

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicosciences.com



The role of non-invasive imaging methods in heart coronary arteries evaluation: a literature review

Martynas Bučnius¹, Laurynas Miščikas¹, Tomas Lapinskas¹

¹Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Kaunas, Lithuania

Abstract

Atherosclerotic cardiovascular disease is the leading cause of death in developed as well as developing countries. Strategies to prevent acute coronary events and their sequelae are among our most important public health priorities. Also, identifying patients at increased risk of acute coronary events who may benefit from intensified preventative measures is a major ongoing challenge.

Imaging techniques provide a direct assessment of coronary atherosclerotic burden and pathological characteristics of atherosclerotic lesions which may predict the progression of the disease. Atherosclerosis imaging has been traditionally based on the evaluation of coronary luminal narrowing and stenosis. However, the degree of arterial obstruction is a poor predictor of subsequent acute events. More recent techniques focus on the high-resolution visualization of the arterial wall and the coronary plaques.

Recent advances in non-invasive computed tomography (CT) and cardiac magnetic resonance (CMR) methods now allow detailed imaging, potentially allowing ischemic heart disease to be tracked during a patient's lifetime and assess the risk of cardiovascular events. In particular, CT has emerged as the noninvasive modality of choice for imaging the coronary arteries, whereas CMR offers detailed assessments of myocardial perfusion, viability, and function. The clinical utility of these techniques is increasingly being supported by robust randomized controlled trial data.

Keywords: computed tomography; cardiovascular magnetic resonance; non-invasive coronary arteries imaging; coronary artery disease; risk assessment; radiology

Neinvazinių vaizdinių tyrimų galimybės širdies vainikinių kraujagyslių vertinime: literatūros apžvalga

Martynas Bučnius¹, Laurynas Miščikas¹, Tomas Lapinskas¹

¹Medicinos akademija, Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Vainikinių arterijų liga – tai liga, kurios komplikacijos yra pagrindinė mirties priežastis tiek ekonomiškai stipriose, tiek besivystančiose šalyse. Todėl svarbiu visuomenės sveikatos prioritetu tapo programų, padedančių išvengti ūmių kardiovaskulinių būklių bei jų sukeltų pasekmių, kūrimas. Vienas pagrindinių šių laikų iššūkių yra didelę kardiovaskulinių įvykių riziką turinčių pacientų atranka, leidžianti identifikuoti pacientus, kuriems reikalingos sustiprintos prevencinės priemonės ar ankstyvas gydymas.

Vaizdinių tyrimų metodai leidžia tiesiogiai įvertinti vainikinių arterijų aterosklerozinių pažeidimų reikšmingumą ir morfologines ypatybes, kurios padeda prognozuoti ligos eigą. Aterosklerozinių pažeidimų diagnostika vaizdiniais tyrimais įprastai remiasi vainikinių arterijų spindžio vertinimu, nes didėjantis arterijų obstrukcijos laipsnis turi prastą prognostinę vertę. Dėl šios priežasties naujais tyrimų metodais koncentruojasi į aukštos skiriamosios gebos arterijų sienelių ir aterosklerozinių plokštelių vizualizaciją.

Naujaisi pasiekimai neinvaziniuose vaizdinių tyrimų metoduose, tokiuose kaip kompiuterinė tomografija (KT) ir širdies magnetinis rezonansas (ŠMR), leidžia detalai įvertinti vainikines arterijas, potencialiai suteikiant galimybę sekti paciento išemines širdies ligos progresavimą ir įvertinti ūmių koronarinių įvykių riziką. Dėl šių savybių KT dažnai taikoma kaip pirmo pasirinkimo neinvazinis tyrimo metodas vertinant vainikinių arterijų būklę, o ŠMR yra tinkamas detaliam miokardo perfuzijos, gyvybingumo bei funkcijos įvertinimui. Šių vaizdinių tyrimų metodų didėjančią klinikinę reikšmę bei svarbą pagrindžia ir naujaisių mokslinių tyrimų duomenys.

Raktiniai žodžiai: kompiuterinė tomografija, širdies magnetinis rezonansas, vainikinių arterijų neinvaziniai tyrimai, vainikinių arterijų liga, vainikinių arterijų ligos rizikos nustatymas, radiologinė diagnostika.

Įvadas

Vainikinių arterijų liga (VAL) – tai bendrinis terminas daugeliui sutrikimų, pažeidžiančių miokardą dėl vainikinių kraujagyslių nepakankamumo, mažinančio širdies aprūpinimą krauju. Dažniausiai ši kraujagyslių nepakankamumą sukelia palaipsniui didėjančių aterosklerozinių plokštelių sankaupos, kurios galiausiai užkemša vainikines arterijas ir jų šakas. Nepastebimai besivystantis arterijų standėjimo bei siaurėjimo procesas vadinamas ateroskleroze [3]. Šis procesas prasideda susidarant riebaliniams ruoželiams, kurie vėliau progresuoja iki plokštelių, randamų jau jauname amžiuje, kol pasiekia kulminaciją – trombozinę okliuziją, ir sukelia koronarinius įvykius vidutinio ir vyresnio amžiaus žmonėms [5]. Širdies ir kraujagyslių sistemos ligos išlieka pirmąjį mirties priežastimi pasaulyje, nusinešančia netoli 18 mln. gyvybių kasmet [6,7]. Norint sumažinti šį skaičių yra taikomos kardiovaskulinių ligų prevencinės programos, kurios siekia identifikuoti pacientus su padidėjusia vainikinių arterijų ligos rizika, dar prieš kliniškai pasireiškiant aterosklerozės komplikacijoms. Šiuolaikiniai neinvaziniai radiologiniai tyrimo metodai leidžia tiesiogiai įvertinti vainikinių širdies kraujagyslių aterosklerozinių plokštelių reikšmingumą ir patologinius požymius, turinčius įtakos ligos progresavimui. Aterosklerozinių pakitimų vizualizavimas vaizdiniais metodais yra pagrindinis būdas įvertinti vainikinių arterijų susiaurėjimus bei stenozes [8]. Naujieji radiologiniai tyrimai yra orientuoti į aukštos skiriamosios gebos kraujagyslių vizualizavimą, gebėjimą aptikti ne tik kliniškai reikšmingas vainikinių arterijų stenozes, bet ir obstrukcijos nesukeliantias plokšteles, jų sudėtį bei morfologinę struktūrą. Šiuo straipsniu siekiame apžvelgti klinikinėje praktikoje naudojamų neinvazinių vaizdinių tyrimų metodų gebą vizualizuoti neįžymius pokyčius vainikinėse arterijose bei jų pritaikymą koronarinių įvykių rizikos įvertinime [24].

Vizualizuojamų aterosklerozinių plokštelių patofiziologija

Vis platesnis vaizdinių tyrimų naudojimas klinikinėje praktikoje bei pomirtiniai histologiniai kraujagyslių tyrimai padėjo nustatyti pagrindinius vainikinių kraujagyslių aterosklerozinių plokštelių požymius, kurie gali inicijuoti aterosklerozinės plokštelės plyšimą [9–15]. Šie požymiai yra: (1) makrofagų infiltracija reikšmingai didesnė nei T-limfocitų, (2) fibroateroma su gana plonu ja dengiančiu jungiamojo audinio stogeliu, (3) mikrokalifikacijos, (4) vainikinių arterijų išorinė remodeliacija ir kraujagyslės spindį mažinanti neigiama remodeliacija, kuri susijusi su didesnio laipsnio vainikinių arterijų stenoze, (5) naujų kraujagyslių susiformavimas (angiogenezė) ir jų plyšimas plokštelės viduje. Svarbų vaidmenį uždegiminio proceso inicijavime taip pat atlieka ir fermento proteazės aktyvinimas. Aktyvinta proteazė atskiria saitus, jungiančius endotelio ląsteles prie pamatinės membranos, ląstelės atsiskuoksnuoja, įvyksta kraujagyslės paviršinė erozija, kuri gali komplikuotis lokalia tromboze [9,10,17-20]. Visgi, esama mirtinų vainikinių arterijų trombozės atvejų, kai nebuvo nustatyta aiškių aterosklerozinę plokštelę dengiančio plono jungiamojo audinio stogelio plyšimo požymių [11,12].

Tęsiantis uždegiminiam procesui kraujagyslėse, kaip nekrozinio pažeidimo gijimo procesas, yra skatinama kalcifikacija, lemianti pažengusio aterosklerozinio pažeidimo progresavimą [16]. Šio proceso metu atsiranda mažų hidroskiapatito kristalų sankaupa, sukianti mažesnę nei 50 mikronų skersmens mikrokalifikaciją, kuri įsiterpia į jungiamojo audinio stogelį. Dalis kalcifikatų agreguojasi į didesnes (1-3 mm) mases, sudarydamos taškines kalcifikacijas [2]. Būtent šie kalcio sankaupų fragmentai gali būti lengvai identifikuojami radiologiniais tyrimo metodais, tokiais kaip kompiuterinė tomografija (KT) ar invaziniais kraujagyslių tyrimo metodais. Svarbu tai, kad makrokalifikacija yra labai specifiskas aterosklerozės požymis, susijęs su stabiliomis plokštelėmis, turinčiomis mažą plyšimo riziką. Priešingai, mikrokalifikatų suformuotų taškinių kalcifikacijų plyšimo rizika yra reikšmingai didesnė [21,22].

Vainikinių arterijų kompiuterinė tomografija

Vainikinių arterijų (VA) kompiuterinė tomografija - tai neinvazinis vaizdinis diagnostikos metodas, pasižymintis dideliu jautrumu nustatant tiek VA spindžio susiaurėjimus, tiek aptinkant dar kliniškai nereikšmingas aterosklerozines plokšteles. Šiuo tyrimu įvertinama aterosklerozinių plokštelių morfologinė struktūra, spindžio remodeliacijos požymiai, pačių vainikinių arterijų eiga, išsidėstymo ypatumai bei ryšys su aplinkinėmis struktūromis [22,24,37].

Vainikinių kraujagyslių KT tyrimo atlikimui naudojamas bekontrastis su EKG sinchronizuotas KT skenavimas [24]. Tyrimas paremtas aterosklerozinių plokštelių kalcio tankio matavimu, kuris vertinamas pasitelkiant Agatstono indeksą, naudojamą prognozuojant santykinę širdies ir kraujagyslių ligų riziką tiek besimptomiams, tiek simptomus jaučiantiems pacientams [25]. Anksčiau buvo naudojami ir kiti metodai, tačiau Agatstono skalė dėl savo paprastumo išlieka auksiniu standartu klinikinėje praktikoje [21].

Agatstono skalė - tai suminis visų kalcifikuotų pažeidimų kraujagyslėse balas, įskaitant bendrą kalcifikacijų plotą ir maksimalų kalcifikacijos tankį (šviesesni nei 130 HU pikseliai įtraukiami į kalcio indekso apskaičiavimo algoritmą) [21].

1. EKG sinchronizuota KT

Lentelė 1. Vainikinių arterijų kalcio absoliutaus kiekio klasifikacija ir reikšmė kardiovaskulinių įvykių rizikai, apskaičiuota Agatstono vienetais [27].

Agatstono vienetai	Kardiovaskulinių įvykių rizika
0	Nėra
0-10	Minimali
10-100	Lengva
100-400	Vidutinė
400-1000	Didelė
≥1000	Labai didelė

Dabartinėse gairėse rekomenduojama įvertinti Agatstono indeksą mažos ir vidutinės rizikos asmenims, kuriems šis rizikos įvertinimas gali padėti parenkant tinkamiausią gydymo taktiką [28-31]. Asmenų, kuriems nėra nustatyta VAL ir Agatstono indeksas lygus nuliui, tyrimo rezultatas sietinas su didele neigiama prognostine verte, atmetant reikšmingą vainikinių arterijų ligą (VAL) [32]. Vis dėlto, 5% tiriamųjų žemi Agatstono indekso rodikliai neatmeta obstrukcinės VAL diagnozės [32-34]. Šio indekso reikšmę, prognozuojant ūmius koronarinius įvykius, taip pat įrodo pastebėjimas, jog daliai pacientų, neturinčių simptominės VAL bei įprastų rizikos veiksnių, Agatstono indeksas yra padidėjęs, o jų mirtingumas yra žymiai didesnis nei pacientų, turinčių daugybę rizikos veiksnių, bet įvertintų žemu Agatstono indeksu [35]. Be to, pakartotinė vainikinių arterijų KT

dabar jau gali būti naudojama VAL gydymo efektyvumui vertinti dėl vaizdo rekonstrukcijos pažangos, kuri žymiai sumažino radiacijos dozę nepakenkiant vaizdo kokybei [4,36].

Apibendrinant, svarbu pažymėti, kad nors kalcifikuotos plokštelės reikšmingumo vertinimas yra svarbus veiksnys nustatant riziką bei subklinikinę VAL fazę, Agatstono indeksas koreliuodamas su kraujagyslių pažaida neturi tiesioginio ryšio su spindžio susiaurėjimu. Dėl šios priežasties kalcio indeksas turi didelį jautrumą (95-99%), bet labai ribotą specifiškumą [2,26].

2. KT vainikinių arterijų angiografija (KTA)

Kadangi dauguma ūmių koronarinių įvykių yra sukeliama neobstrukcinių plokštelių, pastaruoju metu vis didesnis dėmesys yra skiriamas aterosklerozinių plokštelių kiekybinių ir kokybinių savybių nustatymui [38,40]. Būtent KTA su intraveninio kontrasto pagalba leidžia įvertinti ne tik plokštelių sudėtį bei struktūrą, bet ir arterijų spindžio susiaurėjimus. Tai leidžia nustatyti kalcifikuotas, nekalcifikuotas ir mišrias plokšteles bei įvertinti jų morfologinius požymius, tokius kaip taškinės kalcifikacijos, teigiama remodeliacija, mažo tankio plokštelės bei „servetėlės žiedo“ (angl. „napkin-ring“) požymis. Visos šios morfologinės ypatybės gali būti laikomos histologinio pažeidžiamumo žymenimis ir siejamos su blogesne ligos prognoze [1,37,39].

Lyginant su įprastine invazine angiografija, KTA gali būti laikoma tikslesniu tyrimu, padedančiu diferencijuoti kalcifikuotas ir nekalcifikuotas aterosklerozines plokšteles bei aptikti teigiamas remodeliacijos požymius [39]. Esant stabiliai krūtinės anginai, diagnostinės invazinės koronarografijos metu normalių širdies vainikinių kraujagyslių radimo dažnis svyruoja priklausomai nuo medicinos centro, jame nustatytų tyrimo indikacijų, tačiau siekia per 40% [41]. Dėl savo didelės kainos ir retų, bet gyvybei grėsmingų komplikacijų svarbu užtikrinti, kad invazinės angiografijos tyrimai būtų atliekami tikslingai, vengiant perteklinių procedūrų. Šiuo tikslu didelę vertę įgyja ir KTA, nes atliktuose tyrimuose daugiau kaip 95% arterijų stenozių, patvirtintų invazine angiografija, buvo aptiktos ir KTA, tačiau tik vienas trečdalis KTA nustatytų stenozių buvo randamos ir angiografijos metu [39]. Tai rodo aukštą neigiamą KTA prognostinį faktorių, kuris gali padėti atmetant IŠL ir taip išvengiant netikslingo tolimesnio ištyrimo ir gydymo. Kitas KTA privalumas – galimybė pacientus, sergančius IŠL, tiksliau suskirstyti į rizikos grupes, ypač identifikuojant pacientus, kuriems reikalingas intervencinis gydymas. Šios KTA suteikiamos galimybės leidžia tikėtis geresnės ligos baigties nustatant tikslesnę diagnozę, optimizuojant medikamentinį gydymą ir

selektyviau atrenkant pacientus, kuriems reikalingi invaziniai diagnostikos ir gydymo metodai [37].

Širdies magnetinio rezonanso tomografija

Klinikinėje praktikoje dažnai vyrauja požiūris, jog širdies magnetinio rezonanso tomografijos (ŠMRT) tyrimas – tai radiologinis tyrimo metodas, kurio panaudojimas apsiriboja galimybe detaliam vizualizuoti širdies anatomiją, įvertinti širdies funkciją, išmatuoti skilvelių tūrius bei atlikti miokardo ar perikardo charakterizavimą, t. y. nustatyti ūminių pažeidimų (edemą, nekrozę) ar lėtinius pakitimus (randą, fibrozę). Tačiau šis tyrimo metodas dėl savo elektromagnetinėmis bangomis paremto veikimo principo, ypač dėl jonizuojančios spinduliuotės nebuvimo, domina klinicistus, todėl atliekami vis nauji tyrimai bandant optimizuoti ŠMRT galimybes vizualizuojant vainikinių arterijų susiaurėjimus, arterijų sienelių pokyčius, aterosklerotinių plokštelių struktūrą bei jų aktyvumą [42,43,44]. Pagrindiniai sunkumai, su kuriais susiduriama, norint pritaikyti šį tyrimą širdies vainikinių kraujagyslių pokyčių diagnostikai, yra ilgas tyrimo laikas bei techninis erdvinės skiriamosios gebos ribotumas, lemiantis mažesnę diagnostinį tikslumą, atvaizduojant smulkius defektus (<1,3 – 2 mm) ir kairiąją apskutinę šaką [45,46,47].

Vainikinių arterijų stenozių vizualizavimas ŠMRT yra daug iššūkių keliantis procesas. Įvairių klinikinių tyrimų metu ŠMRT angiografijos jautrumas ir specifiskumas gana smarkiai svyruoja, tačiau abu rodikliai perkopė 90% dėka naujausių technologijų, kurios sumažino kvėpavimo ir širdies susitraukimų įtaką gaunamiems vaizdams [46,48]. ŠMRT, kaip ir KTA, turi aukštą neigiamą prognostinį faktorių, tačiau savo jautrumu ir specifiskumu vis dar nusileidžia pastarajam [42]. Lyginant su KTA, gausūs kalcifikatai turi mažą įtaką ŠMRT signalo intensyvumui, todėl šis tyrimo metodas įgyja pranašumą atvaizduojant vainikines arterijas su smarkiai kalcifikuotomis sienelėmis. Taip pat ŠMRT angiografija be kontrasto turėtų

tapti puikia alternatyva vertinant širdies vainikines arterijas pacientams, sergantiems inkstų funkcijos nepakankamumu. [43,46]

ŠMRT gali būti naudingas ne tik vainikinių arterijų stenozių diagnostikai, bet ir arterijų sienelių ar aterosklerozinių plokštelių vertinimui. Remiantis biofiziniais ir biocheminiais parametrais, ŠMRT T1 režimas gali padėti diferencijuoti aterosklerozinių plokštelių sudėtį bei morfologiją ir taip identifikuoti nestabilias plokšteles.[42,43] Yra duomenų, kad sienelės defektai ir aterosklerozinės plokštelės, pasižyminčios aukštu signalo intensyvumu, yra reikšmingai susijusios su koronarinių įvykių rizika. [46] Intraplokštelinės hemoragijos, daug lipidų turinčios plokštelės, arterijos sienelės infiltracija makrofagais, kraujagyslinė intimos remodeliacija – tai aukšto intensyvumo signalo požymiai, kurie siejami su ankstyvu trombo formavimusi, sunkesne krūtinės anginos forma ir blogesne ligos prognoze [42,43,49]. Nepaisant visų ŠMRT diagnostinių privalumų, šio tyrimo trūkumai, sąlyginai mažas prieinamumas ir dideli kaštai riboja jo panaudojimą kasdienėje praktikoje vertinant širdies vainikines kraujagysles. Tačiau vykdomi nauji klinikiniai tyrimai ir technologinės naujovės leidžia tikėtis ŠMRT proveržio šioje srityje netolimoje ateityje.

Apibendrinimas

Neinvaziniai vaizdiniai tyrimų metodai yra naudingi nustatant aterosklerozines plokšteles bei spindžio pokyčius vainikinėse širdies kraujagyslėse prieš pasireiškiant klinikiniams simptomams bei prognozuojant pavojingus kardiovaskulinės sistemos įvykius. Dauguma pacientų, kuriems radiologiškai jau gali būti nustatyti vainikinių kraujagyslių ateroskleroziniai pažeidimai, jokių tipinių vainikinių arterijų ligos simptomų neišsako. Besimptomė VAL lemia vėlyvą patologijos diagnostiką, kurios metu dažniausiai aptinkama daug aterosklerozinių plokštelių – tai didina tikimybę, kad bent 1 plokštelė bus pažeista ir sukels ūmų kardiovaskulinį įvykį. Taigi, neinvaziniai vaizdiniai tyrimai, aptinkantys aterosklerozinius pokyčius, yra tinkamas pasirinkimas tiek vertinant vainikinių arterijų

pažeidimą, tiek ir simptomų neįaučiančių pacientų riziką.

Literatūros sąrašas

1. Zhonghua Sun, Mansour Al Moudi, and Yan Cao. CT angiography in the diagnosis of cardiovascular disease: a transformation in cardiovascular CT practice. *Quant Imaging Med Surg.* 2014 Oct; 4(5): 376–396.
2. Henein, M. Y., Vancheri, S., Bajraktari, G., & Vancheri, F. (2020). Coronary atherosclerosis imaging. *Diagnosics, 10(2).*
3. Tanabe, Y., Kurata, A., Matsuda, T. et al. Computed tomographic evaluation of myocardial ischemia. *Jpn J Radiol* (2020). <https://doi.org/10.1007/s11604-020-00922-8>
4. Min Jae Cha, MD. Clinical Utility of Third-generation Dual-source Computed Tomography for Left Ventricular Function Analysis and Coronary Artery Evaluation with Minimal Radiation Exposure. *J Cardiovasc Imaging.* 2020 Jan; 28(1): 33–35
5. Žaneta Petrulionienė. Koronarinė širdies liga. Rizikos veiksniai, klinikiniai simptomai ir gydymas. Lietuvos širdies asociacija. http://www.heart.lt/pagrindinis_meniu/ligos/ateroskleroze/3922/
6. Mirusių asmenų skaičius pagal diagnozių grupes: [Internet]. Higienos institutas. [cited 2020Feb22]. Available from: https://stat.hi.lt/default.aspx?report_id=244
7. WHO. World Health Statistics. Monitoring Health for the SDGs. Sustainable Development Goals; 2018:1–9 2018
8. Lin FY, Villines TC, Narula JJ, Shaw Lundefied. What is the clinical role of non-invasive atherosclerosis imaging. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography.* Elsevier; 2019.
9. Libby, P.; Theroux, P. Pathophysiology of Coronary Artery Disease. *Circulation* 2005,

- 111, 3481–3488, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537878.
10. Libby, P. Current Concepts of the Pathogenesis of the Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2001, 104, 365–372, doi:10.1161/01.CIR.104.3.365.
 11. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, et al. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation*. 1994; 89: 36–44.
 12. Farb A, Burke A, Tang A, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core: a frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation*. 1996; 93: 1354–1363.
 13. Slowik MR, Min W, Ardito T, et al. Evidence that tumor necrosis factor triggers apoptosis in human endothelial cells by interleukin-1-converting enzyme-like protease-dependent and -independent pathways. *Lab Invest*. 1997; 77: 257–26
 14. Saren P, Welgus HG, Kovanen PT. TNF-alpha and IL-1beta selectively induce expression of 92-kDa gelatinase by human macrophages. *J Immunol*. 1996; 157: 4159–4165.
 15. Mach F, Schonbeck U, Fabunmi RP, et al. T lymphocytes induce endothelial cell matrix metalloproteinase expression by a CD40L-dependent mechanism: implications for tubule formation. *Am J Pathol*. 1999; 154: 229–238.
 16. Rajavashisth TB, Liao JK, Galis ZS, et al. Inflammatory cytokines and oxidized low density lipoproteins increase endothelial cell expression of membrane type 1-matrix metalloproteinase. *J Biol Chem*. 1999; 274: 11924–11929.
 17. Ohara Y, Peterson TE, Harrison DG. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest*. 1993; 91: 2546–2551.
 18. De Caterina R, Libby P, Peng HB, et al. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation: nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest*. 1995; 96: 60–68.
 19. Peng HB, Libby P, Liao JK. Induction and stabilization of I kappa B alpha by nitric oxide mediates inhibition of NF-kappa B. *J Biol Chem*. 1995; 270: 14214–14219.
 20. Thurberg B, Collins T. The nuclear factor-kappa B/inhibitor of kappa B autoregulatory system and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 1998; 9: 387–396.
 21. Mori, H.; Torii, S.; Kutyna, M.; Sakamoto, A.; Finn, A.V.; Virmani, R. Coronary Artery Calcification and its Progression: What Does It Really Mean? *JACC Cardiovasc. Imaging* 2018, 11, 127–142, doi:10.1016/j.jcmg.2017.10.012.
 22. Bom, M.J.; Heijden, D.J.v.d.; Kedhi, E.; Heyden, J.v.d.; Meuwissen, M.; Knaapen, P.; Timmer, S.A.J.; Royen, N.v. Early Detection and Treatment of the Vulnerable Coronary Plaque. *Circ. Cardiovasc. Imaging* 2017, 10, e005973, doi:10.1161/CIRCIMAGING.116.005973.
 23. Arbab-Zadeh, A.; Fuster, V. The Myth of the “Vulnerable Plaque”: Transitioning From a Focus on Individual Lesions to Atherosclerotic Disease Burden for Coronary Artery Disease Risk Assessment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015, 65, 846–855, doi:10.1016/j.jacc.2014.11.041.
 24. Dweck MR¹, Williams MC², Moss AJ², Newby DE², Fayad ZA³. Computed Tomography and Cardiac Magnetic Resonance in Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Nov 15;68(20):2201-2216. doi: 10.1016/j.jacc.2016.08.047.
 25. M.J. Blaha, M.B. Mortensen, S. Kianoush, R. Tota-Maharaj, M. Cainzos-Achirica Coronary artery calcium scoring: is it time for a change in

- methodology? *J Am Coll Cardiol Img*, 10 (2017), pp. 923-937
26. Greenland, P et al. s.l. :ACCF/AHA 2007 Clinical Expert Consensus Document on Coronary Artery Calcium Scoring By Computed Tomography in Global Cardiovascular Risk Assessment and in Evaluation of Patients With Chest Pain. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(3):378-402.
 27. Braber TL¹, Mosterd A, Prakken NH, Doevendans PA, Mali WP, Backx FJ, Grobbee DE, Rienks R, Nathoe HM, Bots ML, Velthuis BK. Rationale and design of the Measuring Athlete's Risk of Cardiovascular events (MARC) study : The role of coronary CT in the cardiovascular evaluation of middle-aged sportsmen. *Neth Heart J*. 2015 Feb;23(2):133-8. doi: 10.1007/s12471-014-0630-0.
 28. Piepoli, M.F.; Hoes, A.W.; Agewall, S.; Albus, C.; Brotons, C.; Catapano, A.L.; Cooney, M.-T.; Corrà, U.; Cosyns, B.; Deaton, C.; et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice *Eur. Heart J*. 2016, 37, 2315–2381, doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
 29. Hecht, H.; Blaha, M.J.; Berman, D.S.; Nasir, K.; Budoff, M.; Leipsic, J.; Blankstein, R.; Narula, J.; Rumberger, J.; Shaw, L.J. Clinical indications for coronary artery calcium scoring in asymptomatic patients: Expert consensus statement from the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* 2017, 11, 157–168, doi:10.1016/j.jcct.2017.02.010.
 30. Greenland, P.; Bonow, R.O.; Brundage, B.H.; Budoff, M.J.; Eisenberg, M.J.; Grundy, S.M. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2007, 49, 378–402, doi:10.1016/j.jacc.2006.10.001.
 31. Stone, N.J.; Robinson, J.G.; Lichtenstein, A.H.; Bairey Merz, C.N.; Blum, C.B.; Eckel, R.H.; Goldberg, A.C.; Gordon, D.; Levy, D.; Lloyd-Jones, D.M.; et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014, 63, 2889–2934, doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002.
 32. Sarwar, A.; Shaw, L.J.; Shapiro, M.D.; Blankstein, R.; Hoffman, U.; Cury, R.C.; Abbara, S.; Brady, T.J.; Budoff, M.J.; Blumenthal, R.S.; et al. Diagnostic and Prognostic Value of Absence of Coronary Artery Calcification. *JACC Cardiovasc. Imaging* 2009, 2, 675–688, doi:10.1016/j.jcmg.2008.12.031.
 33. Gottlieb, I.; Miller, J.M.; Arbab-Zadeh, A.; Dewey, M.; Clouse, M.E.; Sara, L.; Niinuma, H.; Bush, D.E.; Paul, N.; Vavere, A.L.; et al. The Absence of Coronary Calcification Does Not Exclude Obstructive Coronary Artery Disease or the Need for Revascularization in Patients Referred for Conventional Coronary Angiography. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010, 55, 627–634, doi:10.1016/j.jacc.2009.07.072.
 34. Drosch, T.; Brodoefel, H.; Reimann, A.; Thomas, C.; Tsiflikas, I.; Heuschmid, M.; Schroeder, S.; Burgstahler, C. Prevalence and Clinical Characteristics of Symptomatic Patients with Obstructive Coronary Artery Disease in the Absence of Coronary Calcifications. *Acad. Radiol.* 2010, 17, 1254–1258, doi:10.1016/j.acra.2010.05.006.
 35. Nasir, J.K.; Rubin, J.J.; Blaha, J.M.; Shaw, N.L.; Blankstein, A.R.; Rivera, R.J.; Khan, S.A.; Berman, J.D.; Raggi, J.P.; Callister, J.T.; et al. Interplay of Coronary Artery Calcification and Traditional Risk Factors for the Prediction of All-Cause Mortality in Asymptomatic Individuals. *Circ. Cardiovasc. Imaging* 2012, 5,

- 467–473,
doi:10.1161/CIRCIMAGING.111.964528.
36. Baron, K.B.; Choi, A.D.; Chen, M.Y. Low Radiation Dose Calcium Scoring: Evidence and Techniques. *Curr. Cardiovasc. Imaging Rep.* 2016, 9, 12, doi:10.1007/s12410-016-9373-1.
37. Williams M, Newby D, Nicol E. Coronary atherosclerosis imaging by CT to improve clinical outcomes. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography.* 2019;13(5):281-287.
38. Lin F, Villines T, Narula J, Shaw L. What is the clinical role of non-invasive atherosclerosis imaging?. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography.* 2019;13(5):261-266.
39. Henein, Vancheri, Bajraktari, Vancheri. Coronary Atherosclerosis Imaging. *Diagnostics.* 2020;10(2):65.
40. Pathan F, Negishi K. Prediction of cardiovascular outcomes by imaging coronary atherosclerosis. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy.* 2016;6(4):322-339.
41. Patel M, Peterson E, Dai D, Brennan J, Redberg R, Anderson H et al. Low Diagnostic Yield of Elective Coronary Angiography. *New England Journal of Medicine.* 2010;362(10):886-895.
42. Henein, Vancheri, Bajraktari, Vancheri. Coronary Atherosclerosis Imaging. *Diagnostics.* 2020;10(2):65.
43. Shishikura D. Noninvasive imaging modalities to visualize atherosclerotic plaques. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy.* 2016;6(4):340-353.
44. Andrews, J.P.M.; Fayad, Z.A.; Dweck, M.R. New methods to image unstable atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis* **2018**, *272*, 118–128.
45. Hamdan A, Asbach P, Wellnhofer E, Klein C, Gebker R, Kelle S et al. A Prospective Study for Comparison of MR and CT Imaging for Detection of Coronary Artery Stenosis. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2011;4(1):50-61
46. Ishida, M., & Sakuma, H. (2019). Coronary Magnetic Resonance Angiography: Techniques and Clinical Results. In R. Y. Kwong, M. Jerosch-Herold, & B. Heydari (Eds.), *Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging* (pp. 205–227). New York, NY: Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8841-9_13
47. Sakuma H, Ichikawa Y, Chino S, Hirano T, Makino K, Takeda K. Detection of Coronary Artery Stenosis With Whole-Heart Coronary Magnetic Resonance Angiography. *Journal of the American College of Cardiology.* 2006;48(10):1946-1950.
48. Dweck M, Puntmann V, Vesey A, Fayad Z, Nagel E. MR Imaging of Coronary Arteries and Plaques. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2016;9(3):306-316.
49. Matsumoto K, Ehara S, Hasegawa T, Sakaguchi M, Otsuka K, Yoshikawa J et al. Localization of Coronary High-Intensity Signals on T1-Weighted MR Imaging. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2015;8(10):1143-1152.