



Aterosklerozda Moleküler Görüntüleme

Molecular Imaging in Atherosclerosis

© Berna Okudan Tekin¹, © Semra Özdemir²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

²Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

Öz

Dünyada ve ülkemizde ateroskleroz komplikasyonları halen en önde gelen ölüm nedenidir. Ateroskleroz, orta ve büyük çaplı arterlerin intima tabakalarını etkileyen sinsi gidişatlı süreçtir. Tipik ateroskleroz lezyonları olan aterom plağı, rüptüre eğilimli hal aldığına hassas plak olarak tanımlanırlar. Hassas plaklar kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklarda ciddi komplikasyonlardan sorumludurlar. Söz konusu komplikasyonların meydana gelmesinde hassas aterom plaklarının yırtılması temel rol oynamaktadır. Ateroskleroz sürecinde hassas plağın varlığına odaklanan tanısall yaklaşımların artması ile ani kardiyak ve serebrovasküler hadiselerin azalacağı öngörülmektedir. Bu amaçla, bu makalemizin birinci bölümünde; aterosklerozun moleküler bulgularından, ateroskleroz plak görüntüleme kullanılan nükleer dışı tanı yöntemlerinden ve tek foton emisyon tomografisi yöntemlerinden, ikinci bölümünde ise; aterosklerozun görüntülenmesinde kullanılan pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi yöntemlerinden, pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografinin tedavi izlemindeki yerinden ve gelecekteki hedef yöntemlerden söz edilecektir.

Anahtar Kelimeler: Ateroskleroz, hassas plak, SPECT, PET, SPECT/BT, PET/BT, moleküler görüntüleme

Abstract

Complications of atherosclerosis are still the leading cause of death. Atherosclerosis is an insidious process that affects the intimal layers of middle and large arteries. Atheromatous plaques, typical of atherosclerotic lesions, are defined as vulnerable plaques when prone to rupture. Vulnerable plaques are responsible for serious complications in cardiovascular and cerebrovascular diseases. The rupture of vulnerable atherosclerotic plaques plays a central role in the development of these complications. It is anticipated that sudden cardiac and cerebrovascular events will be reduced by increasing diagnostic approaches focusing on the presence of vulnerable plaques. For this purpose, in the first part of this article, we present the molecular findings of atherosclerosis, non-nuclear diagnostic methods used in atherosclerotic plaque imaging, and single photon emission tomography methods, while in the second part, positron emission tomography/computed tomography methods used in the atherosclerotic plaques imaging, follow-up of atherosclerotic therapy, and future target methods are mentioned.

Keywords: Atherosclerosis, vulnerable plaque, SPECT, PET, SPECT/CT, PET/CT, molecular imaging

Genel Bilgi ve Tanımlar

Ateroskleroz, başta kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar olmak üzere birçok hastalığın etiyopatogenezinde önemli rol oynamaktadır. Ateroskleroz, genetik ve çevresel faktörlerin eşlik ettiği multifaktöriyel bir süreç olup aortadan, epikardiyal koroner arterlere dek değişen büyüklükteki elastik arterlerin intima tabakasını etkileyerek karakteristik

aterom plak lezyonlarıyla seyrederek. Klinik olarak asemptomatik yağlı çizgilenmelerden, damar lümenini daraltan komplike veya stabil lezyonlara kadar gidebilen değişik formları olan kesintisiz bir süreçtir (1). Bu sürece eş zamanlı olarak damar elastikiyet kaybı eklendiği durumda kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili ölümler meydana gelmektedir. Kardiyovasküler hastalığı bilinen hastaların yanı sıra, hiçbir semptomu olmayan hastalarda da ani ölümler gelişebilmektedir. Söz konusu

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Berna Okudan Tekin, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

E-posta: okudan@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-8076-3988

©Telif Hakkı 2018 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

akut koroner sendromların meydana gelmesinde hassas aterom plaklarının yırtılması ve tromboz temel rol oynamaktadır. Etiyolojik ve patofizyolojik karmaşıklığına rağmen önlenbilir ve tedavi edilebilir olması nedeniyle aterosklerozun erken tanısı büyük önem taşımaktadır.

Önceleri aterosklerozun büyük ölçüde modern yaşam hastalığı olduğu düşünülmeyle birlikte yapılan çalışmalar 5300 yıl öncesindeki mumyalarda aterosklerozun yüksek prevalansla var olduğunu göstermektedir. Ek olarak son zamanlarda kardiyovasküler hastalıklar için genetik bir risk faktörü olarak gösterilen single nükleotid polimorfizmler yine mumyalarda saptanmıştır (2). Dolayısıyla aterosklerozun artık insanlık tarihi kadar eski olduğu bilinmektedir. Yaşlanma, klinik olarak aterosklerotik lezyon formasyonu için dominant risk faktörü olmakla birlikte aterosklerozun hipertansiyon, diyabet, sigara, obezite, fiziksel aktivite, emosyonel stress vb. modifiye edilebilen risk faktörleri ve yaş, cinsiyet, ırk, genetik özellikler gibi modifiye edilemeyen risk faktörleri bulunmaktadır.

Asemptomatik aterosklerozdan, yüksek riskli hassas plağa, sonrasında tromboze plağa ve en sonunda da ani ölüme kadar bu süreçte hassas plakların erken tanınmasının önemi ortadadır. Son zamanlarda aterosklerozun lümen daralmasına bağlı oluşturduğu klinik sonuçlara değil, çok daha öncesinde aterosklerotik plağın varlığına odaklanan tanısal yaklaşımlar gündeme gelmeye başlamıştır. Bu amaçla, bu makalemizde aterosklerozun moleküler bulgularından bahsedilerek, aterosklerotik hassas plağın erken teşhisinde kullanılan nükleer tıp dışı ve nükleer tıp görüntüleme yöntemlerinden söz edilecektir.

Aterosklerozun Moleküler Bulguları ve Hassas Plak

Amerikan Kalp Derneği (AHA) sınıflamasına göre ateroskleroz sınıflaması şöyledir (3): **Tip 1:** Adaptif intimal kalınlaşma: Damar duvarındaki ilk aterojenik değişikliktir. **Tip 2:** İntimal ksantoma-yağlı çizgilenmeler: Yağla dolu makrofajlara karşılık gelen lezyonlardır. **Tip 3:** Patolojik intimal kalınlaşma-preateroma: Bu lezyonlar media bitişiğinde, ekstrasellüler lipid adacıkları ile çevrelenmiş düz kas tabakalarından oluşur. **Tip 4:** Aterom- Fibroplak: Luminal yüzeyini normal intima hücrelerinin çevrelediği lipid yapı. **Tip 5:** Fibroateroma: Kalsifikasyonun eşlik ettiği ya da etmediği yoğun bağ doku depolanması vardır. **Tip 6:** Fibroateroma plaklarda gelişen trombozun veya kanamanın komplike ettiği plaklardır. Bu lezyonun gelişmesinin nedeni plak yırtılmasıdır ve akut myokard infarktüsü ve kararsız angina gibi klinik olayların kaynağı

olan plaklardır. **Tip 7:** Yoğun kalsifikasyon içeren plaklardır. **Tip 8:** Bu plaklar ise neredeyse tümüyle kollajen ve düz kas hücrelerinden oluşur.

Stenoza neden olmamış Tip 7 ve Tip 8 plaklar genellikle klinik olarak stabildir. Aterom plağının lipid içeriği ne kadar fazla ise stabilitesi o kadar azalır ve rüptür eğilimleri artar. Lipid içeriği %40'ın üzerinde olan plaklar hassas plak olarak tanımlanırlar. Hassas (yumuşak) plaklar stenoza neden olmasa bile plağın aniden yırtılıp kopması sonucunda akut koroner sendromuna neden olmaktadır. Statinlerin plağın lipid içeriğini azaltarak stabilizasyon sağladığı bildirilmektedir (4).

Ateroskleroz için tanımlanan risk faktörlerinin hepsi sistemik bozukluklardır ve tüm arterleri etkilemeleri beklenirken aterosklerotik plaklar odaksal tarzda olup devamlılık göstermezler. Bu durum damar yapılarındaki lokal etkenlerin de önemli olduğunun bir göstergesidir. Damar yapılarına kan tarafından uygulanan iki temel güç vardır. Bunlar damar duvarı iç sıra endotel hücrelerine uygulanan radial güç olan "transmural basınç" ve akım yönüne göre tanjansiyel olarak uygulanan sürtünme olan makaslama (shear) stresidir. Endotelial shear stresin (ESS) değeri kan viskozitesi ve sürtünme oranı ile belirlenir. Kısmen düz ve uniform çaplı damarlardaki kan akımı laminar özelliindedir ve ESS değeri normaldir. Fizyolojik ESS değerlerinin ateroprotektif olduğu düşük ya da yüksek değerlerin ise aterojenik olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (2,5). Aterosklerotik plaklar da zaten "shear stresin" az ya da normalden daha çok olduğu bölgelerde yani arterlerin dallanma yerlerinde, bifurkasyonların lateral duvarında ve damar kurvatürlerinde yerleşmektedirler. Ateroskleroz lezyonunun, damarın travmaya verdiği cevaba benzerlik göstermesinden esinlenerek öne sürülen "hasara yanıt" (response to injury) hipotezine göre ESS'nin düşmesi başka endotel disfonksiyonlarının da başlamasını tetiklemektedir. Düşük ESS'nin neden olduğu yolaklardan biri sterol regülatuar bağlayıcı proteinlerin aktivasyonudur. Gelişen bu aktivasyon endoplazmik retiküluma bağlı transkripsiyon faktörlerini tetikleyerek güçlü bir enflamatuvar yanıt ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptörünü kodlayan genin transkripsiyonunun artmasına neden olur (2,6).

Yine düşük ESS yaşlı endotel hücrelerinin ve makrofajların temizlenmesini engelleyerek endotel hasarına yol açabilmektedir. Endotel hasarı oluşması, hücre permeabilitesi artışına ve sonuç olarak bu alanlarda dramatik bir LDL infiltrasyonu artışına neden olmaktadır. Vasküler tamir mekanizmalarının azalması, ve endotel enflamasyonu dolaşımdaki monositlerin bu

bölgede artmasına neden olur. Bu süreç lökosit adezyonu kaskatı olarak bilinir. Monositlerin lümeden intima tabakasına transmigrasyonundan sonra, monositler bu tabakada ApoB içeren LDL'lerin modifiye varyantlarını fagosite etme yeteneği kazanan makrofajlara dönüşürler. Bu farklılaşmış makrofajlar, LOX1, SAR ve CD36 gibi reseptörlerin ekspresyonunun artması sonucu LDL'yi tanırlar ve fagosite ederler. Bu gen bölgelerindeki mutasyonların aterosklerozu hızlandırdığı bilinmektedir (7).

Aterosklerozun ilerlemesi aterosklerotik enflamasyonu şiddetlendiren sinyal ve süreçlerin birikimi sonucu olmakta ve yaşlanma, risk faktörlerine maruziyet gibi etkenler de tamir mekanizmalarının etkinliğini azaltarak sürecin ilerleyişine katkıda bulunmaktadır. Bu kompleks süreç hakkında bildiklerimiz arttıkça, aterosklerozun ilerlemesi ve tamir mekanizmalarında sayısız etken olduğu da anlaşılmaktadır. Çok sayıda enflamasyon molekülü, kemik iliği öncül hücreleri, spesifik monositler gibi çeşitli immün hücreleri, genetik ve epigenetik modifikasyonlar bu süreçte rol oynamaktadır (8). Aterosklerotik lezyonlar, rüptüre olma potansiyelleri nedeniyle yaşamı tehdit eden vasküler lezyonlar olduğundan plak formasyonlarının ve progresyonlarının saptanması için tanınabilirlik yüksek modalitelere ihtiyaç duyulmaktadır. Makalemizin bundan sonraki bölümünde günümüzde ateroskleroz görüntülemesinde kullanılan radyolojik yöntemlerden kısaca bahsedilecek ve nükleer tıp yöntemlerine yer verilecektir. Aterosklerozun görüntülemesinde kullanılan tüm yöntemler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Aterosklerotik Plak Görüntülemesinde Kullanılan Nükleer Tıp Dışı Yöntemler

İntravasküler Ultrasonografi

İntravasküler ultrasonografi (İVUS) ses dalgalarını kullanarak koroner damar duvarının görüntülenmesini sağlayan bir yöntem olmakla birlikte invaziv, pahalı ve deneyim gerektiren bir işlemdir. Standart anjiyoplasti kılavuz teli üzerinden İVUS transduseri ilerletilerek koroner arterin distaline kadar gidilebilmekte ve transduser sabit bir hızla geri çekilirken görüntüleme yapılabilmektedir. Damarların enine kesit tomografik görüntülerinin elde edilebildiği İVUS ile koroner arterlerin her üç tabakası (intima, media, adventisya) görüntülenebilmektedir. İVUS damar duvarındaki aterosklerozu kantitatif olarak değerlendirebilmekle birlikte hassas plakların ayırtılmasında duyarlılığının düşük olması nedeniyle rutin uygulamada yer bulamamıştır (9).

Bilgisayarlı Tomografi

Elektron demeti tomografisi ve çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) koroner arterlerde oluşan stenozu ve kalsifiye aterosklerotik plakları tespit etmede noninvazif ve güvenilir görüntüleme yöntemleridir. Aterosklerotik plakların erken dönemlerinde kalsifikasyon görülmez ve lipidden zengin bir içerik hakimdir. Olgunlaşmış plaklarda ise yoğun makrokalsifikasyon görülmeye başlar ki BT'nin saptamada en başarılı olduğu kalsifiye bu tip plaklardır. ÇKBT ile plakların yoğunlukları ölçülerek kalsiyum skorlaması yapılmakta ve aterosklerotik plaklar karakterize edilebilmektedir. Ancak, koroner arter kalsiyum skorlamasının kimlerde nasıl kullanılacağı, asemptomatik bireylerde tarama yöntemi olarak uygulanabilirliği halen tartışmalı konulardır. ÇKBT olgunlaşmış kalsifiye plakları görüntülemeye başarılı olmakla birlikte kalsifik olmayan plakların yüksek doğrulukla görüntülenebilmesi için halen bu alanda teknolojik gelişmelere gereksinim vardır. Bilindiği gibi

Tablo 1. Aterosklerotik plak görüntülemesinde kullanılan görüntüleme yöntemleri

Nükleer tıp görüntüleme yöntemleri	<p>SPECT ajanları</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tc-99m oksLDL - Tc-99m anti LOX 1 - Tc-99m/l-125 MDA2 - Tc-99m/l-123 IL-2 - Tc-99m/l-125 MCP-1 - Tc-99m annexin V - Tc-99m matrix metalloproteinaz 9 <p>PET ajanları</p> <ul style="list-style-type: none"> - F-18 FDG - F-18 NaF - C-18 Choline - Ga-68-DOTATATE - F-18 Fluoromisonidazol
Diğer görüntüleme yöntemleri	<ul style="list-style-type: none"> - İnvasküler ultrasonografi - Bilgisayarlı tomografi - İnvasküler manyetik rezonans - İnvasküler anjiyoskopi - İnvasküler optik koherens tomografi - B-mode Doppler ultrasonografi (yüksek rezolüsyonlu) - X-ray anjiyografi - Termografi - Raman spektroskopisi - Near infrared spektroskopisi
oksLDL: Oksidize LDL, FDG: Floro-D-glukoz, NaF: Sodyum F-18-florid	

mikrokalsifiye aterosklerotik plaklar rüptür açısından kalsifiye olan plaklara göre daha yüksek riske sahiptirler ve bu nedenle erken dönem plakların görüntülenebilmesinin klinik önemi pratikte daha fazladır. Ayrıca yüksek doğrulukta değerlendirme yapabilmek için yüksek kalitede ve artefaktlardan arınmış görüntülere ihtiyaç vardır ki pratikte bu her zaman mümkün olamamaktadır (10).

Intravasküler Manyetik Rezonans

Büyük ve yüzeysel arterler için standart manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile yapılabilirken küçük ve derin arterler için damar içi MR yöntemi yapılabilmektedir. 5F intravasküler prob kullanılarak yapılan *ex-vivo* çalışmalarda aterosklerotik plakların %80 doğrulukla karakterize edilebildiği bildirilmektedir (11). *In vivo* çalışmalar halen araştırma safhasında olup az sayıdadır. Rezolüsyonunun halen düşük olması, damar içindeki bobinin magnetten uzaklaşması ile görüntü kalitesinin bozulması ve kateterlerin büyük boyutlarda olması gibi kısıtlılıkları mevcuttur.

Intrakoronar Anjiyoskopi

Intrakoronar anjiyoskopi, endolüminal koroner yüzeyin ve lümen-içi yapıların direkt olarak incelenmesi amacıyla anjiyografi sırasında yapılan bir işlemdir. Trombüs ve lipidden zengin aterosklerotik lezyonların tesbitini yapabilmesi önemli avantajlarıdır ve sıklıkla kullanılmaktadır (12).

Intrakoronar Optik Koherens Tomografi

Optik koherens tomografi (OKT) dokuya çarpıp geri dönen infrared ışık dalgalarından faydalanarak dokulardaki mikro yapıların kesitsel görüntülenmesini sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. Son zamanlarda koroner girişim sırasında yardımcı yöntem olarak kullanılmaya başlanan OKT, koroner arterlerdeki aterom plağının morfolojisi ve damar kalsifikasyonunun değerlendirilmesi konularında oldukça iyi bilgiler vermektedir. Rezolüsyonu aterosklerotik fibröz başlığın kalınlığını ölçebilecek kadar iyi olan tek görüntüleme yöntemidir (13). Yüksek çözünürlüklü olması, erken evre ateroskleroz bulgularını ayırt etmesi gibi avantajlarının yanısıra düşük penetrasyon derinliği ve kalp hareketlerinden kaynaklanan artefaktlara sahip olması gibi dezavantajları da vardır. Yakın zamanda geliştirilmesi beklenen mikroskobik OKT ile ateroskleroz patogenezinin aydınlatılması mümkün olabilecek gibi görünmektedir.

Diğer Yöntemler

Aterosklerotik enflamasyon nedeniyle oluşan ısı artışının özel termografi kateteri ile saptandığı termografi, plakların direkt görüntülenebildiği yüksek rezolüsyonlu B-mode Doppler ultrasonografi yöntemleri yanısıra, X-ray anjiyografi, raman spektroskopisi, near infrared spektroskopisi gibi başka görüntülenme yöntemleri de bulunmaktadır.

Aterosklerotik Plak Görüntülemeye Kullanılan SPECT Radyofarmasötikleri

Birçoğu hayvan ve *ex-vivo* çalışmalarda kullanılan ve rutin tıp pratiğinde pek de uygulama alanı bulamayan sintigrafik plak radyofarmasötikleri geliştirilmiştir. Aterogenezde rol oynayan molekülleri hedefleyen bu radyofarmasötikleri dört ana grupta inceleyecek olursak:

Aterosklerotik lezyon bileşenlerini hedefleyen radyofarmasötikler: İlk olarak 1980'lerde Tc-99m işaretli LDL ile insan aterosklerotik plaklarının lokalize edilip edilemeyeceği çalışmaları yapılmıştır. Bazı karotis endarterektomi numunelerindeki aterosklerotik plaklarda bu radyofarmasötik birikimi saptanmış ve birkaç hastada bu birikim gama kamera ile görüntülemeye imkan sağlamıştır. Ancak plaktaki LDL miktarı plak içeriğine bağlı olması ve background kan havuzu aktivitesi nedeniyle koroner lezyonları saptamak mümkün olamamıştır. Daha sonra, ateroskleroz patogenezinde oksidize LDL'nin (oksLDL) önemli rol oynadığı düşünülerek otolog LDL'yi oksitlemek ve onu Tc-99m ile etiketlemek için bir teknik geliştirildi. Biyolojik dağılım verileri çoğunlukla makrofajlardan zengin organlar tarafından biriktirilen Tc-99m oksLDL'nin dolaşımdan hızla temizlenmesini ve karotid plak seviyesinde tespit edilebileceğini göstermiştir (14).

Aktif makrofajlar aterosklerotik lezyonlarda yoğun olarak bulunmaktadır. Asetilatlanmış LDL (Ac-LDL), bu reseptörlere erişim için oksLDL ile rekabet eder. Tc-99m Ac-LDL, enflamatuvar lezyonların bulunduğu bölgede aktive edilmiş makrofajlar tarafından tutularak aterosklerotik lezyonların sintigrafik görüntülenmesinde umut verici olmuştur.

Yine oksLDL üzerinde mevcut olan, ancak normal LDL üzerinde mevcut olmayan epitoplara yönelik monoklonal bir antikör olan MDA2, Tc-99m ile işaretlenerek, canlı tavşanlarda aterosklerotik lezyonların görüntülenmesinde oldukça iyi sonuçlar vermiştir (15). Aterosklerotik lezyon bileşenlerinden olan ve ZK167054 olarak adlandırılan bir endotelin

türevi deneysel çalışmalarda aterosklerozun görüntülenmesinde kullanıldı. Çalışma sonuçları, bir endotel türevi ile aterosklerozun *in vivo* görüntülenmesini tespit etmek ve erken aşamalarında aterosklerotik arter duvarı lezyonlarını karakterize etmek için uygun bir yöntem olduğunu göstermiştir (16).

Aterosklerotik enflamasyonu hedefleyen radyofarmasötikler: Aterosklerozda erken olaylardan sorumlu olan birkaç sitokin, kemokin ve reseptörü doğrudan veya dolaylı olarak radyonüklidlerle etiketlenebilir ve bu nedenle *in vivo* olarak görüntülenebilir (17). Akut ve kronik enflamasyonda baskın hücre tipleri olan monositler ve makrofajlar monositkemotaktikpeptid 1 (MCP-1) tarafından çekilerek aktive edilmektedir. Hayvan çalışmaları, radyonüklid işaretli MCP-1'nin, subakut enflamasyon aşamasında monosit/makrofaj açısından zengin aterosklerotik lezyonların görüntülenmesi için yararlı bir traser olabileceğini göstermiştir.

İnterlökin-1 (IL-1) ve IL 8 sitokinleri, Tc-99m ve iyot radyoizotoplarıyla işaretlenmiş enflamasyon görüntüleme oldukça başarılı olmuş ancak ateroskleroz görüntüleme beklenen başarıyı gösterememiştir (18).

Tc-99m IL-2 insanlarda karotid aterosklerozun görüntülenmesi için kullanılmıştır. Yapılan bir çalışmada Tc-99m IL-2'nin, hassas karotid plaklarda tutulduğu ve tutulumun plağın içindeki IL-2 R + hücrelerinin miktarı ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca, plak içindeki Tc-99m IL-2 miktarının lipid düşürücü statin ile tedaviden etkilendiği de gösterilmiştir (19). Tc-99m IL-2, rüptür riski yüksek hassas plakların tanınmasında umut verici bir radyofarmasötik olup görüntüleme amacıyla kullanılan düşük dozlarda önemli bir biyolojik yan etki saptanmamıştır.

Aterosklerotik trombozu hedefleyen radyofarmasötikler: In 111-trombosit sintigrafisi karotid plaklarının trombotik komplikasyonlarını saptamada non-invaziv bir tanı aracı olabileceği gösterilmesine rağmen bu konu da başka prospektif çalışmalar yapılmamıştır (20). Tromboz görüntüleme kullanılan birçok radyofarmasötüğün trombotik plak görüntüleme başarı belirsizliği halen sürmekte olup bu konuda daha geniş çalışmalara gereksinim vardır.

Apoptozu hedefleyen radyofarmasötikler: Son olarak, bir endojen insan proteini olan anneksin V, Tc-99m ile işaretlenerek apoptozun erken evresini non-invaziv olarak değerlendirmede başarılı olmuştur (21). İleri evre aterosklerotik lezyonlarda apoptoz yaygın olarak görülmektedir. Bir tavşan modelinde

yapılan çalışmada erken evre plaklarda stabil olan diğer plaklara göre Tc-99m anneksin V birikimi daha yüksek saptanmıştır. Tc-99m anneksin V, rüptür riski taşıyan ve muhtemelen anti-aterosklerotik tedaviye yanıt değerlendirilmesinde ateromun saptanmasında yararlı olabilir (22). Yine aterosklerotik plaklarda apoptozla ilişkili olarak matrixmetalloproteinaz (MMP) aktivasyonunun arttığı bilinmektedir. Tc-99m işaretli MMP 1 ve MMP 9 ile yapılan çalışmalar özellikle ileri evre plakların görüntülenmesinde erken evre plaklara göre oldukça iyi sonuçlar bildirmektedir (23,24).

PET ile Aterosklerozun Moleküler Görüntülemesi

Bilindiği üzere, erişkin hastalıklarının önde gelen nedeni olan aterosklerotik olaylar, miyokard infarktüsü ve inme, kardiyovasküler tedavilerdeki ilerlemelere rağmen, ölümlerin neredeyse yarısını oluşturmaya devam etmektedir.

Derlemenin bu kısmında, aterosklerozun bu yüksek riskli biyolojik özelliklerini belirlemek için pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi'sine (PET/BT) odaklanılmaktadır.

Günümüzde bilimsel çalışmalar, aterosklerozun kardiyovasküler hastalık olaylarına nasıl yol açtığı ve aterosklerotik hastalığın aterotrombotik olaylarla nasıl sonuçlandığına dair görüşümüzü; ilerleyen lümen daralması kavramından, biyolojik olarak aktif ateromun ani rüptürü ve trombozu kavramına dönüştürdü. Bu kavramsal değişim ile birlikte, aterosklerotik dokuyu görüntüleme yaklaşımı, lümen özelliğinin görüntülenmesinde aktif kalsifikasyon ve plak enflamasyonu gibi biyolojik süreçlerin görüntülenmesini hedeflemeye başladı.

Aterosklerozun Enflamatuvar Temeli: Aterosklerotik Plak Biyolojisi

Enflamasyon, aterosklerozda temel bir rol oynar, aterosklerotik plaklar biyolojik açıdan aktif dokulardır. Okside LDL partikülleri, lökosit adezyon moleküllerini ekspresye etmek için endotelial hücreleri uyarır. Bu adezyon molekülleri, sitokinleri salgılayan ve enflamatuvar kaskadı büyüten monositlerin ve T-lenfositlerin çoğalmasını indükler; oksLDL'yi fagosite eden ve daha sonra köpük hücrelerine dönüşen yerleşik monositler makrofajlara farklılaşır. Monositler bir dizi sitokin salabilir ve erken aterogenezisin bu aşamasında enflamasyonu daha fazla çoğaltabilirler. Bu süreç, plağın doğal seyri boyunca ve plağın boyutuyla orantılı olarak plak alanındaki monositlerin birikimi oranında

devam eder (25). Aterogenezde en fazla bulunan, monosit ve makrofajlar, T ve B hücreleri de dahil olmak üzere, hem doğrudan hem de kendi aralarında uyarıcı etkileşim yoluyla enflamasyona katkıda bulunurlar (26). Okside olmuş subendokardiyal LDL, makrofajlardan oluşan köpük hücrelerin gelişimi ve aterosklerozun enflamatuvar ortamına katkıda bulunur, makrofajlar ve diğer enflamatuvar hücreler tarafından reaktif oksijen türlerinin ve prostaglandinlerin üretimini uyarır (27). Enflamatuvar hücreler ve lipitler ateroskleroz içinde biriktikçe plak genişler. Makrofajlar ve düz kas hücreleri apoptosise uğrar ve onların atılan lipitleri, büyümekte olan lipit bakımından zengin nekrotik çekirdeğe eklenir. Neovaskülarizasyon hipoksi ile tetiklenir ve devam eden hastalık aktivitesinin ve yüksek riskli plağın göstergesi olarak düşünülür. Adventisyal vasavazorumdan köken alan bu yeni mikrodamarlar olgunlaşmamıştır ve sızıntı yaparak plak içi lokal kanamaya neden olurlar. Aktif kalsiyum birikimi, savunmasız plağın bir başka ortak özelliğidir. Sonuç olarak, lökositler tarafından aktifleştirilmiş matris metaloproteinazların üretilmesi plağın fibröz kapağının enzimatik bozulmasına yol açar.

Akut MI'nın yaygın bir nedeni olan aterosklerotik plağın akut rüptürü, akut koroner sendrom (AKS) olgularının %60-80'inde meydana gelir ve intraluminal trombüs ve ani kardiyak ölüm olgularının çoğunda görülür (28). Plak hassasiyeti ve rüptürü enflamasyonla güçlü bir ilişkiye sahiptir (29). Makrofajların yüksek konsantrasyonda bulunduğu hassas aterosklerotik plak da, matriksmetalloproteinazların serbest bırakılmasıyla fibröz plak çeperinin incelmeye katkıda bulunur; böylece parçalanma ihtimalini artırır (30). Tüm bu hasarlar aterotrombotik sonuçlara yol açan plak rüptürünü hızlandırabilir. Plak gelişimi ve parçalanmasında makrofajların kritik rolü, hassas plak komplikasyonları oluşmadan önce, hassas plağın erken tanınması amacıyla görüntüleme hedefi haline getirmiştir.

İşte tüm bu kaskada göre aterosklerotik plaklar, biyolojik aktivitenin görüntülenmesi için önemli bir yol oluşturur.

F-18 FDG-PET/BT ile Vasküler Enflamasyon Görüntüleme

İlk kez 1950'lerde PET, 1990'larda PET/BT ile siklotronda üretilen ve 109,77 dakikalık yarı ömre sahip F-18, tıbbi görüntüleme en yaygın kullanılan radyoizotop haline gelmiştir (31,32). Bu derlemede, en sık kullanılan iki F-18 etiketli izotop, 2-deoksi-2- (F-18) floro-D-glukoz (F-18 FDG) ve sodyum F-18-florid (F-18

NaF) üzerinde durulacaktır. F-18-FDG'nin onkolojide kullanımı, glukozu enerji kaynağı olarak kullanan tümör hücrelerinin metabolizma artışı ve glikolizisine dayanır. F-18 FDG PET, onkolojik görüntüleme için altın standart olmakla birlikte, hem benign koşullarda hem de enflamasyonda F-18 FDG'nin tutulumunun olduğu gösterilmiştir (33).

Hem makrofajların hem de köpük hücrelerinin, in vitro olarak bazı kanser hücreleri ile kıyaslanabilir düzeyde F-18 FDG tuttukları gösterilmiştir (34). Hipoksi, makrofaj infiltrasyonu ve enflamasyon ile ilişkili olan aterosklerotik ortamın önemli bir özelliğidir (35). Çalışmalar sistematik olarak, aterosklerozda F-18 FDG tutulumu ile makrofajların varlığı ve yoğunluğu arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir (36). İnsanlarda F-18 FDG PET vasküler görüntüleme ilk olarak 1999 yılında Takayasu arteriti'nde tanımlanmıştır (37). Bununla birlikte, daha sonra vaskülit olmasa bile vasküler tutulumunun olduğu vaka çalışmaları not edilmiştir (38). Onkolojik çalışmaların yapıldığı hastalarda F-18 FDG PET taramalarının retrospektif analizi, %50 damar duvarı tutulumunun olduğunu belirtmektedir (39). Birkaç olguda, damar boyunca non-uniform olan ve abdominal aortadan femoral artere uzanan bu tutulumun, BT görüntüleme de görülebilen yaygın aterosklerotik hastalığa karşılık geldiği kabul edilmiştir.

Rudd ve ark. 2002'de, semptomatik karotid arter hastalığı olan sekiz hastada yapılan F-18 FDG PET çalışmasında tüm hastalarda, F-18 FDG tutulumu göstermiştir (40). Endarterektomize arterlerin histolojik değerlendirmesi, F-18 FDG pozitif bölgelerdeki yoğun makrofaj infiltrasyonunu doğrulamıştır. Bilinen KAH'ı olan hastaların yüksek F-18 FDG karotid arter tutulumuna sahip olduğu ve artmış vücut kitle indeksi, 65 üzeri yaş, hipertansiyon ve sigara gibi bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinin vasküler F-18 FDG tutulumuna güçlü etkisi olabileceği gösterilmiştir (41). Retrospektif analizler, vasküler F-18 FDG tutulumu ile artmış kardiyovasküler olay riski arasında korelasyon olduğunu, semptomatik karotid arter hastalığı olan hastalardaki prospektif çalışmalar ise, yüksek F-18 FDG tutulum düzeylerinin hem semptomatik hem de asemptomatik karotid lezyonlarında erken inme rekürrensini öngördüğünü göstermiştir (42).

Koroner Aterosklerozda F-18 FDG Görüntüleme

F-18 FDG PET görüntülerinin retrospektif incelemelerinde, koroner arter tutulumu izlenmiştir. İlk prospektif çalışma ise 2009'da, koroner tutulum ile ilgili 10 AKS ve 15 stabil KAH hastasında lezyon/stent

alanlarını karşılaştırmıştır. Hedef-arka plan oranı (TBR) ile ölçülen AKS plaklarındaki tutulum, stabil KAH plaklarında daha yüksek iken, yakın ve uzak stent alanları arasında anlamlı bir fark bulunmamış, bu da F-18 FDG sinyalinin sadece anjiyoplasti sonrası değişikliklerle değil, akut plak özellikleri ile de ilişkili olduğunu düşündürmüştür (43). Çalışmalarda, F-18 FDG görüntülemenin, kısa tarama periyotları boyunca tekrarlanabilir olduğu görülmüş ve statin kullanan insanlarda küçük müdahalelerde seri görüntüleme aracı olarak kullanılmıştır (44). Üç ay boyunca yapılan bu longitudinal çalışmalar, F-18 FDG PET koroner görüntülemenin, anti-aterojenik müdahalelerin etkinliğini değerlendirme potansiyelini göstermiştir. Koroner aterosklerozun F-18 FDG ile görüntülemenin önemli sınırlaması, komşu miyokarda F-18 FDG tutulumunun yarattığı arka-plan gürültüsüdür. PET'in uzaysal çözünürlüğü, PET'in koroner arter ve miyokard arasında ayırım yapabilme yeteneğini önemli ölçüde etkilemektedir (45). Örneğin; taramadan önce düşük karbonhidrat-yüksek yağlı bir diyetle arka plan miyokardiyal tutulumunun azaltılması için hazırlık yapıldığı halde (46), hastalarda yorumlanamayan taramaların oranı oldukça yüksektir. Bu durum, klinik çalışmaların doğruluğunu ve tekrarlanabilirliğini önemli ölçüde sınırlandırmış ve aynı zamanda rutin klinik uygulamada daha geniş kullanımını da engellemiştir. Koroner aterosklerozun PET/BT ile belirlenmesinin değerlendirilmesinde dikkate alınması gereken bir diğer konu, bu görüntüleme modalitesinde hastanın radyasyon maruziyetidir. Günümüzde modern bir PET/BT ile kardiyak tarama, hastaları 8-11 mSv düzeyinde bir radyasyon dozuna maruz bırakmaktadır ki bu dozun çoğunluğu F18'den gelmektedir (47).

F-18 NaF

F-18 florür, 1960'lı yıllardan beri kemik taramasında sıklıkla kullanılan bir radyonükliddir (48). İskelet sisteminde F-18 NaF tutulumunun mekanizması olan hidroksiapatitin hidroksil iyonlarının florür ile değişimi daha önce tanımlanmıştır (49). Bir süre için, F-18 NaF yerine gama kameralar ile görüntülenebilen teknesyum bazlı radyonüklid bileşikler kullanılmıştır. Ancak, PET teknolojisinin gelişmesi ve onkolojik uygulamada yaygınlaşması, F-18 NaF'in yeniden popülerleşmesini sağlamıştır.

F-18 NaF, Vasküler Kalsifikasyon

Vasküler kalsifikasyon, aterosklerotik hastalığın önemli diğer bir özelliğidir ve ateroskleroz gelişiminde aktif bir süreç olarak bilinir, yaşla birlikte sıklığı artar

(50). Vasküler kalsifikasyonla ilişkili risk, kalsifikasyon boyutuna göre değişmektedir. Mikrokalsifikasyon (50 mL'den daha küçük kalsifikasyon tortuları) ağırlıklı olarak fibröz kılıfta meydana gelirken, makrokalsifikasyon plak stabilitesi sağlayarak mekanik plak stabilizasyonuna katkıda bulunabilir.

Konvansiyonel görüntüleme kullanılarak makrokalsifikasyon saptanabilirken, mikrokalsifikasyon saptanamaz.

Aterosklerozun enflamatuvar ortamında, düz kas hücreleri, adventisyel fibroblastlar, perisitler ve mezenkimal kök hücreleri gibi damar duvarındaki farklı hücrelerin osteojenik farklılaşması uyarılır. Aterosklerotik plak içerisindeki makrofajlar, sitokinler salgılayarak osteogenezi arttırmaktadır (51). Mikrokalsifikasyon kristallerinin varlığı, makrofajlarda pro-enflamatuvar bir yanıt uyandırarak pozitif bir geri bildirim döngüsüne katkıda bulunur ve bu da damar duvarındaki pro-kalsifik uyarıyı daha fazla yayar (52). Vasküler kalsifikasyon oluşumu ve ilerlemesi, damar duvarında hidroksiapatit kristalleri oluşması gibi özellikleriyle kemik oluşumuna çok benzer. Kemik oluşumu ile benzerlikleri göz önüne alındığında, vasküler kalsifikasyonun F-18 NaF ile moleküler görüntüleme için uygun bir hedef olabileceği düşünülmüştür.

NaF'in, onkoloji uygulamalarında görülenlere benzer bir şekilde aktif mikrokalsifikasyon bölgelerinde hidroksiapatit içine dahil edildiğine inanılmaktadır. Bu süreç muhtemelen enflamasyonla hızlandırılır ve plak makrofaj yükü hiperlipidemide aortun osteoblastik aktivitesi ile kuvvetli bir şekilde ilişkilidir. Birçok çalışma, NaF-PET/BT'nin mikrokalsifikasyonu saptamak için faydalı olduğunu göstermiştir. Bu tür çalışmalar, NaF'in aktif mikrokalsifikasyon alanlarına lokalize olduğunu göstermektedir. Klinik araştırmalar, hem koroner hem de karotid arterlerde asemptomatik ateroma kıyasla, semptomatik ve yüksek riskli ateromda NaF tutulumunun (doku-arka plan oranları ölçülerek) daha yüksek olduğunu göstermiştir. Retrospektif çalışmalarda, kemik metastazı saptanması amacıyla F-18 NaF PET görüntüleme yapılan hastalarda, vasküler F-18 NaF tutulumu gösterilmiştir. İlk kez kemik metastazı için taranan hastaların 2/3'ünde en sık vasküler F-18 NaF tutulumunun femoral arterler ve aortta olduğu tanımlanmıştır (53). Olguların %95'inde arteriyel duvar kalsifikasyonu BT ile de doğrulanmıştır. Benzer hasta popülasyonları ile ilgili diğer retrospektif çalışmalar, periferik damarlarda F-18 NaF tutulum insidansı ile kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ve Framingham kardiyovasküler risk skorları arasındaki ilişkiyi tanımlamaktadır (54).

Mikrokalsifikasyonu görüntüleyebilen tekniklerin geliştirilmesi, kardiyovasküler hastalık riski, prognoz ve yeni terapötik stratejilerin belirlenmesine rehberlik etmektedir. Dweck ve ark., NaF tutulumu ile daha yüksek vasküler F-18 NaF tutulumu olan hastalarda, koroner arter hastalığı ve daha yüksek Framingham risk skorları olduğunu göstermişlerdir (55). Bu sonuç NaF tutulumunun kardiyak olay riskini gösterebileceği umudunu vermiştir. Ancak F-18 NaF tutulumu ile hem Framingham risk skoru hem de koroner arter kalsifikasyonu arasında anlamlı korelasyon bulunuyor olsa da, koroner arter kalsiyum skoru 1000'in üzerinde olan hastaların %41'inde anlamlı bir radyofarmasötik tutulumu saptanmamıştır. Bunun nedeni hastalarda İVUS ile yapılan analizler, F-18 NaF tutulumu gösteren koroner plakların, pozitif remodeling, mikrokalsifikasyon ve nekrotik çekirdek gibi hassas plak karakteristiklerini içerebildiğini ortaya koymuştur (56). Bu sonuçlar, F-18 NaF tutulumunun arteriyel kalsifikasyon ile ilişkili olmadığını ve F-18 NaF'in koroner sinyalinin (HU) BT'de hafif, orta veya yoğun kalsifikasyon olarak sınıflandırılan koroner kalsiyum yoğunluğu ile ters orantılı olduğunu göstermiştir (57). Bununla birlikte, BT ve İVUS tabanlı çalışmalardan elde edilen son veriler, makro kalsifikasyonun aslında akut koroner olaylara karşı koruyucu olabileceğini göstermiştir (58). F-18 NaF PET, mikro kalsifikasyonun tanımlanmasında F-18 FDG taramadan veya BT koroner anjiyodan daha hassas ve doğrudur. Bu nedenle yüksek riskli hastalarda, hassas plağın erken saptanması faydalı olabilir.

Terapilerin İzlenmesinde FDG-PET/BT'nin Rolü

FDG-PET/BT ile arteriyel enflamasyon saptamanın tekrarlanabilir olduğu gösterilmiştir. Bunun sonucu olarak, aterosklerozu engellemek için yapılan müdahalelerin etkisini değerlendirmede yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Çok merkezli bir çalışma, yüksek doz ve düşük doz atorvastatin için kademeli bir anti-enflamatuvar etki göstermiştir (59). Bu PET/BT bulguları, statinlerin kardiyak olaylar üzerinde yararlı etkilerini gösteren klinik çalışmalar ile uyumludur. Buna göre, FDG-PET/BT denemeleri, yeni ilaç keşfi ve tedavi stratejileri için terapötik etkinliği ölçmek için potansiyele sahiptir.

Gelecekteki Hedefler

Aterosklerozun yüksek riskli biyolojik özelliklerini görüntülemek için birkaç yeni ajan değerlendirilmektedir. Ga-68 DOTATATE, aktifleştirilmiş makrofajlarda ve enflamasyon ve anjiyogenezden sorumlu endotelial hücrelerde aşırı eksprese edilen somatostatin reseptörü

2'yi hedefler. Bu yeni ajan miyokardiyum tarafından tutulmadığı için koroner aterosklerozda görüntülenmesinde FDG'ye göre avantajları vardır (60). C-11 PK11195 (hedeflenen TSPO reseptörü) ve F-18-FMCH (hedeflenen makrofaj hücre zarı) içeren makrofajları hedefleyen ajanların klinik öncesi çalışmalarda aktif enflamasyon alanlarını lokalize ettiği gösterilmiştir. Plak içindeki hipoksi yeni damar oluşumunu uyarır, LDL oksidasyonunu artırır ve makrofajlar da pro-enflamatuvar bir yanıtı destekler. Hipoksi, aterosklerotik bir diyetle beslenenlerde artan aortik uptake'i gösterdiği için hücrel hipoksiyi tanımlayan yeni bir ajan olan F-18-fluoromisonidazol (F-18-FMISO) kullanılarak da tanımlanabilir. Neo-anjiyogenez ayrıca, integrin avb3expression (örneğin; Ga-68 NOTA-RGD ve F-18 GalabTo-RGD) hedefleyen bir ajan kullanılarak tespit edilebilir (59). Yeni tedaviler geliştirilirken, risk sınıflandırması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olacaktır. Tedavi seçeneklerinin teorik olarak genişletilmesiyle, bireyin riskini, yeni tedavilerin maliyetini ve yan etkilerini daha iyi değerlendirmeye gerek duyulacaktır. Ek olarak, yeni tedavilerin doz rejimi, seri görüntülemelerde görülen değişiklikler saptanabilir.

Koroner aterosklerozda F-18 NaF tutulumunun biyolojik ve klinik önemini daha kapsamlı bir şekilde tanımlamak, yüksek rüptür ve trombotik komplikasyon riski olan hassas lezyonların tespitinde doğruluğunu ve tekrarlanabilirliğini onaylayabilmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu bağlamda, Newby ve ark. Haziran 2024'te tamamlanması planlanan "F-18 Fluoride ile Tekrarlayan Olayların Tahmini" adlı çalışmayı başlatmışlardır. Bu, 700 AKS'li hastada hem F-18 NaF PET hem de BT koroner anjiyografinin uygulanacağı kardiyak ölüm veya tekrarlayan MI ile ilgili çok merkezli gözlemsel bir çalışmadır (27). Ayrıca, plakların doğal seyrini ve anti-aterosklerotik tedavi cevabını değerlendirmede aterosklerotik lezyonların ardışık, noninvaziv takibinde hassas plağın noninvaziv görüntülenmesinde F-18 NaF bulguları, F-18 FDG'ye olan üstünlüğünü ortaya koymaktadır (60,61).

Sonuç

Koroner aterosklerozda, hassas plağın noninvaziv moleküler görüntülenmesi ümit vaat eden bir gelişme olarak görünmektedir. Özellikle; F-18 NaF PET'nin mikrokalsifikasyon görüntüleme özelliği, tanımladığımız diğer invaziv olmayan görüntüleme modalitelerini tamamlayıcı olarak koroner aterosklerozun biyolojisi ortaya koyabilmektedir. Rutin klinik uygulama için daha fazla araştırma yapılması gerekse de, ileride koroner

aterosklerozun görüntülemesinde önemli bir rol oynayacaktır.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Varghese JF, Patel R, Yadav UCS. Novel insights in the metabolic syndrome-induced oxidative stress and inflammation-mediated atherosclerosis. *Curr Cardiol Rev* 2018;14:4-14.
- Head T, Daunert S, Goldschmidt-Clermont PJ. The ageing risk and atherosclerosis: A fresh look at arterial homeostasis. *Front Genet* 2017;8:216.
- Porwal W, Khandewal S, Jain D, Gupta S. Histological classification of atherosclerosis and correlation with ischemic heart disease: A autopsy based study. *Ann Pathol Lab Med* 2016;13:100-104.
- Drakopoulou M, Toutouzas K, Michelongona, Tousoulis D. Statins and vulnerable plaque. *Curr Pharm Des* 2017.
- Allahverian S, Chaabane C, Boukais K, Francis GA, Bochaton-Piallat ML. Smooth muscle cell fate and plasticity in atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 2018;114:540-550.
- Pandey SS, Haskard DO, Khamis RY. Developing a strategy for interventional molecular imaging of oxidized low-density lipoprotein atherosclerosis. *Mol Imaging* 2017;16:1536012117723788.
- De Vos J, Mathijs I, Xavier C, et al. Specific targeting of atherosclerotic plaques in ApoE(-/-) mice using a new camelid sdAb binding the vulnerable plaque marker LOX-1. *Mol Imaging Biol* 2014;16:690-698.
- Bakogiannis C, Sachse M, Stamatielopoulos K, Stellos K. Platelet-derived chemokines in inflammation and atherosclerosis. *Cytokine* 2017;1043-4666.
- Nicol P, Xhepa E, Bozhko D, Joner M. Neoatherosclerosis: from basic principles to intravascular imaging. *Mineva Cardioangiol* 2017;66:292-300.
- Hoshino M, Kawai H, Sarai M, et al. Noninvasive assesment of stenotic severity and plaque characteristics by coronary CT angiography in patients scheduled for carotid artery revascularization. *J Atheroscler Thromb* 2018.
- Ehara S, Matsumoto K, Shimada K. The clinical value oh high-intensity signals on the coronary atherosclerotic plaque: noncontrast T1-weighted magnetic resonance imaging. *Int J Mol Sci* 2016:17
- Shibuya M, Fujii K, Hao H, et al. Ex vivo comparison of angioscopy and histopatology for the evaluation of coronary plaque characteristics. *Int J Cardiovasc Imaging* 2016;32:863-869.
- Tenekecioğlu E, Albuquerque FN, Sotomi Y, et al. Intracoronary optical coherence tomography: clinical and research applicatons and intravascular imaging software overview. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017;89:679-689.
- Iuliano L, Signore A, Vallabajosula S, et al. Preparation and biodistribution of 99m technetium labelled oxidized LDL in man. *Atherosclerosis* 1991;126:131-141.
- Bozoky Z, Balogh L, Mathe D, Fülöp L, Bertók L, Jánoki GA, et al. Preparation and investigation of 99m technetium-labeled low-density lipoproteins in rabbits with experimentally induced hypercholesterolemia. *Eur Biophys J* 2004;33:140-145.
- Tepe G, Duda SH, Meding J, et al. Tc-99m-labeled endothelin derivative for imaging of experimentally induced atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2001;157:383-392.
- Glaudemans AW, Slart RH, Bozzao A, et al. Molecular imaging in atherosclerosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:2381-2397.
- Bleeker-Rovers CP, Rennen HJ, Boerman OC, et al. 99m Tc- labeled interleukin 8 for the scintigraphic detection of infection and inflammation: first clinical evaluation. *J Nucl Med* 2007;48:337-343.
- Vogiatzi G, Oikionomou E, Siasos G, et al. Statins and inflammation in cardiovascular disease. *Curr Pharm Des* 2017.
- Manca G, Parenti G, Bellina R, et al. 111 In platelet scintigraphy for the noninvasive detection of carotid plaque thrombosis. *Stroke* 2001;32:719-727.
- Hu Y, Liu G, Zhang H, et al. A Comparison of 99m Tc duramycin and 99mTc-annexin V in SPECT/CT imaging atherosclerotic plaques. *Mol Imaging Biol* 2018;20:249-259.
- Zhao Y, Watanabe A, Zhao S, et al. Suppressive effects of irbesartan on inflammation and apoptosis in atherosclerotic plaques of apoE-/- mice: molecular imaging with 14C-FDG and 99mTc-annexin A5. *PLoS One* 2014;9:e89338.
- Haider N, Hartung D, Fujimoto S, et al. Dual molecular imaging for targeting metalloproteinase activity and apoptosis in atherosclerosis: molecular imaging facilitates understanding of pathogenesis. *J Nucl Cardiol* 2009;16:753-762.
- Wang Z, Deng G, Zhang Z, et al. Noninvasive detection of matrix metalloproteinase-9 in atherosclerotic lesions using technetium-99m-labeled single-photon emission computed tomography in vivo. *Nucl Med Commun* 2017;38:299-305.
- Swirski FK, Pittet MJ, Kircher MF, et al. Monocyte accumulation in mouse atherogenesis is progressive and proportional to extent of disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:10340-10345.
- Legein B, Temmerman L, Biessen EA, Lutgens E. Inflammation and immune system interactions in atherosclerosis. *Cell Mol Life Sci* 2013;70:3847-3869.
- Scherer DJ, Psaltis PJ. Future imaging of atherosclerosis: molecular imaging of coronary atherosclerosis with 18F positron emission tomography. *Cardiovasc Diagn Ther* 2016;6:354-367.

28. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1262-1275.
29. Muller JE, Abela GS, Nesto RW et, Tofler GH. Triggers, acute risk factors and vulnerable plaques: the lexicon of a new frontier. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:809-813.
30. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Ktz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993;69:377-381.
31. Basu S, Hess S, Nielsen Braad PE, Olsen BB, Inglev S, Højlund-Carlsen PF. The Basic Principles of FDG-PET/CT Imaging. *PET Clin* 2014;9:355-370.
32. Townsend DW. Combined positron emission tomography-computed tomography: the historical perspective. *Semin Ultrasound CT MR* 2008;29:232-235.
33. Strauss LG. Fluorine-18 deoxyglucose and false-positive results: a major problem in the diagnostics of oncological patients. *Eur J Nucl Med* 1996;23:1409-1415.
34. Kubota R, Yamada S, Kubota K, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T, et al. Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. *J Nucl Med* 1992;33:1972-1980.
35. Sluimer JC, Gasc JM, van Wanroij JL, et al. Hypoxia, hypoxia-inducible transcription factor, and macrophages in human atherosclerotic plaques are correlated with intraplaque angiogenesis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1258-1265.
36. Silvola JM, Saraste A, Laitinen I, et al. Effects of age, diet, and type 2 diabetes on the development and FDG uptake of atherosclerotic plaques. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:1294-1301.
37. Hara M, Goodman PC, Leder RA. FDG-PET finding in early-phase Takayasu arteritis. *J Comput Assist Tomogr* 1999;23:16-18.
38. Mochizuki Y, Fujii H, Yasuda S, et al. FDG accumulation in aortic walls. *Clin Nucl Med* 2001;26:68-69.
39. Yun M, Yeh D, Araujo LI, Jang S, Newberg A, Alavi A. F-18 FDG uptake in the large arteries: a new observation. *Clin Nucl Med* 2001;26:314-319.
40. Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD, et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation* 2002;105:2708-2711.
41. Bucerius J, Duivenvoorden R, Mani V, et al. Prevalence and risk factors of carotid vessel wall inflammation in coronary artery disease patients: FDG-PET and CT imaging study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:1195-1205.
42. Marnane M, Merwick A, Sheehan OC, et al. Carotid plaque inflammation on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts early stroke recurrence. *Ann Neurol* 2012;71:709-718.
43. 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.
44. Wu YW, Kao HL, Huang CL, et al. The effects of 3-month atorvastatin therapy on arterial inflammation, calcification, abdominal adipose tissue and circulating biomarkers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:399-407.
45. Moses WW. Fundamental Limits of Spatial Resolution in PET. *Nucl Instrum Methods Phys Res A* 2011;648(Suppl 1):236-240.
46. Demeure F, Hanin FX, Bol A, et al. A randomized trial on the optimization of 18F-FDG myocardial uptake suppression: implications for vulnerable coronary plaque imaging. *J Nucl Med* 2014;55:1629-1635.
47. Leide-Svegborn S. Radiation exposure of patients and personnel from a PET/CT procedure with 18F-FDG. *Radiat Prot Dosimetry* 2010;139:208-213.
48. Blau M, Nagler W, Bender MA. Fluorine-18: a new isotope for bone scanning. *J Nucl Med* 1962;3:332-334.
49. Blake GM, Park-Holohan SJ, Cook G, Fogelman I. Quantitative studies of bone with the use of 18F-fluoride and 99mTc-methylene diphosphonate. *Semin Nucl Med* 2001;31:28-49.
50. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation* 1995;92:2157-2162.
51. Demer LL, Tintut Y. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease. *Circulation* 2008;117:2938-2948.
52. Nadra I, Mason JC, Philippidis P, et al. Proinflammatory activation of macrophages by basic calcium phosphate crystals via protein kinase C and MAP kinase pathways: a vicious cycle of inflammation and arterial calcification? *Circ Res* 2005;96:1248-1256.
53. Derlin T, Richter U, Bannas P, et al. Feasibility of 18F-sodium fluoride PET/CT for imaging of atherosclerotic plaque. *J Nucl Med* 2010;51:862-865.
54. Derlin T, Wisotzki C, Richter U, et al. In vivo imaging of mineral deposition in carotid plaque using 18F-sodium fluoride PET/CT: correlation with atherogenic risk factors. *J Nucl Med* 2011;52:362-368.
55. Dweck MR, Jenkins WS, Vesey AT, et al. 18F-sodium fluoride uptake is a marker of active calcification and disease progression in patients with aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:371-378.
56. García-García HM, Mintz GS, Lerman A, et al. Tissue characterisation using intravascular radiofrequency data analysis: recommendations for acquisition, analysis, interpretation and reporting. *EuroIntervention* 2009;5:177-189.
57. Fiz F, Morbelli S, Piccardo A, et al. 18F-NaF Uptake by Atherosclerotic Plaque on PET/CT Imaging: Inverse Correlation Between Calcification Density and Mineral Metabolic Activity. *J Nucl Med* 2015;56:1019-1023.

58. Puri R, Nicholls SJ, Shao M, et al. Impact of statins on serial coronary calcification during atheroma progression and regression. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1273-1282.
59. Tawakol A, Fayad ZA, Mogg R, et al. Intensification of Statin Therapy Results in a Rapid Reduction in Atherosclerotic Inflammation: Results of a Multicenter Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography/ Computed Tomography Feasibility Study. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:909-917.
60. Vesey AT, Jenkins WS, Irkle A. et al. 18F-Fluoride and 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography After Transient Ischemic Attack or Minor Ischemic Stroke: Case-Control Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10:e004976.
61. Hammad B, Evans NR, Rudd JHF, Tawakol A. Molecular imaging of atherosclerosis with integrated PET imaging. *J Nucl Cardiol* 2017;24:938-943.