregate and percentage of total fibrous cap surface area, mean and maximal total lipid arcs, and fibrous cap volume.

### NIRS analysis

The presence of a lipid core was assessed on the NIRS bloc chemogram. For each segment where lipid was detected, the lipid core burden index (LCBI) was assessed. This is a quantitative parameter of lipid presence in a given longitudinal region of the vessel, and it is calculated as the fraction of pixels indicating lipid presence, multiplied by 1000 [13]. In each analyzed segment, the presence of lipid was quantified by assessing the maximal LCBI for the 4 mm longitudinal region with the highest amount of lipid detected ( $\text{maxLCBI}_{4\text{mm}}$ ).

### Statistical analysis

All OCT and NIRS measurements are represented as averages with standard deviations. When appropriate, we employed the Pearson correlation test to investigate the relationships between OCT and NIRS variables. An unpaired t-test was used to examine differences in OCT measurements between groups characterized by low and high  $\text{maxLCBI}_{4\text{mm}}$  values.

To predict  $\text{maxLCBI}_{4\text{mm}}$  values using demographic and OCT data, we used a feature selection method based on a random forest. A multivariable analysis was performed to examine  $\text{maxLCBI}_{4\text{mm}}$  using a generalized linear model, which incorporated the most significant features identified during feature selection. A leave-one-out cross-validation strategy was implemented to evaluate the predictive accuracy for each individual patient. Furthermore, by contrasting models with, and without, a specific feature, we were able to determine the importance of individual features.

The statistical importance of each patient feature was noted. We considered a  $p$ -value of less than 0.05 to indicate statistical significance. All the statistical evaluations were executed using R 3.5.1.

## RESULTS

### Patient features

Between January, 2015, and January, 2018, a total of 40 patients were included in the study, and underwent both combined NIRS-IVUS and OCT assessment of an identical non-culprit lesion. The mean age was 60 years, and most of the patients (85%) were men. The mean low-density lipoprotein (LDL) was 3.5 mmol/l. Two thirds of the patients (27) presented with STEMI, and the remaining 13 patients presented with non-ST-elevation ACS (NSTEMI-ACS). The mean  $\text{maxLCBI}_{4\text{mm}}$  was 319 (SD 213). Patient characteristics are listed in Table 1.

**Table 1. Patient characteristics**

Patients (n=40)	
Age, mean (SD), years	60 (8.9)
Male, n (%)	34 (85.0)
Family history, n (%)	12 (30.0)
Current smoker, n (%)	28 (70.0)
Hypertension, n (%)	17 (42.5)
Hyperlipidemia, n (%)	13 (32.5)
Diabetes mellitus, n (%)	6 (15.0)
Statin, n (%)	10 (25.0)
ACEI/sartan, n (%)	14 (35.0)
Betablocker, n (%)	5 (12.5)
<b>Laboratory</b>	
Cholesterol, mean (SD), mmol/l	5.2 (1.1)
LDL-C, mean (SD), mmol/l	3.5 (1.0)
<b>Clinical presentation</b>	
STEMI, n (%)	27 (67.5)
NSTE-ACS, n (%)	13 (32.5)
Left ventricular EF, %, mean (SD)	55 (10.2)
<b>Imaged vessel</b>	
Left anterior descending artery, n (%)	14 (35.0)
Left circumflex artery, n (%)	11 (27.5)
Right coronary artery, n (%)	15 (37.5)
Minimal lumen area (SD), mm <sup>2</sup>	4.5 (2.3)
Minimal lumen diameter (SD), mm	2.4 (0.6)

ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitors; EF, ejection fraction; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; NSTE-ACS, non-ST-elevation acute coronary syndrome; STEMI, ST, standard deviation; ST-elevation myocardial infarction

### Correlation of OCT features of lipid plaque with NIRS findings

OCT features of lipid plaque strongly correlated with the maxLCBI<sub>4mm</sub>, when we compared them as continuous variables, and also as a categorical variable (maxLCBI<sub>4mm</sub>>400) by thresholding (Tables 2 and 3).

**Table 2. Correlation between plaque features based on optical coherence tomography and maxLCBI<sub>4mm</sub> (4mm segment with maximal lipid core burden) as continuous variable**

		R	p-Value
Mean FCT (SD), μm	160.5 (84)	0.39	0.012
Minimal FCT (SD), μm	63 (50)	-0.05	0.738
Frames with FCT <65 μm (SD), μm (%)	6.0 (9.7)	0.62	<0.001
Plaque length with FCT <65 μm (SD), mm	1.5 (3.5)	0.66	<0.001
Total FC SA (SD), mm <sup>2</sup>	11.9 (19.1)	0.74	<0.001
Total FCT <65 μm SA (SD), mm <sup>2</sup>	0.05 (0.2)	0.56	<0.001
Total FCT <65 μm SA (SD), mm <sup>2</sup> (%)	0.24 (0.5)	0.31	0.048
FC volume (SD), mm <sup>3</sup>	2.4 (3.8)	0.74	<0.001
Maximal lipid arc (SD), °	96.9 (91.3)	0.85	<0.001
Mean lipid arc (SD), °	55.4 (48.4)	0.81	<0.001
Total lipid arc (SD), °	3178.5 (5351)	0.74	<0.001

Abbreviations: FC, fibrous cap; SA, surface area; FCT, fibrous cap thickness; SD, standard deviation

In the process of feature selection, using random forests, 18 OCT measurements were identified as potential predictors. These measurements encompassed clinically relevant metrics such as FCT, lumen area, and lipid extension, among others. Following multivariate analysis of these measurements, "mean FCT" with  $\beta=0.99$  (95% CI: 0.88, 1.10,  $p=0.002$ ) and "maximal lipid arc" with  $\beta=1.56$  (95% CI: 1.46, 1.66,  $p<0.001$ ) stood out as significant predictors. Specifically, "mean FCT" refers to the average thickness of the fibrous cap at every lipid-overlying location within a single pullback. Meanwhile, "maximal lipid arc" describes the most extensive lipid arc - relative to the lumen center - present in all lipid-containing frames in one pullback. Using the OCT data, we compared the OCT-based maxLCBI<sub>4mm</sub> with the NIRS-derived maxLCBI<sub>4mm</sub>. There were only negligible differences between the OCT-based and real maxLCBI<sub>4mm</sub> values (Figures 2 and 3). A receiver operating characteristic analysis was performed to assess the most accurate OCT predictors of maxLCBI<sub>4mm</sub>>400 (Figure 4).

**Table 3. Correlation between plaque features based on optical coherence tomography and maxLCBI<sub>4mm</sub> (4mm segment with maximal lipid core burden) as a categorical variable**

	maxLCBI <sub>4mm</sub> ≥400	maxLCBI <sub>4mm</sub> <400	p-Value
Mean FCT (μm)	183.0 (31.0)	149.6 (98.7)	0.12
Minimal FCT (μm)	55.2 (29.4)	66.8 (57.5)	0.41
Frames with FCT <65 μm (%)	10.9 (11.9)	3.6 (7.6)	0.06
Total FC SA (mm <sup>2</sup> )	27.0 (27.2)	4.6 (5.9)	0.012
Total FC SA <65 μm (mm <sup>2</sup> )	0.1 (0.3)	0.0 (0.0)	0.16
Total FC SA <65 μm (%)	0.3 (0.3)	0.2 (0.5)	0.60
FC volume (mm <sup>3</sup> )	5.4 (5.4)	0.9 (1.2)	0.012
Maximal lipid arc (°)	178.3 (107.2)	57.7 (47.9)	0.002
Mean lipid arc (°)	95.8 (57.4)	36.0 (28.1)	0.003
Total lipid arc (°)	7423.5 (7717.6)	1134.6 (1454.7)	0.013

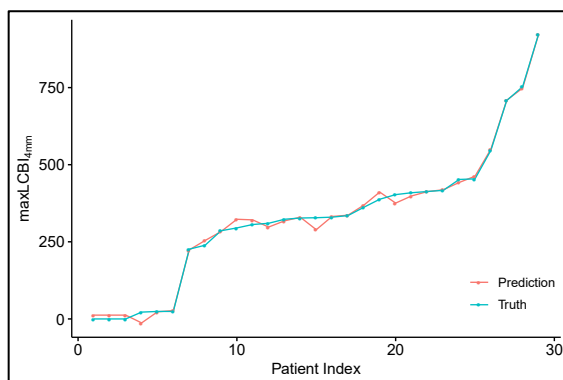


Abbreviations: FC, fibrous cap; SA, surface area; FCT, fibrous cap thickness; maxLCBI<sub>4mm</sub>, 4mm segment with maximal lipid core burden

### Patients with negative findings

There were four patients (out of 40) with zero fibroatheroma area. Of those, three also had a LCBI value of zero, and the remaining patient had only a minimal LCBI value (2.0). On the other hand, four other patients had a zero LCBI index. Three of those matched the first group with zero fibroatheroma area, and the last one had a fibroatheroma area close to zero (5.2 mm<sup>2</sup>).

**Figure 2. Difference between predicted and real maxLCBI<sub>4mm</sub> (4mm segment with maximal lipid core burden)**

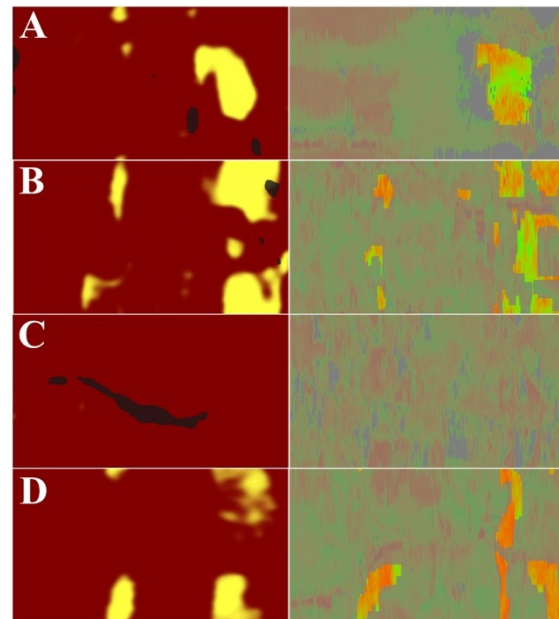


Comparison of the predicted maxLCBI<sub>4mm</sub> using all analyzed data based on optical coherence tomography and real maxLCBI<sub>4mm</sub> measured by near infrared spectroscopy.

## DISCUSSION

The main finding of this study is the strong correlation between the predicted maxLCBI<sub>4mm</sub>, based on OCT derived features, and the real maxLCBI<sub>4mm</sub> from NIRS-IVUS measurements.

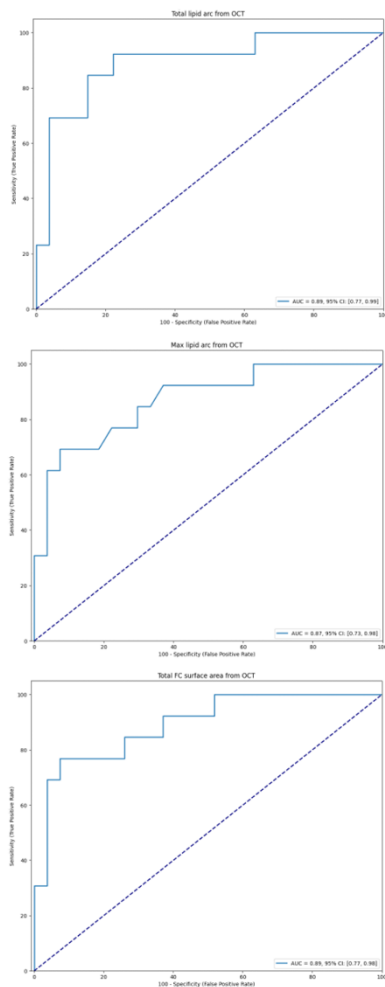
**Figure 3. Examples of NIRS (near infrared spectroscopy) chemograms and corresponding based on optical coherence tomography (OCT) 2D-reconstructions of the fibrous cap thickness (FCT) from four patients (A-D).**



The „x“ axis represents longitudinal location, and the „y“ axis the circumferential location. The yellow regions of the NIRS chemograms (left column) indicate the high probability of a lipid core, whereas red regions indicate the absence of lipids. Corresponding OCT-based 2D-reconstructions (right column) demonstrate fibroatheromas with color-coded range of FCT displayed longitudinally (x-axis) and circumferentially (y-axis) on an unwrapped vessel wall. The yellow stands for FCT <300 μm, orange for FCT <200 μm, and red for FCT <100 μm. The shadowed areas represent regions without lipid pools, or non-measurable regions caused by guidewire or blood artifacts.

20 years ago, Yabushita and his colleagues described a more than 90% accuracy for OCT, compared to histological examinations, in finding lipids [14]. In a study of Yonetsu et al., the detection of lipids by OCT was compared to that by NIRS-IVUS. The authors found that the OCT features of plaque vulnerability (lipid arc, lipid length and thin fibrous cap) were more prominent in plaques with yellow blocks on the NIRS-IVUS chemogram. However, the concordance of the lipid presence between NIRS-IVUS and OCT was described as poor. They found two plaques out of 25 which were diagnosed as lipid plaques based on OCT, but with no lipid detected by NIRS-IVUS. Furthermore, two plaques with a lipid core on NIRS-IVUS were diagnosed as lipid free by OCT. The authors partly explained these discrepancies by the limitations of OCT in plaque characterization, especially in calcified plaques. Non-calcified plaques showed relatively good concordance for lipid presence between the two modalities [15].

**Figure 4. Receiver operating characteristic curves for features based on optical coherence tomography for detection of maxLCBI<sub>4mm</sub> >400**



In contrast to the study of Yonetsu, we observed a zero or minimal level of LCBI in patients with zero area of fibroatheroma, and the absence of fibroatheroma was confirmed by zero values of LCBI. We can speculate that our semi-automated analysis, using artificial intelligence, could be more accurate in the labeling of fibroatheroma, compared to the aforementioned trial.

Roleder et al. investigated the ability of NIRS-IVUS to detect OCT-defined TCFA in patients with stable coronary artery disease. They found a high accuracy between OCT-based TCFA detection and NIRS-IVUS [16]. These findings are in line with data resulting from a study we performed on a group of patients with ACS, and also with the data of Zanchin, et al. who investigated the relation of NIRS-derived lipid content with OCT-derived plaque features in a study with 104 patients admitted for ACS [17]. These authors observed an association between FCT and lipid angle with maxLCBI<sub>4mm</sub>, which is consistent with our findings.

Isidori et al. described the high correlation between OCT detection of lipid-rich plaques and NIRS-IVUS derived LCBI. In addition, this group developed automated OCT analysis software to display the longitudinal extension of the lipid core and calculate an OCT-based LCBI. They found a close correlation between OCT-based LCBI and measured

NIRS-IVUS-based LCBI [18]. In the present study, we used a semiautomated software for OCT analysis, which requires manual corrections to calculate quantitative parameters of fibroatheroma. Even so, we found high accuracy in spatial findings of OCT-based and NIRS-based lipid detection.

The presence of lipid accumulation and a thin fibrous cap are important also as predictors of plaque progression. Lipid plaque content, assessed by NIRS-IVUS, is related to plaque progression [19]. FCT itself - or TCFA with microchannels - found by OCT, have been identified as predictors of plaque progression as well [20, 21].

From a clinical perspective, the presence of lipid-rich plaques is important, and is significantly related to clinical events. The Lipid-rich Plaque study confirmed that a maxLCBI<sub>4mm</sub> of more than 400 is a predictor of major cardiac events [8]. In the PROSPECT II trial, maxLCBI<sub>4mm</sub> >325 was shown to be one of the predictors of future cardiac events (although for clinical purposes, the authors recommend maxLCBI<sub>4mm</sub> 400 as a cut-off point) [22].

A high correlation between NIRS-IVUS-based LCBI and OCT-derived features of lipid accumulation – together with FCT – can therefore explain why those OCT-derived plaque features are related to cardiac ischemic events. FCT was shown to be an important feature of culprit lesions in ACS patients [23]. FCT <75 μm, together with a lipid arc >180°, a minimal lumen area <3.5 mm<sup>2</sup>, and the presence of macrophages, were found to be a predictor of death and myocardial infarction in the CLIMA trial [24]. More recently, in a *post hoc* analysis of the CLIMA trial that included 1003 patients, an OCT-derived automated assessment was used to demonstrate the prognostic impact of a high lipid content. A maximal OCT-derived maxLCBI<sub>4mm</sub> >400 was related to poor clinical outcome. The authors found that the simultaneous presence of FCT <75 μm and OCT-derived maxLCBI<sub>4mm</sub> >400 identified patients at the highest risk [25]. In agreement with our findings, the authors also observed a significant correlation between morphological plaque features (lipid arc, FCT) and lipid content.

The CLIMA trial proved that several OCT-derived plaque features were able to identify patients with a high risk of cardiovascular events [24]. NIRS offers automated, and easier, detection of lipid content, and correlates well with histopathology examinations [26]. NIRS -working with IVUS - can also predict coronary events [7]. On the other hand, IVUS does not have the resolution to visualize important microstructures, such as thin fibrous caps and macrophage accumulations that are relevant to vulnerable plaque. Moreover, the penetration of NIRS-IVUS into clinical practice is low. OCT combines assessment of lipid content with other morphological plaque characteristics. However, such a detailed analysis of OCT examination is time-consuming and requires a well-trained person. The use of automated systems for lipid content detection can significantly decrease the analysis time, and increase the accuracy of the examination.

Our findings are of importance to clinical practice for several reasons. The ability to identify vulnerable plaques without using NIRS-IVUS imaging can

represent one of the most important potential applications of OCT.

Furthermore, there are some data which show that aggressive lipid-lowering therapy decreases lipid plaque content, increases the amount of fibrous plaque tissue, and reduces plaque vulnerability [27]. Therefore, a detailed quantitative OCT analysis of plaque risk features could be used not only to select the best treatment option for individual patients (PCI versus medical therapy), but also, potentially, to monitor therapy. Further investigation is warranted to show whether patients with specific plaque phenotypes would benefit from more intensive medical therapy (hypolipidemic or anti-inflammatory).

Our study has several limitations. First, a relatively low number of patients from a single center may have affected the statistical analysis. Second, only non-significant lesions were included. Therefore, the early stages of atherosclerosis were primarily represented, and our findings may not apply to advanced coronary artery disease. Third, we used only NIRS analysis, and IVUS-based volume plaque analysis was not performed, so, plaque volume and plaque burden were not determined. However, this is irrelevant, as, in this study, we focused only on OCT analysis versus lipid detection by NIRS.

## CONCLUSIONS

In our study we tested the ability of detailed OCT analysis to identify coronary lipids assessed by NIRS.

## REFERENCES

1. Yamagishi M, Terashima M, Awano K, et al. Morphology of vulnerable coronary plaque: insights from follow-up of patients examined by intravascular ultrasound before an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35: 106-11.
2. Jiang B, Gai L, Sun Z, et al. The combination of 64 multislice CT angiography and optical coherence tomography optimally characterizes coronary plaques. *Acta Cardiol.* 2011; 66(2):213-8.
3. Manfrini O, Mont E, Leone O, et al. Sources of Error and Interpretation of Plaque Morphology by Optical Coherence Tomography. *Am J Cardiol.* 2006; 98(2): 156-159.
4. Van Soest G, Regar E, Goderie T, et al. Pitfalls in Plaque Characterization by OCT. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011; 4(7): 810-813.
5. Waxman S, Dixon SR, L'Allier P, et al. In Vivo Validation of a Catheter-Based Near-Infrared Spectroscopy System for Detection of Lipid Core Coronary Plaques. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009; 2(7): 858-868.
6. Madder RD, Goldstein JA, Madden SP, et al. Detection by Near-Infrared Spectroscopy of Large Lipid Core Plaques at Culprit Sites in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013; 6(8): 838-846.
7. Oemrawsingh RM, Cheng JM, García-García HM, et al. Near-Infrared Spectroscopy Predicts Cardiovascular Outcome in Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64(23): 2510-2518.
8. Waksman R, Di Mario C, Torguson R, et al. Identification of patients and plaques vulnerable to future coronary events with near-infrared spectroscopy intravascular ultrasound imaging: a prospective, cohort study. *Lancet.* 2019; 394(10209): 1629-1637.
9. Sun S, Sonka M, Beichel RR. Graph-Based IVUS Segmentation with Efficient Computer-Aided Refinement. *IEEE Trans Med Imaging.* 2013; 32(8): 1536-1549.
10. Chen Z, Pazdernik M, Zhang H, et al. Quantitative 3D Analysis of Coronary Wall Morphology in Heart Transplant Patients: OCT-Assessed Cardiac Allograft Vasculopathy Progression. *Med Image Anal.* 2018; 50: 95-105.
11. Pazdernik M, Chen Z, Bedanova H, et al. Early detection of cardiac allograft vasculopathy using highly automated 3-dimensional optical

- coherence tomography analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2018; 37(8): 992-1000.
12. Jensen NM, Chen Z, Clemmensen TS, et al. Validation of a semi-automatic software for optical coherence tomography – analysis in heart transplanted patients. *Int J of Cardiovasc Imaging*. 2023; 39(2): 257-268.
  13. Goldstein JA, Madden SP, Sum ST, et al. Assessment of Plaque Composition with Near-Infrared Spectroscopy. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2011; 4(4): 298-308.
  14. Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation*. 2002; 106: 1640-1645.
  15. Yonetsu T, Suh W, Abtahian F, et al. Comparison of Near-Infrared Spectroscopy and Optical Coherence Tomography for Detection of Lipid. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014; 84: 710–717.
  16. Roleder T, Kovacic JC, Ali Z, et al. Combined NIRS and IVUS imaging detects vulnerable plaque using a single catheter system: a head-to-head comparison with OCT. *EuroIntervention*. 2014; 10(3): 303-311.
  17. Zanchin C, Ueki Y, Losdat S, et al. In vivo relationship between near-infrared spectroscopy-detected lipid-rich plaques and morphological plaque characteristics by optical coherence tomography and intravascular ultrasound: a multimodality intravascular imaging study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021; 22(7): 824-834.
  18. Isidori F, Lella E, Marco V, et al. Adoption of a new automated optical coherence tomography software to obtain a lipid plaque spread-out plot. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021; 37: 3129-3135.
  19. Tomaniak M, Hartman E, Tovar Forero MN, et al. Near-infrared spectroscopy to predict plaque progression in plaque-free artery regions. *EuroIntervention*. 2022; 18: 253-261.
  20. Uemura S, Ishigami K, Soeda T, et al. Thin-cap fibroatheroma and microchannel findings in optical coherence tomography correlate with subsequent progression of coronary atheromatous plaques. *Eur Heart J*. 2012; 33: 78–85.
  21. Kassis N, Kovarnik T, Chen Z, et al. Fibrous cap thickness predicts stable coronary plaque progression: early clinical validation of a semiautomated OCT technology. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv*. 2022; 1(5): 100400.
  22. Erlinge D, Maehara A, Ben-Yehuda O, et al. Identification of vulnerable plaques and patients by intracoronary near-infrared spectroscopy and ultrasound (PROSPECT II): a prospective natural history study. *Lancet*. 2021; 397(10278): 985-995.
  23. Prati F, Gatto L, Romagnoli E, et al. In vivo vulnerability grading system of plaques causing acute coronary syndromes: an intravascular imaging study. *Int J Cardiol*. 2018; 269: 350–355.
  24. Prati F, Romagnoli E, Gatto L, et al. Relationship between coronary plaque morphology of the left anterior descending artery and 12 months clinical outcome: the CLIMA study. *Eur Heart J*. 2020; 41: 383-391.
  25. Biccirè FG, Budassi S, Ozaki Y, et al. Optical coherence tomography-derived lipid core burden index and clinical outcomes: results from the CLIMA registry. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*.;24(4):437-445.
  26. Kang SJ, Mintz GS, Pu J, et al. Combined IVUS and NIRS detection of fibroatheromas: histopathologic validation in human coronary arteries. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8: 184–194.
  27. Kini AS, Baber U, Kovacic JC, et al. Changes in Plaque Lipid Content After Short-Term Intensive Versus Standard Statin Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(1): 21-29.

