

Dal miocardio alla placca aterosclerotica: le nuove prospettive dell'imaging in cardiologia

From myocardium to the atherosclerotic plaque: new perspectives in cardiologic imaging

Paola Gargiulo, Carmen D'Amore, Santo Dellegrottaglie, Dario Leosco, Giuseppe Rengo, Francesca Musella, Elisabetta Pirozzi, Susanna Mosca, Laura Casaretti, Roberto Formisano, Ada Bologna, Antonio Parente, Sirio Conte, Pasquale Perrone-Filardi

ABSTRACT: *From myocardium to the atherosclerotic plaque: new perspectives in cardiologic imaging. P. Gargiulo, C. D'Amore, S. Dellegrottaglie, D. Leosco, G. Rengo, F. Musella, E. Pirozzi, S. Mosca, L. Casaretti, R. Formisano, A. Bologna, A. Parente, S. Conte, P. Perrone-Filardi.*

Molecular imaging is an innovative and promising approach in cardiology for functional characterization of atherosclerosis. Nuclear, ultrasound and magnetic resonance imaging have been used for assessment of atherosclerosis of large and small arteries in several clinical and experimental studies.

Positron Emission Tomography with fluorodeoxyglucose can measure metabolic activity and vulnerability of atherosclerotic plaques, identifying individuals at risk of future cardiovascular events. Magnetic resonance imaging can quantify carotid artery inflammation using iron oxide

nanoparticles as contrast agent. In addition, macrophage accumulation of iron particles in atherosclerotic plaques may allow monitoring of inflammation during drug therapy, whereas contrast-enhanced ultrasound imaging may detect plaque neovascularization. Currently, technical factors, including cardiac and diaphragmatic motion and small size of coronary vessels, limit routine application of these techniques for coronary imaging.

Purpose of this review is to describe state of the art and potential areas of clinical applications of molecular imaging of atherosclerosis.

Keywords: *atherosclerosis, molecular imaging, FDG PET, Magnetic Resonance Imaging, Ultrasound imaging.*

Monaldi Arch Chest Dis 2011; 76: 60-65.

Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche, Università degli Studi di Napoli Federico II.

Corresponding author: Prof. Pasquale Perrone Filardi; Via Sergio Pansini 5, I-80131, Napoli, Italy; Telefonofax +390817462232; E-mail address: fpperron@unina.it

Le malattie cardiovascolari ischemiche rimangono la causa più frequente di mortalità e morbilità nel mondo, nonostante miglioramenti nella gestione diagnostica e terapeutica [1]. Un aspetto fondamentale in tema di prevenzione cardiovascolare è che la maggior parte degli eventi si verifica in soggetti classificati a rischio basso-intermedio dalle attuali carte per la stima del rischio cardiovascolare [2-3], e spesso come conseguenza della destabilizzazione di placche aterosclerotiche determinanti stenosi non emodinamicamente significative [4]. Dunque la sfida del futuro è quella di identificare e trattare con appropriati interventi terapeutici soggetti in prevenzione primaria destinati a sviluppare eventi cardiovascolari.

Negli ultimi anni studi preclinici e clinici [5] hanno valutato il ruolo potenziale dell'imaging molecolare con Tomografia ad Emissione di Positroni (PET), Risonanza Magnetica Nucleare con contrasto (RMN) ed ecografia (US) nella identificazione di soggetti a rischio asintomatici, ovvero di placche ateromasiche con caratteristiche di vulnerabilità. Si tratta dunque di una prospettiva clinica innovativa per l'impiego dell'imaging in cardiologia, la cui applicazione si sposta dal paziente che ha già subito

un danno miocardico come conseguenza della instabilizzazione di una placca al soggetto in cui tale evento è a rischio di avvenire [6-7].

Scopo di questa revisione è quello di descrivere gli aspetti peculiari e i potenziali campi di applicazione clinica dell'imaging molecolare dell'aterosclerosi.

Imaging molecolare nucleare

L'imaging nucleare rappresenta il più promettente approccio per la valutazione della vulnerabilità di placca [8], dovuta all'impiego di radiotraccianti disegnati *ad hoc*, che hanno la capacità di legarsi a proteine e molecole coinvolte in modo cruciale nei processi che conducono alla destabilizzazione della placca (Figura 1). Tra questi ricordiamo la proteina I chemoattrattiva marcata con ⁹⁹Tc, che può essere usata per lo studio del reclutamento dei monociti all'interno della placca, che rappresenta una fase precoce dell'aterogenesi [10], l'anticorpo monoclonale radiomarcato diretto contro la lectina delle LDL ossidate [11], gli inibitori delle metalloproteinasi di matrice, coniugati con ¹²³I, ¹²⁵I e ^{99m}Tc, che sono responsabili della degradazione della matrice e del

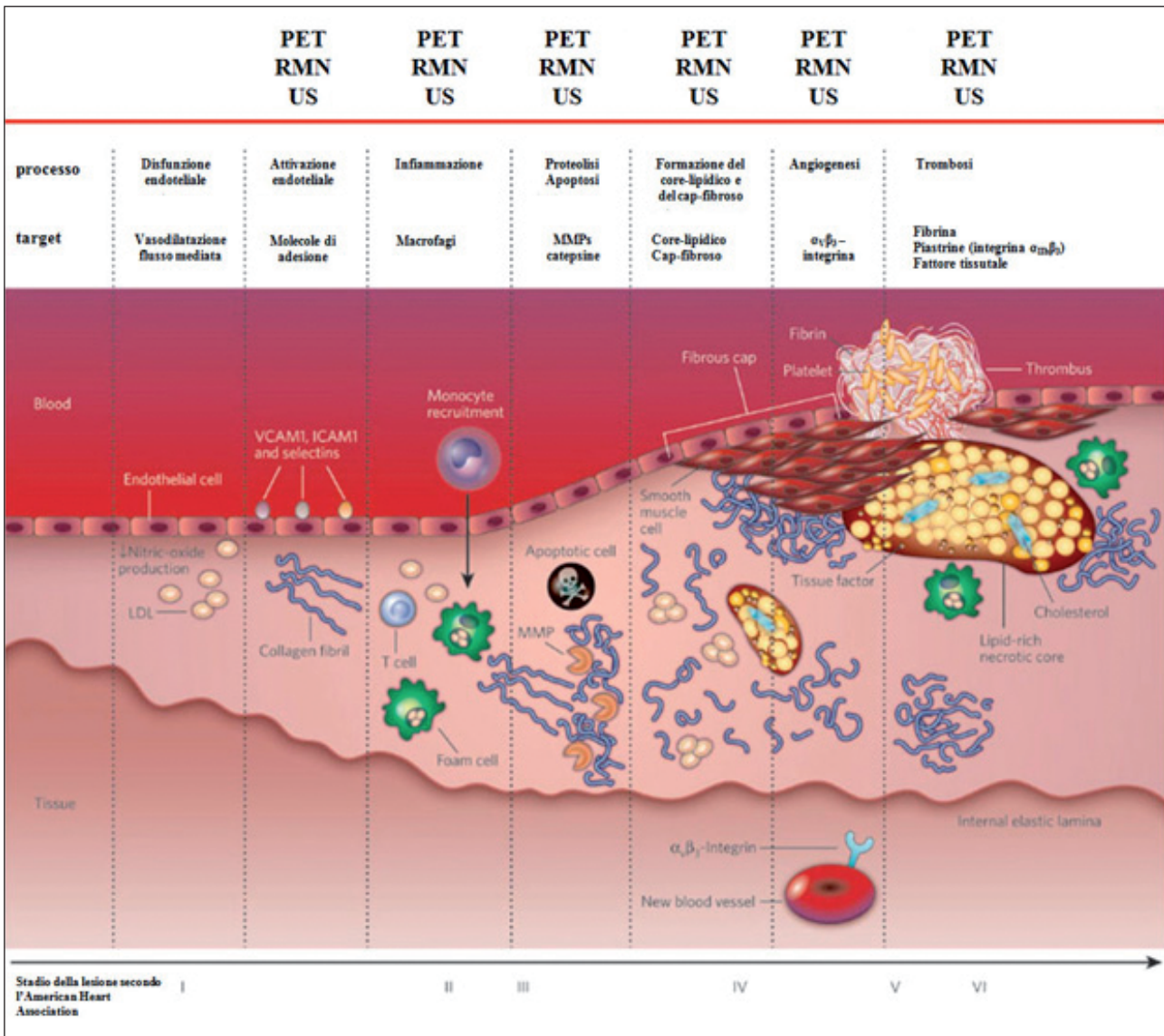


Figura 1. - Bersagli dell'imaging molecolare dell'aterosclerosi con le tecniche di medicina nucleare (PET), di risonanza magnetica (RMN) ed ecografia (US). Modificata con l'autorizzazione di Sanz *et al.* [9].

riarrangiamento del cappuccio fibroso [12], l'annessione V marcata con Tc^{99m}, che sembra essere coinvolta nell'apoptosi cellulare [13] e la glicoproteina VI solubile radiomarcata, che giocherebbe un ruolo nell'attivazione della cascata della coagulazione, associata alla fissurazione della placca [14]. Tuttavia, a causa degli alti costi, dei lunghi tempi di preparazione e della lenta clearance plasmatica della maggior parte di questi traccianti, solo il ^{99m}Tc-annessione V è stato finora utilizzato nell'uomo per l'imaging nucleare dell'apoptosi [13].

Numerosi studi hanno valutato la capacità della PET con ¹⁸F-fluorodesossiglucosio radiomarcato (FDG) di studiare l'attività metabolica della placca aterosclerotica, in virtù della capacità del FDG di competere con la captazione del glucosio nelle cellule metabolicamente attive. Studi sperimentali e clinici, in modelli animali di aterosclerosi [15] e in campioni di endoarterectomia di pazienti con stenosi carotidea [16], hanno dimostrato che la captazione di FDG aumenta marcatamente e proporzionalmente all'entità dell'infiltrazione macrofagica all'interno della placca che riflette il livello di in-

fiammazione della stessa, considerato un aspetto determinante nel processo di destabilizzazione. A conferma di queste osservazioni, in un gruppo di pazienti con recente attacco ischemico transitorio [17] è stato dimostrato un incremento significativo della captazione di FDG in lesioni carotidee sintomatiche confrontate a lesioni asintomatiche contralaterali. Inoltre, integrando dati anatomici, ottenuti con immagini TC o RMN ad alta risoluzione, con le informazioni funzionali fornite dalla PET con FDG, Davies *et al.* [18] hanno dimostrato, in pazienti con recente attacco ischemico transitorio, che placche non emodinamicamente significative, ma con elevata captazione di FDG, possono essere predittive di fenomeni tromboembolici cerebrali, sottolineando come anche l'instabilità della placca carotidea, al pari di quella coronarica, non correli con il grado di stenosi.

La captazione del FDG, oltre che con l'attività metabolica della placca, correla con alcuni fattori di rischio cardiovascolare e con biomarcatori d'inflammatione sistemica [19]. Tahara *et al.* [20] hanno riportato, in 216 pazienti sottoposti a PET con FDG

per screening tumorale, che la captazione carotidea di FDG correla con l'indice di massa corporea, la circonferenza vita e con i livelli di proteina C-reattiva plasmatica mentre Paulmier *et al.* [21] hanno riportato che la captazione vascolare del FDG è l'unico predittore significativo di eventi cardiovascolari in una popolazione di 101 pazienti oncologici. In uno studio più recente, che riporta dati di oltre 900 soggetti di una coorte oncologica, l'aumentata captazione di FDG, specialmente in pazienti con arterie calcifiche, risultava essere un predittore significativo di eventi cardiovascolari futuri [22]. Tuttavia, nonostante i risultati di questi studi il contributo della PET con FDG nel predire gli eventi cardiovascolari rimane incerto e necessita di verifiche in studi prospettici in pazienti con fattori di rischio cardiovascolare al fine di valutarne il ruolo prognostico incrementale.

Un'altra potenziale applicazione della PET con FDG nello studio del processo aterosclerotico è quella di monitorare i cambiamenti dello stato infiammatorio vascolare in risposta a farmaci che stabilizzano le placche, come le statine [23]. Tale impiego presuppone una adeguata riproducibilità e stabilità dell'imaging vascolare con FDG-PET. A tal proposito, Rudd *et al.* [24] hanno valutato la concordanza inter- ed intra-osservatore e la variabilità inter-studio della PET con FDG, ripetendo lo studio di captazione di FDG a livello carotideo e arterioso periferico a distanza di 14 giorni in pazienti con malattia vascolare, riportando un'alta riproducibilità in tutti i territori vascolari esplorati. Recentemente, lo studio dal-PLAQUE [25], in pazienti ad alto rischio cardiovascolare trattati con dalcetrapib, un inibitore della proteina trasportatrice di esteri del colesterolo, che determina aumento delle HDL, ha utilizzato la captazione carotidea di FDG come end-point surrogato primario, insieme alle modificazioni della morfologia delle placche valutate con RMN. In tale studio, il dalcetrapib ha dimostrato, attraverso la riduzione della captazione di FDG alla PET, di ridurre precocemente l'attività infiammatoria. Lo studio dal-PLAQUE rappresenta il primo trial randomizzato in doppio cieco in cui l'imaging molecolare sia stato utilizzato come end-point primario, aprendo la strada a studi clinici futuri aventi lo scopo di verificare se variazioni dell'attività infiammatoria predicono cambiamenti dello stato di rischio nel singolo paziente [26].

Lo studio del distretto coronarico [27] è attualmente ostacolato dalla elevata captazione miocardica del glucosio, che può però essere limitata con un'adeguata dieta [28], e dagli artefatti determinati dal movimento cardiaco e respiratorio, che possono essere minimizzati sincronizzando l'acquisizione PET con l'ECG (gated-PET) [29]. Risultati preliminari hanno verificato la fattibilità dell'imaging coronarico dimostrando che le arterie coronarie in pazienti con sindrome coronarica acuta accumulano più FDG di quelli con angina stabile [30].

Il valore prognostico della captazione vasale di FDG è stato riportato anche in pazienti con dissezione aortica acuta, nei quali un elevato uptake di FDG prossimalmente e distalmente alla dissezione identificava soggetti a più elevata incidenza di eventi futuri [31].

Imaging molecolare con RMN

L'applicazione della RMN all'imaging molecolare comporta alcuni vantaggi, tra i quali l'alta risoluzione spaziale, l'eccellente contrasto dei tessuti molli e l'assenza di radiazioni ionizzanti. La RMN molecolare è stata applicata ai vasi carotidei e all'aorta per la caratterizzazione delle differenti componenti del processo aterosclerotico. L'insufficiente risoluzione temporale, gli artefatti legati al movimento cardiaco e diaframmatico e le piccole dimensioni dei vasi coronarici rendono viceversa ancora problematico l'impiego della risonanza magnetica per lo studio delle arterie coronarie [32]. Alcuni studi clinici con RMN ad alta risoluzione hanno evidenziato un accumulo di gadolinio, convenzionale agente di contrasto usato in RM, in lesioni aterosclerotiche carotidee e una correlazione tra iperintensità e aumentata vascolarizzazione della placca, che riveste un ruolo importante nei meccanismi patogenetici coinvolti nella instabilità [33]. Tuttavia, rispetto ai radiotraccianti per l'imaging nucleare, i convenzionali agenti di contrasto della RMN, cioè chelanti di gadolinio, risultano essere meno adeguati per l'imaging molecolare a causa della ridotta capacità di essere captati a livello delle lesioni aterosclerotiche.

Attualmente sono in corso studi preclinici volti a progettare nanoparticelle chimicamente modificate per lo studio della composizione delle lesioni vascolari. La nanoparticella è un'emulsione lipidica incapsulata, legata a una piccola molecola organica altamente specifica e sensibile per l'integrina $\alpha v \beta 3$, a cui sono ancorate le molecole di gadolinio. Questa particella è stata finora testata *in vitro* [34] e *in vivo* [35], per dimostrare gli effetti antiangiogenetici acuti delle statine per via orale, ipotizzando un impiego clinico nella gestione dell'aterosclerosi. Attualmente, questo nuovo agente angiogenetico è nella fase I della sperimentazione clinica per l'imaging della neovascolarizzazione carotidea con RMN con ^{19}F con l'approvazione della FDA.

La necessità di disporre di agenti di contrasto che instaurino un persistente e specifico legame con il bersaglio, consentendo di ottenere immagini di adeguata qualità, ha condotto alla progettazione di nanoparticelle magnetiche di ossido di ferro (MNPs), tra cui il ferumoxtran, che dopo l'iniezione per via endovenosa permangono a lungo nel circolo e sono eliminate dal sistema reticolo-endoteliale, caratteristiche che le rende adatte per l'imaging dei macrofagi della placca, dove si accumulano avidamente [36]. In studi clinici preliminari, che includono pazienti con placche carotidee stenose, l'analisi istologica ha dimostrato un predominante accumulo di ferumoxtran nei macrofagi delle placche vulnerabili [37]. Inoltre, dati recenti dimostrano la fattibilità tecnica e la sicurezza delle MNPs nell'imaging delle arterie carotidi [38]. Un limite di questa metodica è la necessità di ripetere la acquisizione delle immagini 24-36 ore dopo l'iniezione del mezzo di contrasto per il confronto dell'intensità del segnale. Le limitate osservazioni disponibili suggeriscono che l'imaging delle placche basato sulle MNPs potrebbe potenzialmente migliorare la stratificazione prognostica dei pazienti con stenosi

carotidea [39], aspetto che dovrà essere valutato da studi clinici prospettici in cui sia documentato il valore incrementale di questa tecnica nella stratificazione del rischio.

Imaging molecolare ecografico

I dati ottenuti *in vitro* e in modelli animali hanno dimostrato la fattibilità dell'ecografia molecolare per valutare l'infiammazione nelle grandi arterie e nel microcircolo. I mezzi di contrasto sono tipicamente costituiti da microbolle acusticamente attive, che possono avere come bersagli le molecole di adesione dei leucociti, espresse in risposta all'attivazione endoteliale [40]. Le microbolle hanno il vantaggio di rimanere all'interno dello spazio intravascolare, consentendo di ottenere immagini molecolari dei processi che avvengono nello strato endoteliale delle grandi arterie.

L'applicazione clinica di quest'approccio è ostacolata da alcune limitazioni tecniche, quali l'adesione delle microbolle a bersagli confinanti spazialmente, come una placca aterosclerotica, e la non adeguata accuratezza nel distinguere il segnale delle microbolle dal tessuto circostante quando si utilizzano sonde tradizionali ad alta frequenza. Attualmente sono in fase di sviluppo nuove microbolle e sistemi di ultrasuoni con cui sia possibile ottenere un migliore accoppiamento del segnale con la frequenza delle immagini applicate all'imaging vascolare. Lo sviluppo di un sistema diretto d'imaging molecolare basato sugli ultrasuoni delle arterie coronarie è ancora più complicato, considerando le difficoltà nell'ottenere una soddisfacente visualizzazione di questi vasi con l'approccio transtoracico. Dati recenti hanno rivelato una significativa correlazione tra il l'iperintensità a livello delle placche carotidee e il grado della neovascolarizzazione delle stesse nei pazienti sottoposti ad endoarterectomia [41]. In considerazione del ruolo emergente della neovascolarizzazione nell'instabilità di placca, l'ecografia con contrasto delle arterie carotidi potrebbe rappresentare uno strumento utile per la stratificazione del rischio nella pratica clinica.

“From bench to bedside”: cose fare per colmare il vuoto?

Per valutare le implicazioni cliniche dell'imaging molecolare dell'aterosclerosi è necessario considerarne da un lato i limiti tecnici attuali, in particolare per l'imaging coronarico, e dall'altro il potenziale impatto clinico in termini di strategie volte alla riduzione dell'incidenza di eventi cardiaci.

In sintesi, l'imaging vascolare con FDG rappresenta l'approccio più promettente per valutare l'aterosclerosi vascolare nella pratica clinica, ma resta ancora incerto il valore clinico. Sebbene l'imaging metabolico delle arterie carotidi sia stato validato in studi clinici, la limitata risoluzione spaziale e gli artefatti legati al movimento cardiaco ostacolano l'applicabilità allo studio delle arterie coronarie. Tuttavia, in futuro queste limitazioni tecniche potrebbero essere superate con l'utilizzo

della 4-D PET e della gated-PET. A causa delle intrinseche limitazioni tecniche la MRI e l'ecografia molecolare non sono ancora applicabili nella pratica clinica, in particolare per quanto riguarda l'imaging delle arterie coronarie. Tuttavia, la mancanza di esposizione alle radiazioni rappresenta un potenziale vantaggio soprattutto per il monitoraggio dei pazienti.

Più rilevante ancora sarà chiarire se e come le informazioni fornite dall'imaging molecolare delle placche aterosclerotiche possano migliorare la prognosi dei pazienti. Infatti, solo un numero limitato di placche potenzialmente instabili conduce a un evento ischemico [42-44], probabilmente a causa dell'influenza di altri fattori, come l'attivazione del sistema immunitario e della cascata coagulativa, e dunque la identificazione di vulnerabilità potrebbe comportare un eccesso di aggressività terapeutica su placche non destinate a generare eventi.

In teoria, la popolazione in cui potrebbe avere maggiore utilità l'imaging molecolare è costituita da pazienti asintomatici, a rischio intermedio, che si potrebbero giovare di un trattamento più aggressivo qualora si identificassero placche potenzialmente instabili. Naturalmente, il valore prognostico incrementale e la costo-efficacia di quest'approccio dovranno essere comparati con quelli di altri marcatori emergenti, quali il calcium score alla coro-TC e il dosaggio della proteina C reattiva sierica [2].

In conclusione, l'imaging molecolare dell'aterosclerosi ha rilevanti potenziali applicazioni cliniche su vaste popolazioni di soggetti a rischio di o che già abbiano subito eventi cardiovascolari. Questo potenziale, insieme ai continui miglioramenti tecnici, dovrebbe sollecitare studi clinici prospettici per valutarne le applicazioni e i benefici clinici.

Riassunto

L'imaging molecolare rappresenta un innovativo e promettente approccio in cardiologia per la caratterizzazione funzionale del processo aterosclerotico. L'imaging nucleare, la risonanza magnetica e l'ecografia sono stati utilizzati per la valutazione del processo aterosclerotico delle grandi e piccole arterie in numerosi studi clinici e sperimentali. La Tomografia ad Emissione di Positroni con fluoro-deossiglucosio è in grado di studiare l'attività metabolica, quindi la vulnerabilità della placca aterosclerotica, consentendo di individuare soggetti a rischio di eventi cardiovascolari futuri. La risonanza magnetica nucleare utilizzando adeguati mezzi di contrasto, come le nanoparticelle di ossido di ferro, consente di valutare il grado di infiammazione delle arterie carotidi. Inoltre, l'accumulo delle nanoparticelle nei macrofagi permette di evidenziare l'eventuale regressione del processo infiammatorio durante la terapia farmacologica. Un'altra caratteristica della vulnerabilità di placca, quale la neovascolarizzazione, può essere studiata attraverso l'imaging molecolare ecografico con microbolle.

Tuttavia, l'imaging delle placche coronariche rimane limitato da rilevanti aspetti tecnici, quali artefatti legati al movimento cardiaco e diaframmatico e dalle piccole dimensioni dei vasi coronarici.

Scopo di questa revisione è quello di descrivere gli aspetti peculiari e i potenziali campi di applicazione clinica dell'imaging molecolare dell'aterosclerosi.

Parole chiave: aterosclerosi, imaging molecolare, PET-FDG, RMN, ecografia.

ABBREVIAZIONI

PET: Tomografia ad Emissione di Positroni

FDG: Fluorideossiglucosio

RMN: Risonanza Magnetica Nucleare

MNPs: Nanoparticelle magnetiche

Bibliografia

- Gaziano JM. Global burden of cardiovascular disease. In: Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 8th ed. Elsevier Saunders: Philadelphia; 2008.
- Perrone-Filardi P, Achenbach S, Möhlenkamp S, et al. Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011; 32: 1986-1993.
- Perrone-Filardi P, Cuocolo A, Brevetti G, et al. Relation of brachial artery flow-mediated vasodilation to significant coronary artery disease in patients with peripheral arterial disease. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1337-1341.
- Ambrose JA, Fuster V. The risk of coronary occlusion is not proportional to the prior severity of coronary stenoses. *Heart* 1998; 79: 3-4.
- Langer HF, Haubner R, Pichler BJ, Gawaz M. Radionuclide imaging: a molecular key to the atherosclerotic plaque. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1-12.
- Pace L, Perrone Filardi P, Mainenti PP, et al. Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease using rest-redistribution thallium-201 tomography: optimal image analysis. *J Nucl Med* 1998; 39: 1869-1874.
- Indolfi C, Piscione F, Perrone-Filardi P, et al. Inotropic stimulation by dobutamine increases left ventricular regional function at the expense of metabolism in patients with hibernating myocardium. *Am Heart J* 1996; 132: 542-549.
- Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119: 480-486.
- Sanz J, Fayad ZA. Imaging of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature* 2008; 52: 1-12.
- Hartung D, Petrov A, Haider N, et al. Radiolabeled monocyte chemoattractant protein 1 for the detection of inflammation in experimental atherosclerosis. *J Nucl Med* 2007; 48: 1816-1821.
- Ishino S, Mukai T, Kuge Y, et al. Targeting of lectinlike oxidized low-density lipoprotein receptor 1 (LOX-1) with 99mTc-labeled anti-LOX-1 antibody: potential agent for imaging of vulnerable plaque. *J Nucl Med* 2008; 49: 1677-1685.
- Fujimoto S, Hartung D, Ohshima S, et al. Molecular imaging of matrix metalloproteinase in atherosclerotic lesions: resolution with dietary modification and statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1847-1857.
- Isobe S, Tsimikas S, Zhou J, et al. Noninvasive imaging of atherosclerotic lesions in apolipoprotein E-deficient and low-density-lipoprotein receptor-deficient mice with annexin A5. *J Nucl Med* 2006; 47: 1497-1505.
- Gawaz M, Konrad I, Hauser AI, et al. Non-invasive imaging of glycoprotein VI binding to injured arterial lesions. *Thromb Haemost* 2005; 93: 910-913.
- Davies JR, Rudd JH, Weissberg PL, Narula J. Radionuclide imaging for the detection of inflammation in vulnerable plaques. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: C57-68.
- Tawakol A, Migrino RQ, Bashian GG, et al. In vivo 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging provides a noninvasive measure of carotid plaque inflammation in patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1818-1824.
- Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD, et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation* 2002; 105: 2708-2711.
- Davies JR, Rudd JH, Fryer TD, et al. Identification of culprit lesions after transient ischemic attack by combined 18F fluorodeoxyglucose positron-emission tomography and high-resolution magnetic resonance imaging. *Stroke* 2005; 36: 2642-2647.
- Rudd JH, Myers KS, Bansilal S, et al. Relationships among regional arterial inflammation, calcification, risk factors, and biomarkers: a prospective fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography imaging study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 107-115.
- Tahara N, Kai H, Yamagishi S, et al. Vascular inflammation evaluated by [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is associated with the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1533-1539.
- Paulmier B, Duet M, Khayat R, et al. Arterial wall uptake of fluorodeoxyglucose on PET imaging in stable cancer disease patients indicates higher risk for cardiovascular events. *J Nucl Cardiol* 2008; 15: 209-217.
- Rominger A, Saam T, Wolpers S, et al. 18F-FDG PET/CT identifies patients at risk for future vascular events in an otherwise asymptomatic cohort with neoplastic disease. *J Nucl Med* 2009; 50: 1611-1620.
- Tahara N, Kai H, Ishibashi M, et al. Simvastatin attenuates plaque inflammation: evaluation by fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1825-1831.
- Rudd JH, Myers KS, Bansilal S, et al. Atherosclerosis inflammation imaging with 18F-FDG PET: carotid, iliac, and femoral uptake reproducibility, quantification methods, and recommendations. *J Nucl Med* 2008; 49: 871-878.
- Fayad ZA, Mani V, Woodward M, et al. Safety and efficacy of dalcetrapib on atherosclerotic disease using novel non-invasive multimodality imaging (dal-PLAQUE): a randomised clinical trial. *Lancet* 2011; sep 9 [epub ahead of print].
- Costanzo P, Perrone-Filardi P, Vassallo E, et al. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 2006-2020.
- Saam T, Rominger A, Wolpers S, et al. Association of inflammation of the left anterior descending coronary artery with cardiovascular risk factors, plaque burden and pericardial fat volume: a PET/CT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 1203-1212.
- Wykrzykowska J, Lehman S, Williams G, et al. Imaging of inflamed and vulnerable plaque in coronary arteries with 18F-FDG PET/CT in patients with suppression of myocardial uptake using a low-carbohydrate, high-fat preparation. *J Nucl Med* 2009; 50: 563-568.
- Teräs M, Kokki T, Durand-Schaefer N, et al. Dual-gated cardiac PET-clinical feasibility study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 505-516.
- Rogers IS, Nasir K, Figueroa AL, et al. Feasibility of FDG imaging of the coronary arteries: comparison between acute coronary syndrome and stable angina. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 388-397.

31. Kato K, Nishio A, Kato N, Usami H, Fujimaki T, Murohara T. Uptake of 18F-FDG in acute aortic dissection: a determinant of unfavorable outcome. *J Nucl Med* 2010; 51: 674-681.
32. Wilensky RL, Song HK, Ferrari VA. Role of magnetic resonance and intravascular magnetic resonance in the detection of vulnerable plaques. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: C48-56.
33. Kawahara I, Morikawa M, Honda M, *et al.* High-resolution magnetic resonance imaging using gadolinium-based contrast agent for atherosclerotic carotid plaque. *Surg Neurol* 2007; 68: 60-65.
34. Winter PM, Neubauer AM, Caruthers SD, *et al.* Endothelial alpha(v)beta3 integrin-targeted fumagillin nanoparticles inhibit angiogenesis in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 2103-2109.
35. Winter PM, Caruthers SD, Zhang H, Williams TA, Wickline SA, Lanza GM. Antiangiogenic synergism of integrin-targeted fumagillin nanoparticles and atorvastatin in atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008; 1: 624-634.
36. Hyafil F, Laissy JP, Mazighi M, *et al.* Ferumoxtran-10-enhanced MRI of the hypercholesterolemic rabbit aorta: relationship between signal loss and macrophage infiltration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 176-181.
37. Trivedi RA, U-King-Im JM, Graves MJ, *et al.* In vivo detection of macrophages in human carotid atheroma: temporal dependence of ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide-enhanced MRI. *Stroke* 2004; 35: 1631-1635.
38. Howarth SP, Tang TY, Trivedi R, *et al.* Utility of USPIO-enhanced MR imaging to identify inflammation and the fibrous cap: a comparison of symptomatic and asymptomatic individuals. *Eur J Radiol* 2009; 70: 555-560.
39. Sosnovik DE. Molecular imaging in cardiovascular magnetic resonance imaging: current perspective and future potential. *Top Magn Reson Imaging* 2008; 19: 59-68.
40. Villanueva FS, Wagner WR. Ultrasound molecular imaging of cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5: S26-32.
41. Coli S, Magnoni M, Sangiorgi G, *et al.* Contrast-enhanced ultrasound imaging of intraplaque neovascularization in carotid arteries: correlation with histology and plaque echogenicity. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 223-230.
42. Weissberg PL. Noninvasive imaging of atherosclerosis: the biology behind the pictures. *J Nucl Med* 2004; 45: 1794-1795.
43. Ben-Haim S, Kupzov E, Tamir A, Frenkel A, Israel O. Changing patterns of abnormal vascular wall F-18 fluorodeoxyglucose uptake on follow-up PET/CT studies. *J Nucl Cardiol* 2006; 13: 791-800.
44. Menezes LJ, Kayani I, Ben-Haim S, Hutton B, Ell PJ, Groves AM. What is the natural history of 18F-FDG uptake in arterial atheroma on PET/CT? Implications for imaging the vulnerable plaque. *Atherosclerosis* 2010; 211: 136-140.