

Classification of noncalcified coronary atherosclerotic plaque components on CT coronary angiography: impact of vascular attenuation and density thresholds

Classificazione delle componenti aterosclerotiche non calcifiche delle placche coronariche mediante angiografia coronarica TC: impatto dell'attenuazione vascolare e delle soglie di densità

E. Maffei¹ • K. Nieman² • C. Martini^{1,2} • O. Catalano³ • S. Seitun¹ • T. Arcadi¹ • R. Malagò⁴
A. Rossi² • A. Clemente⁵ • N.R. Mollet² • F. Cademartiri^{1,2}

¹Cardiovascular Imaging, Giovanni XXIII Clinic, Monastier (TV), Italy

²Department of Radiology and Cardiology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

³SDN Foundation – IRCCS, Naples, Italy

⁴Department of Radiology, University of Verona, Verona, Italy

⁵Department of Radiology, University of Ferrara, Ferrara, Italy

Correspondence to: F. Cademartiri, Cardiovascular Imaging, Giovanni XXIII Clinic, Via Giovanni XXIII 7, 31050 Monastier (TV), Italy, Tel.: +39-0422-8961, Fax: +39-0422-898051, e-mail: filippocademartiri@gmail.com

Received: 9 November 2010 / Accepted: 14 April 2011

© Springer-Verlag 2011

Abstract

Purpose. The authors assessed the effect of vascular attenuation and density thresholds on the classification of noncalcified plaque by computed tomography coronary angiography (CTCA).

Materials and methods. Thirty patients (men 25; age 59±8 years) with stable angina underwent arterial and delayed CTCA. At sites of atherosclerotic plaque, attenuation values (HU) were measured within the coronary lumen, noncalcified and calcified plaque material and the surrounding epicardial fat. Based on the measured CT attenuation values, coronary plaques were classified as lipid rich (attenuation value below the threshold) or fibrous (attenuation value above the threshold) using 30-HU, 50-HU and 70-HU density thresholds.

Results. One hundred and sixty-seven plaques (117 mixed and 50 noncalcified) were detected and assessed. The attenuation values of mixed plaques were higher than those of exclusively noncalcified plaques in both the arterial (148.3±73.1 HU vs. 106.2±57.9 HU) and delayed (111.4±50.5 HU vs. 64.4±43.4 HU) phases ($p<0.01$). Using a 50-HU threshold, 12 (7.2%) plaques would be classified as lipid rich on arterial scan compared with 28 (17%) on the delayed-phase scan. Reclassification of these 16 (9.6%) plaques from fibrous to lipid rich involved 4/30 (13%) patients.

Riassunto

Obiettivo. Scopo del presente lavoro è valutare l'effetto dell'attenuazione vascolare e delle soglie di densità sulla classificazione delle placche aterosclerotiche coronariche non calcifiche mediante angiografia coronarica con tomografia computerizzata (CTCA).

Materiali e metodi. Trenta pazienti (maschi 25; età 59±8 anni) con angina stabile sono stati sottoposti a CTCA in fase arteriosa e tardiva. Nei segmenti con aterosclerosi coronarica, è stata misurata l'attenuazione (HU) del lume coronarico, delle componenti calcifica e non calcifica delle placche aterosclerotiche e del tessuto adiposo epicardico adiacente. Sulla base delle attenuazioni misurate, le placche sono state classificate come lipidiche (valori di attenuazione al di sotto della soglia) o fibrose (valori di attenuazione al di sopra della soglia) utilizzando 30 HU, 50 HU e 70 HU come soglie di densità.

Risultati. Sono state rilevate e valutate 167 placche (117 miste e 50 non calcifiche). I valori di attenuazione della placche miste è risultato maggiore di quello delle placche esclusivamente non calcifiche, sia in fase arteriosa (148,3±73,1 HU vs. 106,2±57,9 HU) che in fase tardiva (111,4±50,5 HU vs. 64,4±43,4 HU; $p<0,01$). Utilizzando una soglia di 50 HU, 12 (7,2%) placche sarebbero state classificate come lipidiche nella fase arteriosa, contro 28 (17%) nella fase tardiva. La riclassificazione di queste 16

Conclusions. Classification of coronary plaques as lipid rich or fibrous based on absolute CT attenuation values is significantly affected by vascular attenuation and density thresholds used for the definition.

Keywords Computed tomography coronary angiography · Plaque classification · Plaque characterisation · Plaque attenuation · Intravascular attenuation

(9,6%) placche da fibrose a lipidiche è avvenuta in 4/30 (13%) pazienti.

Conclusioni. La classificazione delle placche coronariche come lipidiche o fibrose sulla base dei valori assoluti di attenuazione è significativamente influenzata dall'attenuazione vascolare e dalle soglie di densità utilizzate per la definizione.

Parole chiave Angiografia coronarica con tomografia computerizzata · Classificazione delle placche · Caratterizzazione delle placche · Attenuazione delle placche

Introduction

Identification of rupture-prone atherosclerotic plaque to prevent adverse cardiovascular events is the topic of ongoing research [1–3]. Computed tomography coronary angiography (CTCA) is a noninvasive imaging modality with the potential ability to detect and characterise atherosclerotic plaques [4–9]. Several studies have demonstrated an association between plaque CT attenuation (measured in Hounsfield units, HU) and the histopathological composition or their appearance on intravascular imaging techniques [4–10] and have suggested that CTCA may allow differentiation of potentially vulnerable lipid rich and fibrous plaques, which are assumed to be more stable. However, intracoronary contrast enhancement has been shown to affect measured attenuation of plaque material [11–13], which could have implications for the use of absolute attenuation values to differentiate lipid and fibrous coronary plaque. Both vascular attenuation and density thresholds applied for lipid rich vs. fibrous coronary plaque definition are under evaluation, and there is no standardised approach in the scientific community.

The aim of the study was to investigate in vivo the effect of vascular attenuation and density thresholds on attenuation values of noncalcified coronary plaque components and their impact on plaque classification as lipid rich vs. fibrous.

Materials and methods

Study population

We prospectively enrolled 30 patients [25 men, mean age 59 ± 8 ; mean body mass index (BMI) 27 ± 4] with stable angina pectoris in a crossover study. Only patients with stable angina, in sinus rhythm with a heart rate < 65 bpm (spontaneous or beta-blocker induced), who had never

Introduzione

L'identificazione della placca aterosclerotica vulnerabile per la prevenzione di eventi cardiovascolari avversi è uno dei principali campi di ricerca [1–3]. L'angiografia coronarica mediante tomografia computerizzata (CTCA) rappresenta una metodica di imaging non-invasivo potenzialmente adatta alla visualizzazione e caratterizzazione della placca aterosclerotica [4–9]. Molti studi hanno dimostrato come vi sia una associazione tra i valori di attenuazione della tomografia computerizzata (TC) della placca (misurati in unità Hounsfield, HU) e la composizione istopatologica o le sue caratteristiche identificate utilizzando metodiche di indagine endo-vascolari [4–10], e suggeriscono che la CTCA possa essere in grado di differenziare le placche vulnerabili lipidiche da quelle fibrose, riconosciute come più stabili. Tuttavia, è stato dimostrato come il grado di opacizzazione vascolare influenzi il valore di attenuazione del materiale della placca [11–13]. Questa osservazione limiterebbe l'utilizzo dei valori assoluti di attenuazione per la classificazione della placca aterosclerotica coronarica come lipidica piuttosto che fibrotica. Sia i valori di attenuazione vascolare che le soglie di densità di riferimento per la definizione della placca lipidica piuttosto che fibrotica sono oggetto di valutazione e non esiste un approccio standardizzato nella comunità scientifica.

Lo scopo di questo studio è di valutare l'effetto dell'attenuazione vascolare e delle soglie di densità sui valori di attenuazione della componente di placca coronarica non calcifica e, quindi, l'impatto sulla classificazione della placca lipidica piuttosto che fibrotica.

Materiali e metodi

Popolazione

Trenta pazienti (maschi 25; età 59 ± 8 anni; indice di massa corporea [BMI] medio 27 ± 4) con angina stabile sono stati

undergone percutaneous coronary intervention or bypass surgery and who were able to hold their breath for 12 s were included. Our Institutional Review Board approved the study protocol, and all patients gave written informed consent.

Scan protocol and image reconstruction

All scans were performed with on a 64-slice CT scanner (Sensation 64 Cardiac, Siemens, Forchheim, Germany). Scan parameters were 32×2×0.6-mm detector collimation, rotation time 330 ms, table feed 2.84 mm/rotation, pitch 0.2, effective temporal resolution 165 ms, tube voltage 120 kV, effective mAs 700–900. Prospectively electrocardiographically (ECG)-triggered X ray tube-current modulation was applied in all patients [14]. A 100-ml bolus of contrast material (Iomeprol 400 mg/ml; Iomeron, Bracco, Italy) was injected through an antecubital vein at 4–6 ml/s. For the first (standard arterial phase) scan, a bolus-tracking technique with saline chaser was used to synchronise the arrival of contrast in the coronary arteries with scan initiation [15]. Immediately after the first scan and repositioning of the table, a second scan (delayed phase) was performed using the same scan parameters except for a shorter longitudinal range (40 mm vs. 120–140 mm) to include only the proximal coronary artery segments and reduce patient radiation dose. The estimated radiation exposure for the first scan was $5.9\pm 3.4/8.2\pm 4.5$ mSv (male/female). X ray dose for the second scan was estimated at 3.0/3.9 mSv for male/female patients, respectively. Reconstruction parameters for the ECG-gated images were field of view 100 mm, effective slice thickness 0.6 mm and slice increment 0.3 mm. Convolution kernel filtering was the same for the two scans: medium–smooth (B30f). Data sets were reconstructed at several time points within mid- to end-diastolic interval (–450 ms/–300 ms) to obtain optimal diagnostic image quality.

Data collection

All measurements were performed by two experienced observers (5 years' experience in CTCA) in a joint reading. Considering the proximal and middle coronary segments (i.e. segments 1, 2, 5, 6, 7, 11, 12, 16 according to the American Heart Association classification [16]), each data set was evaluated for the presence of coronary atherosclerotic plaques defined as thickening of the coronary wall clearly distinguishable from the surrounding hypoattenuating epicardial fat as well as from the coronary lumen. The early and delayed data sets were visualised and evaluated in parallel using standard window settings (width 700 HU; level 140 HU). For each detected plaque, four regions of interest (ROIs) were manually placed in: (1) the coronary

prospettivamente arruolati nello studio. Solo i pazienti con ritmo sinusale (spontaneo o indotto mediante somministrazione di beta-bloccanti), mai sottoposti ad angioplastica percutanea o ad intervento chirurgico per il posizionamento di by-pass e capaci di trattenere il respiro per almeno 12 s, sono stati inclusi nello studio. Il comitato etico ha approvato il protocollo di studio e tutti i pazienti hanno fornito un consenso informato.

Protocollo di scansione e di ricostruzione delle immagini

Per lo studio mediante TC è stato utilizzato uno scanner a 64 strati (Somatom, Siemens, Forchheim, Germania). I parametri di scansione utilizzati sono stati: numero di strati per rotazione 32×2×0,6 mm, tempo di rotazione del gantry 330 ms, table feed 2,84 mm/rotazione, pitch 0,2, risoluzione temporale 165 ms, voltaggio del tubo radiogeno 120 kV, potenza del tubo radiogeno 700–900 mAs [14]. Sono stati somministrati 100 ml di mezzo di contrasto iodato (Iomeprol 400, Iomeron, Bracco, Italia) alla velocità di 4–6 ml/s. Per la prima scansione (fase arteriosa standard) è stata utilizzata una tecnica di bolus-tracking con chaser di soluzione salina al fine di sincronizzare l'arrivo del contrasto nelle arterie coronarie con l'inizio della scansione [15]. Di seguito alla prima scansione e dopo il riposizionamento del tavolo, è stata effettuata una seconda scansione (fase tardiva) utilizzando gli stessi parametri di scansione fatta eccezione per un range di scansione longitudinale più corto (40 mm vs. 120–140 mm) che includesse solo i tratti prossimali delle arterie coronarie e consentisse una riduzione della dose di radiazioni al paziente. La dose di radiazioni stimata per la prima scansione è stata $5,9\pm 3,4/8,2\pm 4,5$ mSv (maschi/femmine). La dose di radiazioni stimata per la seconda scansione è stata 3,0/3,9 mSv (maschi/femmine). I parametri di ricostruzione per le immagini sincronizzate con l'elettrocardiogramma erano: campo di vista 100 mm, spessore effettivo dello strato 0,6 mm, incremento di ricostruzione 0,3 mm. Il filtro/kernel di convoluzione è stato il medesimo per due scansioni: medium-smooth (B30f). I dataset sono stati ricostruiti in diverse fasi del ciclo cardiaco nella fase meso-/tele-diastolica (450 ms/-300 ms) per ottenere la migliore qualità di immagine.

Analisi dei dati

Tutte le immagini sono state analizzate da due osservatori in consenso con 5 anni di esperienza nel settore. Dopo aver identificato i segmenti coronarici prossimali e intermedi (vale a dire i segmenti 1, 2, 5, 6, 7, 11, 12, 16 in accordo con classificazione fornita dall'American Heart Association Classification [16]), l'operatore ha identificato la presenza di placca coronarica aterosclerotica, definita come ispessimento della parete coronarica ben distinguibile dal

lumen, (2) the noncalcified plaque component, (3) the calcified plaque component if present, and (4) the surrounding epicardial fat. As the luminal borders are easier to identify, ROIs were initially placed in the arterial-phase data set, followed by the delayed data set. ROI was maximised to avoid noise effects but carefully restricted to the respective structure. Mean [\pm standard deviation (SD)] attenuation in each ROI was determined.

Statistical analysis

Attenuation values are presented as means and SD. Statistical evaluation was performed with SPSS 10.1 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Attenuation measurements in each structure were compared with the t test, analysis of variance (ANOVA) and chi square and Fischer's exact tests, as appropriate. Correlation was calculated with Pearson's and Bland–Altman tests. To account for the impact of neighbouring calcifications, we performed a subanalysis for mixed and noncalcified plaques.

Each measured plaque (both for mixed and noncalcified plaques) was classified as fibrous when attenuation was ≥ 30 HU and lipid rich when attenuation was < 29 HU (threshold=30 HU). The same reclassification was performed using 50 HU and 70 HU thresholds. Classification was performed for the arterial- and delayed-phase scans. For all tested comparisons, $p < 0.05$ was considered significant. Intra- and interobserver variability was assessed by calculating the coefficient of variability (equal to the SD of the difference between two measurements over the mean of the two measurements, expressed as percentage).

Results

Both scans were completed successfully and without complications in all patients. Mean interval between contrast injection and arterial scan was 18.5 ± 3.1 s, and until the delayed scan, it was 48.1 ± 5.5 s. Mean heart rate during the arterial scan was 53.3 ± 6.1 s and during the delayed scan 56.2 ± 7.2 s ($p < 0.01$). Average scan time was 10.1 ± 1.0 s for the arterial phase and 4.7 ± 1.0 s for the delayed phase. Significant coronary disease ($\geq 50\%$ lumen reduction) as detected by CTCA was present in 23 patients (76.7%).

Global attenuation values

A total of 167 plaques (5.6 plaques/patient; 1.4 plaques/vessel), of which 50 were noncalcified and 117 were mixed composition, were detected and evaluated (on both scans) with the following coronary distribution [16]: segment 1=24 (14%), segment 2=22 (13%), segment 5=16 (10%), segment 6=30 (18%), segment 7=30 (18%), segment 11=21

grasso epicardio ipointenso circostante e dal lume vasale coronarico. I data-set angiografici e tardivi sono stati visualizzati e valutati in parallelo mediante le modalità di visualizzazione convenzionali utilizzate dall'operatore (window width 700 HU; window level 140 HU). Per ogni placca visualizzata, sono state manualmente posizionate quattro regioni di interesse (ROI) nel: 1) lume vasale coronarico; 2) componente di placca non-calcifica; 3) componente di placca calcifica; 4) grasso epicardico circostante. Essendo più agevole l'identificazione dei margini nella fase arteriosa, quest'ultima è stata utilizzata per prima per il posizionamento delle ROI; quindi sono state posizionate le ROI nella fase tardiva. La dimensione delle ROI è stata scelta compatibilmente alla struttura valutata, per evitare effetti da volume parziale. Per ogni ROI, è stata misurata l'attenuazione media (\pm deviazione standard).

Analisi statistica

I valori di attenuazione sono stati presentati come media \pm deviazione standard (DS). Le analisi statistiche sono state eseguite con un software dedicato (Statistical Package for the Social Sciences, versione 10.1, SPSS Inc., Chicago, Illinois). Il confronto tra i valori di attenuazione è stato eseguito mediante test t di Student, analisi della varianza (ANOVA), Chi-quadro e test Fisher, quando appropriati. Le correlazioni sono state valutate mediante r di Pearson e il test di Bland-Altman. Per tenere conto dell'impatto delle calcificazioni coronariche, abbiamo effettuato una sottoanalisi per le placche miste e per quelle non calcifiche.

Ogni placca (mista o non-calcifica) è stata classificata come fibrotica se il valore di attenuazione era ≥ 30 UH, lipidica se < 29 UH (soglia=30 UH). La medesima classificazione è stata ripetuta utilizzando come valori soglia 50 UH e 70 UH, per la placca fibrotica e lipidica, rispettivamente. La classificazione è stata eseguita per la scansione angiografica e tardiva. Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo. La variabilità intra- e inter-osservatore è stata calcolata mediante il coefficiente di variabilità.

Risultati

Entrambe le scansioni sono state completate con successo in tutti i pazienti, senza complicazioni. L'intervallo medio tra la somministrazione del mezzo di contrasto e la fase arteriosa è stato di $18,5 \pm 3,1$ s, quello con la fase tardiva è stato di $48,1 \pm 5,5$ s. La frequenza cardiaca ottenuta è stata $53,3 \pm 6,1$ s e $56,2 \pm 7,2$ s, in fase arteriosa e tardiva, rispettivamente ($p < 0,01$). Il tempo di scansione è stato $10,1 \pm 1,0$ s e $4,7 \pm 1,0$ s in fase arteriosa e tardiva, rispettivamente. La prevalenza di malattia coronaria significativa (stenosi $\geq 50\%$) è risultata pari al 76,7% (23 pazienti).

Table 1 Measured computed tomography (CT) attenuation values (Hounsfield units) on arterial and delayed-phase CT scans. Averaged CT attenuation values (standard deviation) in HU sampled in the coronary lumen, noncalcified and calcified plaque material and surrounding epicardial tissues, stratified for plaques of mixed composition and exclusively noncalcified plaques

Structure	Arterial-phase scan			Delayed-phase scan		
	All plaque (n=167)	Mixed plaque (n=116)	Exclusive noncalcified plaque (n=49)	All plaque (n=167)	Mixed plaque (n=116)	Exclusive noncalcified plaque (n=49)
Lumen	321.3±68.2*	327.4±71.3*	307.0±58.6*	168.2±48.6*	178.0±39.4*	145.4±59.7*
Noncalcified material	135.7±71.4*°	148.3±73.1*°	106.2±57.9*°	97.3±53.0*°	111.4±50.5*	64.4±43.4*°
Calcified plaque material	564±207	564±207	N/A	559±233	559±233	N/A
Surrounding epicardial tissue	-91.0±24.0	-90.2±23.5	-92.9±25.4	-99.9±31.0	-99.3±33.6	-101.4±24.3

* $p < 0.05$ in columns; ° $p < 0.05$ in rows**Tabella 1** Valori di attenuazione misurati (HU) sulle immagini TC acquisite in fase arteriosa e tardiva. La media dei valori di attenuazione TC±DS in HU misurata a livello del lume coronarico, della componente di placca calcifica e non calcifica e nel tessuto epicardio circostante, stratificata per placca di composizione mista e per placca esclusivamente non calcifica

Strutture	Scansione arteriosa			Scansione tardiva		
	Placche totali (n=167)	Placca mista (n=116)	Placca esclusivamente non calcifica (n=49)	Placche totali (n=167)	Placca mista (n=116)	Placca esclusivamente non calcifica (n=49)
Lume	321,3±68,2*	327,4±71,3*	307,0±58,6*	168,2±48,6*	178,0±39,4*	145,4±59,7*
Componente non calcifica	135,7±71,4*°	148,3±73,1*°	106,2±57,9*°	97,3±53,0*°	111,4±50,5*	64,4±43,4*°
Componente calcifica	564±207	564±207	N/A	559±233	559±233	N/A
Tessuto epicardico circostante	-91,0±24,0	-90,2±23,5	-92,9±25,4	-99,9±31,0	-99,3±33,6	-101,4±24,3

* $p < 0,05$ in colonna; ° $p < 0,05$ in riga
N/A, non applicabile

(12%), segment 12=24 (14%). Mean attenuation values within plaque, coronary lumen and pericardial fat measured at the level of each detected plaque in both scans are shown in Table 1 and Figs. 1 and 2. Mean lumen attenuation was significantly higher than that of noncalcified plaques ($p < 0.001$), and calcified plaque attenuation was not significantly higher ($p > 0.05$). Higher noncalcified plaque attenuation was associated with higher luminal contrast attenuation [$r = 0.41$; 95% confidence interval (CI) 0.321–0.499; $p < 0.01$: pooled data from all plaques in arterial and delayed phases].

Attenuation for mixed vs. noncalcified plaques

Proximally to calcium deposits (mixed plaques), noncalcified plaques showed a significantly higher attenuation in both the arterial and delayed phases compared with exclusively noncalcified plaques ($p < 0.01$). Moreover, noncalcified plaque material showed significantly higher attenuation values on early-phase scans compared with delayed-phase scan in both mixed plaque: 148.3±73.1 HU vs. 111.4±50.5 HU ($p < 0.01$) and exclusively noncalcified plaque: 106.2±57.9 HU vs. 64.4±43.4 HU ($p < 0.01$). Corre-

Valori globali di attenuazione

Sono stati inclusi dallo studio 167 placche (5,6 placche/paziente; 1,4 placche/vaso). Di queste, 50 erano non calcifiche e 117 di composizione mista. La valutazione di placca è stata eseguita su entrambe le scansioni mostrando la seguente distribuzione coronarica: segmento 1=24 (14%), segmento 2=22 (13%), segmento 5=16 (10%), segmento 6=30 (18%), segmento 7=30 (18%), segmento 11=21 (12%), segmento 12=24 (14%). Per ogni placca e per entrambe le scansioni, il valore di attenuazione è stato misurato all'interno dell'area della placca, del lume vasale e del grasso pericardico (Tabella 1, Figg. 1 e 2). Dal confronto dei dati, il lume vasale ha mostrato valori di attenuazione TC significativamente più elevati se confrontati a quelli delle placche non calcifiche ($p < 0,001$), eccetto che per quelle calcifiche ($p > 0,05$). Inoltre, è stata trovata una buona correlazione tra l'elevata opacizzazione del lume vasale in fase arteriosa e l'elevato valore di attenuazione della placca non calcifica ($r = 0,41$ [95% intervallo di confidenza, CI, 0,321–0,499]; $p < 0,01$: dati aggregati di tutte le placche nella fase arteriosa e tardiva).

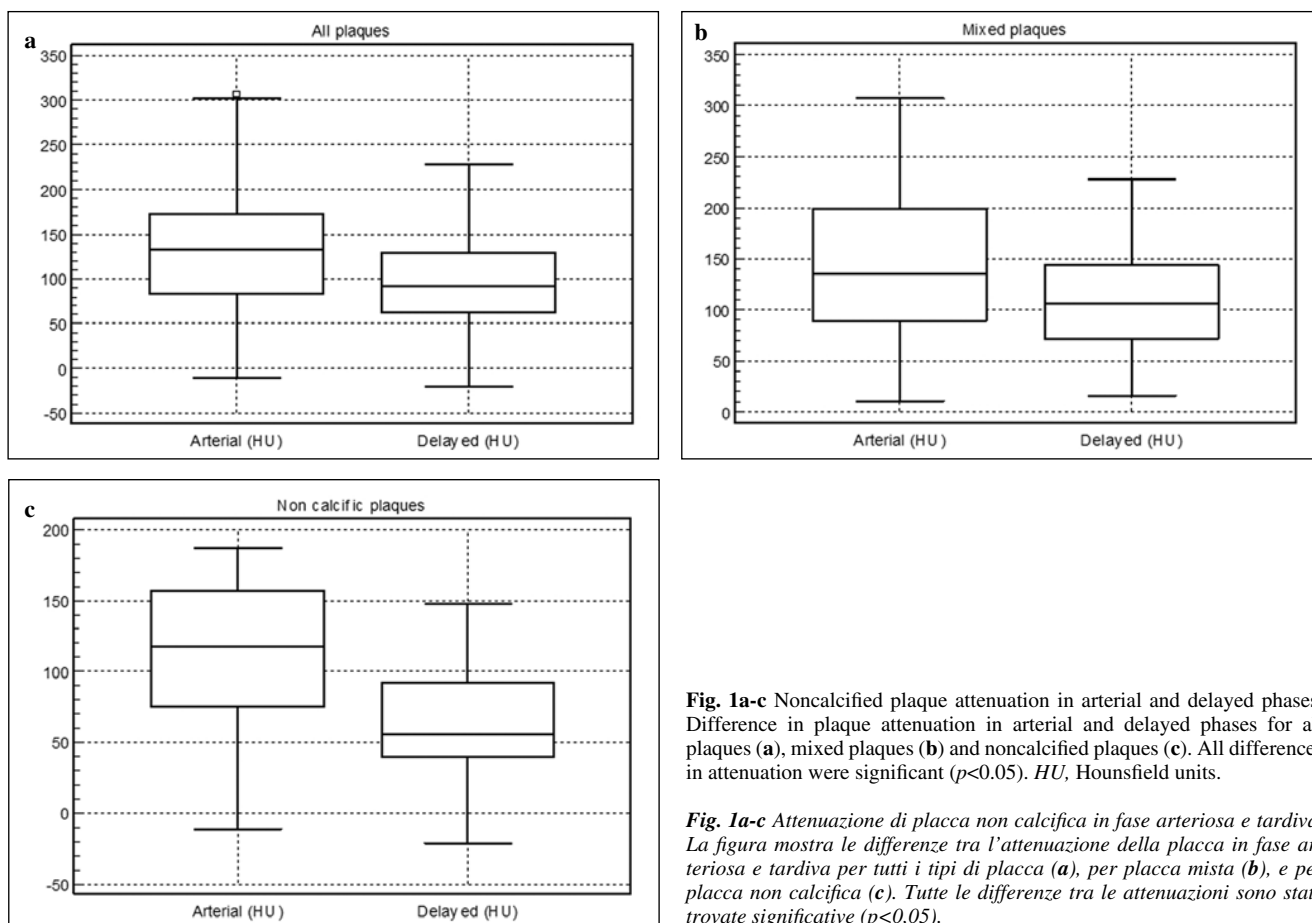


Fig. 1a-c Noncalcified plaque attenuation in arterial and delayed phases. Difference in plaque attenuation in arterial and delayed phases for all plaques (a), mixed plaques (b) and noncalcified plaques (c). All differences in attenuation were significant ($p < 0.05$). HU, Hounsfield units.

Fig. 1a-c Attenuazione di placca non calcifica in fase arteriosa e tardiva. La figura mostra le differenze tra l'attenuazione della placca in fase arteriosa e tardiva per tutti i tipi di placca (a), per placca mista (b), e per placca non calcifica (c). Tutte le differenze tra le attenuazioni sono state trovate significative ($p < 0,05$).

lation between lumen and noncalcified plaque attenuation was low for mixed plaques both on arterial ($r=0.19$) and delayed ($r=0.20$) scans. Instead, for noncalcified plaques, there was a very high correlation between lumen and plaque attenuation on arterial-phase ($r=0.80$) but not delayed-phase ($r=0.03$) images.

Plaque characterisation based on plaque attenuation values

Using a threshold of 30 HU to differentiate lipid rich and fibrous plaque, 11 (6.6%) plaques were classified as lipid rich on arterial-phase compared with 12 (7.2%) on delayed-phase ($p > 0.05$) scans (Table 2, Fig. 2). Using a 50-HU threshold, 12 (7.2%) plaques were classified as lipid rich on arterial phase compared with 28 (17%) on delayed phase ($p < 0.05$) scans. A 70-HU threshold would classify 30 (18%) plaques as lipid rich on arterial-phase compared with 53 (32%) on delayed-phase ($p < 0.05$) scans.

Reproducibility

Intraobserver variability for plaque attenuation measurements was 8.2%, whereas interobserver variability for plaque attenuation measurements was 12.3%.

Valori di attenuazione per la placche miste rispetto a quelle non calcifiche

Le componenti di placca non calcifica adiacenti ai depositi di calcio (placche miste) hanno mostrato una attenuazione significativamente più elevata sia nella fase arteriosa che in quella tardiva rispetto alle placche esclusivamente non calcifiche ($p < 0,01$). Inoltre, le componenti non calcifiche hanno mostrato una attenuazione significativamente più elevata nella fase arteriosa rispetto a quella tardiva sia per la placche miste ($148,3 \pm 73,1$ HU vs. $111,4 \pm 50,5$ HU; $p < 0,01$), che in quelle esclusivamente non calcifiche ($106,2 \pm 57,9$ HU vs. $64,4 \pm 43,4$ HU; $p < 0,01$). La correlazione tra l'attenuazione del lume coronarico e le componenti non calcifiche delle placche miste è risultata scarsa sia nella fase arteriosa ($r=0,19$) che in quella tardiva ($r=0,20$). Invece, per la placche esclusivamente non calcifiche è stata osservata una elevata correlazione tra l'attenuazione del lume coronarico e l'attenuazione della placca nella fase arteriosa ($r=0,80$), ma non in quella tardiva ($r=0,03$).

Caratterizzazione delle placche sulla base dell'attenuazione

Utilizzando una soglia di 30 HU per differenziare le placche

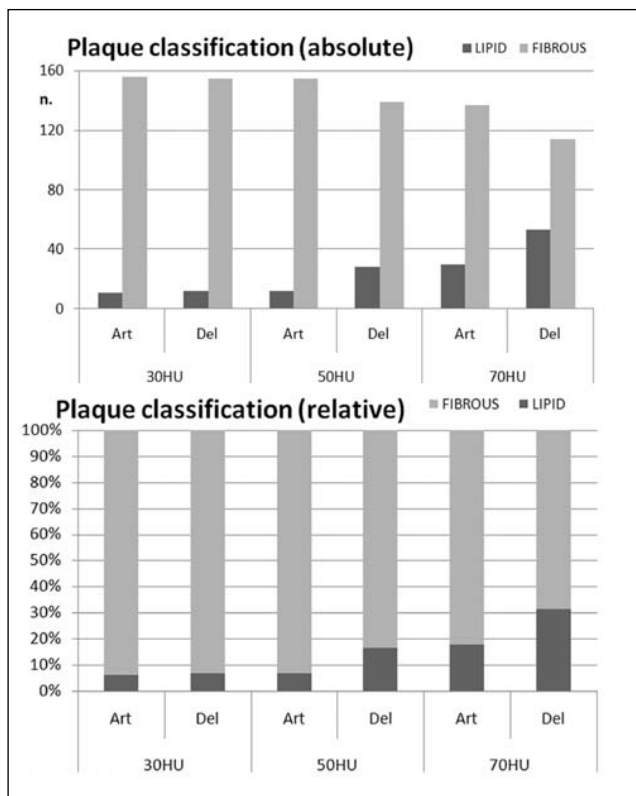


Fig. 2 Plaque classification. Number of plaques classified as lipid rich vs. fibrous depending on intracoronary attenuation (arterial and delayed phases) and different thresholds. The upper panel shows the absolute number of plaques, whereas the lower panel shows the relative number of plaques. HU, Hounsfield units; n, number; Art, arterial phase; Del, delayed phase.

Fig. 2 Classificazione di placca. La figura mostra il numero di placche classificate come lipidiche vs. fibrose sulla base dell'attenuazione vasale (fase arteriosa e tardiva) e delle differenti soglie. Il grafico in alto mostra il numero assoluto di placche mentre il grafico in basso mostra il numero relativo di placche. n., numero; Art, fase arteriosa; Del, fase tardiva.

Discussion

CTCA can detect and potentially characterise atherosclerotic coronary plaques [4–9]. According to a recent meta-analysis of 14 studies and 340 patients, overall sensitivity for detecting coronary plaque was 81–86%, with better sensitivity for calcified compared with noncalcified plaques [9]. In-vitro and ex-vivo CTCA studies demonstrated that the measured attenuation values of the vascular wall are affected by high intravascular attenuation as a result of high iodine concentrations [11–13], a phenomenon previously described as pseudoenhancement [17–19], caused by insufficient spatial resolution resulting in partial voluming and beam-hardening artefacts [20]. Preliminary observations suggested an association between coronary lumen enhancement and measured plaque attenuation in clinical cardiac CT scans [21], which was confirmed in our study (Fig. 3). In this study, two scans with different

lipidiche da quella fibrotiche, 11 (6,6%) placche sarebbero state classificate come lipidiche nella fase arteriosa contro 12 (7,2%) placche nella fase tardiva ($p>0,05$) (Tabella 2, Fig. 2). Utilizzando una soglia di 50 HU, 12 (7,2%) placche sarebbero state classificate come lipidiche nella fase arteriosa contro 28 (17%) placche nella fase tardiva ($p<0,05$). Una soglia di 70 HU avrebbe classificato 30 (18%) placche come lipidiche nella fase arteriosa contro 53 (32%) placche nella fase tardiva ($p<0,05$).

Riproducibilità

La variabilità intra-osservatore per l'analisi dell'attenuazione di placca è stata dell'8,2%, mentre la variabilità inter-osservatore è stata del 12,3%.

Discussione

La CTCA può aiutare potenzialmente a caratterizzare le placche aterosclerotiche coronariche [4–9]. Una recente meta-analisi eseguita su 14 studi e 340 pazienti ha dimostrato una sensibilità complessiva della CTCA dell'81%–86% nella visualizzazione della placca coronarica, con una più elevata sensibilità nella rilevazione della placca calcifica rispetto a quella non calcifica [9]. Studi mediante CTCA effettuati in vitro ed ex vivo hanno dimostrato che le attenuazioni misurate a livello della parete vascolare mostrano valori intravascolari più elevati (per la più elevata concentrazione di iodio) [11–13]. Tale fenomeno, già precedentemente descritto come pseudo-opacizzazione [17–19], è determinato da una scarsa risoluzione spaziale dovuta agli artefatti da volume parziale e da indurimento del fascio [20]. Infatti, studi preliminari effettuati mediante CTCA hanno confermato la correlazione esistente tra l'opacizzazione osservata nel lume coronarico e l'attenuazione delle placche coronariche misurate [21], come confermato dai nostri dati (Fig. 3).

Nel nostro studio sono state effettuate due scansioni a differenti gradi di attenuazione (contrast enhancement), utilizzando ogni paziente come controllo interno. La media più elevata dei valori di attenuazione delle placche (38 HU) è stata osservata nella fase arteriosa, durante il picco di concentrazione di mezzo di contrasto intravascolare, rispetto a quella della fase tardiva quando l'attenuazione del lume coronarico è inferiore.

Diversi gruppi di ricerca hanno valutato la relazione tra l'attenuazione in TC e l'ecogenicità con ecografia intravascolare (IVUS) delle placche coronariche per differenziare le placche lipidiche da quella fibrotiche. Le placche lipidiche e quelle fibrotiche, valutate sulla base dei reperti di ecogenicità IVUS, corrispondevano a valori di attenuazione di 14 ± 26 HU e 91 ± 21 HU [4], 49 ± 22 HU e 91 ± 22 HU [8], e 58 ± 43 HU e 121 ± 34 HU [10], rispettivamente. Dal

Table 2 Plaque classification depending on different scan phases (arterial vs. delayed) and different attenuation thresholds (30, 50 and 70 HU). The grey background is applied to threshold =50 HU, which represents conventionally recognised threshold for plaque classification. Using a threshold of 30 HU, we observed only one plaque shifting from fibrous in the arterial phase to lipid rich in the delayed phase. For a threshold of 50 HU, we observed 16 plaques shifting from fibrous in the arterial phase to lipid rich in the delayed phase. Using a threshold of 70 HU, we observed 23 plaques shifting from fibrous in the arterial phase to lipid rich in the delayed phase.

	Threshold (HU)	Type	Arterial phase		
			Lipid rich, n (%)	Fibrous, n (%)	
Delayed phase	All (n=167)	Lipid rich	11 (6.6)	1 (0.6)	
		Fibrous	0 (0)	155 (93.8)	
		Lipid rich	12 (7.2)	16 (9.6)	
		Fibrous	0 (0)	139 (83.2)	
		Lipid rich	30 (17.9)	23 (13.8)	
		Fibrous	0 (0)	114 (68.3)	
	Mixed (n=117)	30	Lipid rich	5 (4.3)	1 (0.9)
			Fibrous	0 (0)	111 (94.9)
		50	Lipid rich	6 (5.1)	2 (1.7)
			Fibrous	0 (0)	109 (93.1)
		70	Lipid rich	18 (15.4)	9 (7.7)
			Fibrous	0 (0)	90 (76.9)
Noncalcified (n=50)	30	Lipid rich	6 (12.0)	0 (0)	
		Fibrous	0 (0)	44 (88.0)	
	50	Lipid rich	6 (12.0)	14 (28.0)	
		Fibrous	0 (0)	30 (60)	
	70	Lipid rich	12 (24.0)	14 (28.0)	
		Fibrous	0 (0)	24 (48.0)	

HU, Hounsfield units

Tabella 2 Classificazione di placca in relazione alle differenti fasi di scansione (arteriosa vs. tardiva) e alle differenti soglie di attenuazioni (30 HU, 50 HU e 70 HU). La soglia di 50 HU rappresenta la soglia convenzionalmente utilizzata per la classificazione di placca. Utilizzando una soglia di 30 HU, è stato osservato lo spostamento di una sola placca da fibrotica in fase arteriosa a lipidica in fase tardiva. Mentre, utilizzando una soglia di 50 HU, è stato osservato lo spostamento di 16 placche da fibrotiche in fase arteriosa a lipidiche in fase tardiva. Utilizzando una soglia di 70 HU, è stato osservato lo spostamento di 23 placche da fibrotica in fase arteriosa a lipidica in fase tardiva

	Soglia	Tipo	Fase arteriosa		
			Lipidica, n (%)	Fibrotica, n (%)	
Fase tardiva	Totale (n=167)	Lipidica	11 (6,6)	1 (0,6)	
		Fibrotica	0 (0)	155 (93,8)	
		Lipidica	12 (7,2)	16 (9,6)	
		Fibrotica	0 (0)	139 (83,2)	
		Lipidica	30 (17,9)	23 (13,8)	
		Fibrotica	0 (0)	114 (68,3)	
	Mista (n=117)	30 HU	Lipidica	5 (4,3)	1 (0,9)
			Fibrotica	0 (0)	111 (94,9)
		50 HU	Lipidica	6 (5,1)	2 (1,7)
			Fibrotica	0 (0)	109 (93,1)
		70 HU	Lipidica	18 (15,4)	9 (7,7)
			Fibrotica	0 (0)	90 (76,9)
Non calcifica (n=50)	30 HU	Lipidica	6 (12,0)	0 (0)	
		Fibrotica	0 (0)	44 (88,0)	
	50 HU	Lipidica	6 (12,0)	14 (28,0)	
		Fibrotica	0 (0)	30 (60)	
	70 HU	Lipidica	12 (24,0)	14 (28,0)	
		Fibrotica	0 (0)	24 (48,0)	

HU, Hounsfield units

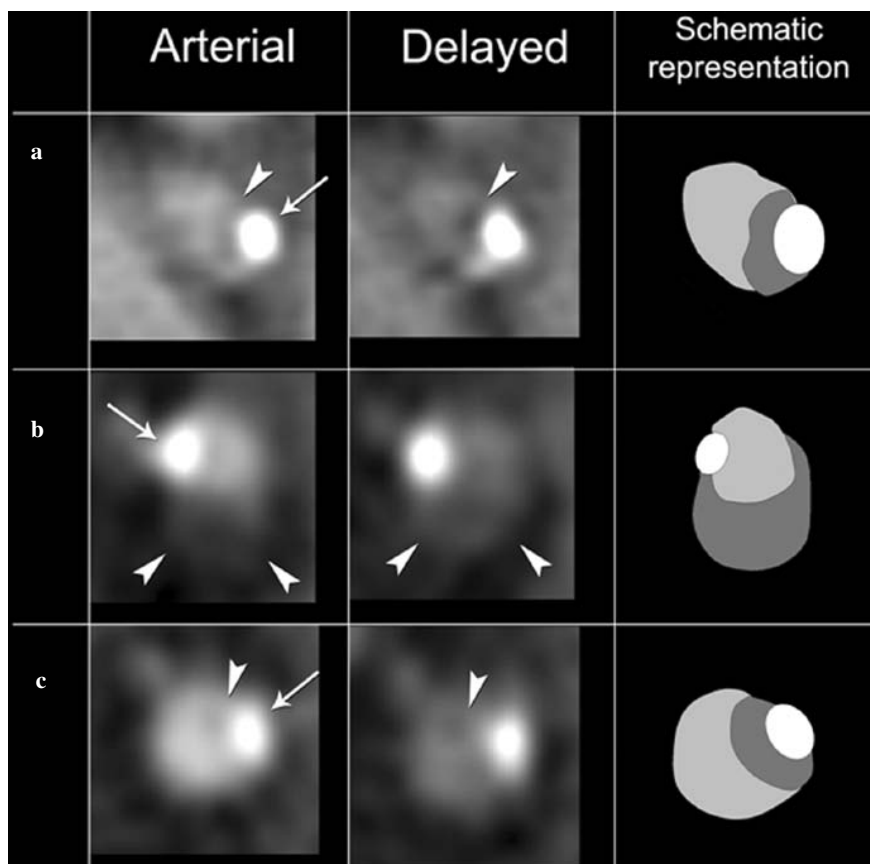


Fig. 3a-c Examples. Three cross sections of *in vivo* coronary plaques in arterial and delayed phases of contrast enhancement (left to right). Configuration of the several structures displayed (i.e. lumen, plaque, calcium and surroundings). The presence of calcium (thin white arrows) is usually easier to spot. The lumen (light grey), instead, is more easily visualised with a higher intracoronary attenuation as is obtained in the arterial phase. Plaque (dark grey arrowheads) is more easily depicted at higher intracoronary attenuation.

Fig. 3a-c Esempi. Tre sezioni assiali *in-vivo* di diverse placche coronariche in fase arteriosa e tardiva (da sinistra a destra). La griglia mostra la configurazione di diverse strutture (il lume vasale, la placca, la calcificazione e l'area circostante). La presenza di calcio (freccia sottile, di colore bianco nella griglia) è solitamente visualizzato come uno spot. Il lume (di colore grigio chiaro nella griglia) invece è più facilmente visualizzabile con una più elevata attenuazione intravascolare come avviene in fase arteriosa. La placca (testa di freccia, di colore grigio scuro nella griglia) è più facilmente visualizzabile a più elevati valori di attenuazione intracoronarici.

levels of attenuation (i.e. contrast enhancement) were performed, using each patient as his or her own control. The average measured CT attenuation values of noncalcified plaque was 38 HU higher on arterial-phase CT images during peak contrast-medium concentration in coronary arteries compared with delayed-phase CT images when contrast concentrations in the coronary arteries are lower.

Several groups assessed the relationship between CT plaque attenuation and intravascular ultrasound (IVUS) plaque echogenicity to differentiate lipid rich and fibrous plaque. Lipid rich and fibrous plaque, as interpreted from the IVUS images based on echogenicity, corresponded with plaque attenuation values of 14 ± 26 and 91 ± 21 HU [4], 49 ± 22 and 91 ± 22 HU [8] and 58 ± 43 and 121 ± 34 HU [10], respectively. Overlapping attenuation values for lipid rich and fibrous plaque, particularly between published studies, complicate establishment and clinical use of cutoff attenuation values for either plaque type. We decided to apply the three different thresholds (30, 50 and 70 HU) to provide a spectrum of possible solutions that may be applied in clinical practice. Selection was performed within ranges identified in previous literature [4, 8, 10]. In this study, depending on the applied threshold (30, 50 or 70 HU) the number of lipid rich plaques was 8–57% higher on delayed-phase scan

confronto dei valori di attenuazioni delle placche lipidiche rispetto a quelle fibrotiche riportati in letteratura, è difficile stabilire nella pratica clinica il cut-off dei valori di attenuazione da utilizzare per la classificazione di placca aterosclerotica. Sulla base dei dati pubblicati in letteratura [4, 8, 10], nel nostro studio le placche sono state classificate come lipidiche (valori di attenuazione al di sotto della soglia) o fibrose (valori di attenuazione al di sopra della soglia) sulla base di tre differenti soglie di densità (30 HU, 50 HU e 70 HU). La prevalenza di placche lipidiche valutata sulla base dei valori soglia utilizzati (30 HU, 50 HU o 70 HU) è stata dell'8%–57%, con maggior incidenza nelle scansioni tardive rispetto a quelle arteriose. L'effetto dell'attenuazione intra-vascolare è stato maggiore in presenza di placche non calcifiche, probabilmente a causa dei valori medi di attenuazione inferiori ed un maggiore differenza di attenuazione tra il lume intracoronarico e la placca. I più elevati valori di attenuazione misurati a livello della componente non calcifica nelle placche miste potrebbero essere spiegati dalla presenza di piccoli spot di calcio nel contesto della componente apparentemente non calcifica, così come dallo pseudo-enhancement causato dalle adiacenti calcificazioni.

Per spiegare le osservazioni fin qui riportate devono essere presi in considerazione diversi aspetti dell'imaging TC e della ricostruzione delle immagini. I tessuti con at-

measurements compared with arterial-phase CT measurements. The effect of luminal contrast enhancement was stronger for exclusively noncalcified plaques, which may be explained by the lower average plaque attenuation values and larger contrast between lumen and plaque. The higher measured attenuation values of noncalcified plaque material in mixed plaques could be explained by small calcium particles within the seemingly noncalcified material, as well as pseudoenhancement caused by the proximity of calcified plaque.

To explain these observations, several aspects of CT imaging and reconstruction need to be considered. Highly attenuating tissue causes a shift towards high-energy levels within the polychromatic Roentgen spectrum. High-energy photons are less attenuated, causing shadowing behind high-attenuation structures, such as metal, calcium and contrast-enhanced coronary lumen. Partial voluming (i.e. weighted averaging of the attenuation values of different tissues within an image element) also plays a role. Furthermore, reconstruction algorithms and convolution filters cause smoothing or accentuation of attenuation contrasts, which also affects attenuation values within plaque adjacent to high-attenuation structures. Motion during data acquisition causes blurring and appears to aggravate beam-hardening artefacts, which mostly affect bordering image elements and are magnified by the small size and continuous motion of coronary arteries. Further study is warranted towards the origin of these artefacts and how unaffected attenuation measurements can be achieved.

Clinical implications

Imaging of significant and nonsignificant coronary artery disease (CAD) by CTCA predicts clinical outcome [22]. CT plaque characteristics, including low CT attenuation values, predict the occurrence of adverse cardiovascular events [23, 24]. Based on our observation that plaque attenuation values strongly depend on arterial contrast-enhancement levels as well as proximity of calcifications, consideration and perhaps correction of absolute measurements based on these aspects may improve classification of plaque as high (lipid rich) or low (fibrous) risk. Future studies and serial imaging reproducibility may be improved by considering these effects on measured attenuation values, for instance, by pursuing comparable imaging conditions.

To avoid pseudoenhancement from the coronary lumen, lower levels of intravascular contrast enhancement may be preferred. Paradoxically, plaque attenuation values would be most realistic if no contrast medium were injected at all, and blood and the vessel wall had similar attenuation values.

tenuazione maggiore determinano uno spostamento verso i livelli energetici più alti dello spettro policromatico raggi X. I fotoni ad elevata energia subiscono una minor attenuazione, causando una velatura dietro le strutture ad elevate attenuazione, come nel caso dei metalli, del calcio, e nel lume coronarico dopo somministrazione di mezzo di contrasto. In tale contesto, giocano un ruolo importante gli effetti da volume parziale (la media pesata dei valori di attenuazione dei diversi tessuti contenuti all'interno di un elemento dell'immagine), gli algoritmi di ricostruzione e i filtri di convoluzione utilizzati che determinano una riduzione o accentuazione dei contrasti tissutali, alterando anche i valori di attenuazione delle placche adiacenti a strutture con elevata densità. Durante l'acquisizione dei dati, i movimenti da battito cardiaco e respiratori causano un blurring dell'immagine, che viene accentuato in presenza di artefatti da indurimento del fascio. Gli artefatti fin qui menzionati, riguardanti soprattutto i bordi degli oggetti nell'immagine, vengono ingigantiti in presenza di strutture di piccole dimensioni e dal continuo movimento delle arterie coronarie. Gli studi futuri dovranno essere orientati verso il riconoscimento e l'origine di questi artefatti per poterne prevenire gli effetti sui valori di attenuazioni misurati.

Implicazioni cliniche

L'imaging CTCA di malattia coronarica (CAD) significativa e non significativa è un predittore di eventi cardiovascolari [22]. In particolare, la caratterizzazione di placca mediante TC, includendo la misurazione dei bassi valori di attenuazione TC, è un predittore di eventi cardiovascolari avversi [23, 24]. Sulla base delle nostre osservazioni, la consapevolezza della forte dipendenza dei valori di attenuazione della placca dal grado di opacizzazione vascolare, così come dalla vicinanza di calcificazioni, induce a relative considerazioni ed eventuali correzioni sui valori assoluti di attenuazione da utilizzare per migliorare la classificazione di placca come ad alto rischio (lipidica) o a basso rischio (fibrosa). Per studi futuri e per un imaging seriale il più possibile riproducibile, la valutazione delle considerazioni fatte finora potrebbe migliorare la misurazione dei valori di attenuazione, per esempio partendo da condizioni di imaging comparabili.

Per evitare lo pseudo-enhancement del lume coronarico, la scelta di più bassi livelli di opacizzazione intravascolare potrebbe essere una possibile soluzione. Infatti, paradossalmente, i valori di attenuazione della placca potrebbero essere più realistici in assenza di agente di contrasto e se il sangue e la parete vasale avessero valori di attenuazione simile.

Limitazioni

Per ottimizzare e minimizzare l'effetto della dose di radiazioni, lo studio è stato eseguito su una piccola coorte di pazienti ad elevato rischio cardiovascolare, limitando la

Limitations

To optimise and minimise overall radiation exposure, we performed our study in a small cohort of high risk patients and restricted our assessment to the (clinically most relevant) larger coronary segments, thereby avoiding excessive interference by additional artefacts. As the aim of our study was to evaluate the effect of differences in luminal contrast enhancement on plaque-attenuation values, with each participant acting as his or her own control, we did not perform a comparison to invasive imaging. Another limitation may be that we did not evaluate plaque volumes/areas. However, in this case also, the measurement type was beyond the aim of the study. Measurement reproducibility appears relatively low, and this reflects the complexity of the proposed task (i.e. coronary plaque characterisation using CTCA). The second scan does not entirely reflect a low range of first-pass intravascular attenuation. However, this design was the only one allowing for a crossover analysis. Finally, radiation exposure as a general limitation to cardiac CT needs to be mentioned, although contemporary equipment and scan methods allow data acquisition at significantly lower radiation doses [25–27].

Conclusions

Vascular attenuation and density thresholds have a significant impact on measured attenuation of coronary atherosclerotic plaques by CTCA. Classification of noncalcified plaque material as lipid rich or fibrous based on absolute CT attenuation values changes at lower levels of luminal contrast enhancement. Therefore, absolute thresholds for plaque characterisation should be used with caution.

Conflict of interest None

References/Bibliografia

1. Naghavi M, Falk E, Hecht HS et al (2006) From vulnerable plaque to vulnerable patient-Part III: executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am J Cardiol* 98:2H–15H
2. Naghavi M, Libby P, Falk E et al (2003) From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part II. *Circulation* 108:1772–1778
3. Naghavi M, Libby P, Falk E et al (2003) From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 108:1664–1672
4. Schroeder S, Kopp AF, Baumbach A et al (2001) Noninvasive detection and evaluation of atherosclerotic coronary plaques with multislice computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 37:1430–1435
5. Becker CR, Nikolaou K, Muders M et al (2003) Ex vivo coronary atherosclerotic plaque characterization with multi-detector-row CT. *Eur Radiol* 13:2094–2098
6. Nikolaou K, Sagmeister S, Knez A et al (2003) Multidetector-row computed tomography of the coronary arteries: predictive value and quantitative assessment of non-calcified vessel-wall changes. *Eur Radiol* 13:2505–2512

valutazione ai segmenti coronarici di maggiori dimensioni (sulla base della rilevanza clinica), per evitare eventuali sviste dovute agli artefatti. Una limitazione dello studio deriva dal suo design che non permette il confronto con una tecnica di imaging invasiva. Il nostro studio, infatti, è stato effettuato per valutare l'effetto dell'attenuazione vascolare sulla base dei valori di attenuazione TC della placca misurati su immagini TC e per classificare la tipologia di placca sulla base di valori soglia di densità fissati arbitrariamente. Inoltre, lo scopo dello studio non prevede la valutazione dei volumi/area delle placche. La riproducibilità relativamente bassa delle misurazioni eseguite riflette la complessità dell'obiettivo proposto dal nostro lavoro (caratterizzazione di placca coronarica mediante CTCA). La seconda scansione (tardiva) non riflette completamente la situazione nella quale venga effettuato un esame in primo passaggio arterioso con bassa attenuazione. Tuttavia, il design utilizzato era l'unico che consentiva di effettuare una analisi in cross-over. Infine, la dose di radiazione rappresenta ancora il principale limite della CTCA, sebbene le più innovative apparecchiature e modalità di scansione permettano l'acquisizione dei dati con valori di dose significativamente inferiori rispetto al passato [25–27].

Conclusioni

In CTCA, l'attenuazione vascolare e le soglie di densità hanno un impatto significativo sulla classificazione delle placche aterosclerotiche coronariche. In particolare, la classificazione della componente non calcifica della placca come materiale lipidico o fibrotico eseguita sulla base dei valori assoluti di attenuazione TC varia con i più bassi livelli di opacizzazione vascolare. Quindi, l'utilizzo di soglie assolute di densità per la caratterizzazione della placca necessita ancora di studi di validazione.

7. Achenbach S, Moselewski F, Ropers D et al (2004) Detection of calcified and noncalcified coronary atherosclerotic plaque by contrast-enhanced, submillimeter multidetector spiral computed tomography: a segment-based comparison with intravascular ultrasound. *Circulation* 109:14–17
8. Leber AW, Knez A, Becker A et al (2004) Accuracy of multidetector spiral computed tomography in identifying and differentiating the composition of coronary atherosclerotic plaques: a comparative study with intracoronary ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 43:1241–1247
9. Springer I, Dewey M (2009) Comparison of multislice computed tomography with intravascular ultrasound for detection and characterization of coronary artery plaques: a systematic review. *Eur J Radiol* 71:275–282
10. Pohle K, Achenbach S, Macneill B et al (2007) Characterization of non-calcified coronary atherosclerotic plaque by multi-detector row CT: comparison to IVUS. *Atherosclerosis* 190:174–180
11. Schroeder S, Flohr T, Kopp AF et al (2001) Accuracy of density measurements within plaques located in artificial coronary arteries by X-ray multislice CT: results of a phantom study. *J Comput Assist Tomogr* 25:900–906
12. Cademartiri F, Mollet NR, Runza G et al (2005) Influence of intracoronary attenuation on coronary plaque measurements using multislice computed tomography: observations in an ex vivo model of coronary computed tomography angiography. *Eur Radiol* 15:1426–1431
13. Cademartiri F, Runza G, Mollet NR et al (2005) Impact of intravascular enhancement, heart rate, and calcium score on diagnostic accuracy in multislice computed tomography coronary angiography. *Radiol Med (Torino)* 110:42–51
14. Trabold T, Buchgeister M, Kuttner A et al (2003) Estimation of radiation exposure in 16-detector row computed tomography of the heart with retrospective ECG-gating. *Rofo* 175:1051–1055
15. Cademartiri F, Mollet N, van der Lugt A et al (2004) Non-invasive 16-row multislice CT coronary angiography: usefulness of saline chaser. *Eur Radiol* 14:178–183
16. Austen WG, Edwards JE, Frye RL et al (1975) A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation* 51:5–40
17. Wang ZJ, Coakley FV, Fu Y et al (2008) Renal cyst pseudoenhancement at multidetector CT: what are the effects of number of detectors and peak tube voltage? *Radiology* 248:910–916
18. Birnbaum BA, Hindman N, Lee J et al (2007) Renal cyst pseudoenhancement: influence of multidetector CT reconstruction algorithm and scanner type in phantom model. *Radiology* 244:767–775
19. Abdulla C, Kalra MK, Saini S et al (2002) Pseudoenhancement of simulated renal cysts in a phantom using different multidetector CT scanners. *AJR Am J Roentgenol* 179:1473–1476
20. Luccichenti G, Cademartiri F, Pezzella FR et al (2005) 3D reconstruction techniques made easy: know-how and pictures. *Eur Radiol* 15:2146–2156
21. Cademartiri F, Runza G, Palumbo A et al (2010) Lumen enhancement influences absolute non calcific plaque density on multislice Computed Tomography Coronary Angiography: ex-vivo validation and in-vivo demonstration. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 11:337–344
22. van Werkhoven JM, Schuijff JD, Gaemperli O et al (2009) Incremental prognostic value of multi-slice computed tomography coronary angiography over coronary artery calcium scoring in patients with suspected coronary artery disease. *Eur Heart J* 30:2622–2629
23. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H et al (2009) Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 54:49–57
24. Matsumoto N, Sato Y, Yoda S et al (2007) Prognostic value of non-obstructive CT low-dense coronary artery plaques detected by multislice computed tomography. *Circ J* 71:1898–1903
25. Achenbach S, Marwan M, Ropers D et al (2009) Coronary computed tomography angiography with a consistent dose below 1 mSv using prospectively electrocardiogram-triggered high-pitch spiral acquisition. *Eur Heart J* 31:340–346
26. Achenbach S, Marwan M, Schepis T et al (2009) High-pitch spiral acquisition: a new scan mode for coronary CT angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 3:117–121
27. Lell M, Marwan M, Schepis T et al (2009) Prospectively ECG-triggered high-pitch spiral acquisition for coronary CT angiography using dual source CT: technique and initial experience. *Eur Radiol* 19:2576–2583