

# MRI检测易损斑块的优势与不足

张娜, 刘新, 张元亭\*

## 基金项目:

本文受科技部国家重点基础研究973计划项目资助(编号: 2010CB732600)。

## 作者单位:

中国科学院深圳先进技术研究院生物医学与健康工程研究所; 中国科学院生物医学信息与健康工程重点实验室, 518055

## 第一作者简介:

张娜(1983-), 女, 硕士研究生, 研究助理。研究方向: 功能性磁共振成像方法及生物医学图像处理。E-mail: na.zhang@sub.siat.ac.cn

## 通讯作者:

张元亭, E-mail: ytzhang@ee.cuhk.edu.hk

收稿日期: 2010-08-10

接受日期: 2010-10-14

中图分类号: R541.4; R743; R445.2

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1674-8034.2010.06.005

张娜, 刘新, 张元亭. MRI检测易损斑块的优势与不足. 磁共振成像, 2010, 1(6): 415-421.

**[摘要]** MRI具有高分辨率、无创和可重复检查等优点, 可有效区分动脉粥样硬化斑块的组成成分及形态学特征, 对易损斑块的筛查及易损性评估的应用价值已成为临床研究热点。本文就MRI检查易损斑块的优势与不足, 以及未来MRI在易损斑块的研究方向进行综述。

**[关键词]** 动脉粥样硬化; 易损斑块; 磁共振成像

## Advantage and disadvantage of MR imaging for vulnerable plaque

ZHANG Na, LIU Xin, ZHANG Yuan-ting\*

Institute of Biomedical and Health Engineering, Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Science; Key Lab for Biomedical Informatics and Health Engineering, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China

\*Correspondence to: Zhang YT, E-mail: ytzhang@ee.cuhk.edu.hk

Received 10 Aug 2010; Accepted 14 Oct 2010

**Abstract** Magnetic resonance imaging (MRI) is technically advantageous in discriminating among tissues with high resolution, which can be used to characterize the morphology and composition of atherosclerotic plaques. Screening and assessing vulnerable plaques with MRI technique has become a focus of clinical research lately. We summarized the state-of-the-art of MRI in evaluating vulnerable plaques in this review.

**Key words** Atherosclerosis; Vulnerable plaque; Magnetic resonance imaging

易损斑块破裂是导致急性心脑血管事件的主要机制, 约70%的致命性急性心肌梗死和/或冠心病猝死、脑卒中是由斑块破裂引起的, 心脑血管病中由易损斑块导致的急性事件致残率和致死率最高, 危害最大。因此, 深入研究易损斑块破裂机制和早期检测易损斑块的方法可以指导临床进行有效的防治, 降低急性心脑血管疾病的发生率和死亡率。

动脉粥样硬化斑块的成分及形态学特征是决定其稳定性的关键<sup>[1]</sup>。MRI可以直接观察血管管壁情况, 对斑块的大小、体积及斑块组成可以提供较为准确的信息, 已被越来越广泛地应用于动脉粥样硬化斑块的检测和预后评估中。并且MRI具有软组织分辨率高, 无创、无辐射、可重复检查等优点, 对易损斑块的筛查及易损性评估的应用价值已成为目前的研究热点。

## 1 MRI检测易损斑块的优缺点

MRI技术利用斑块的信号变化判断其不同的结构成分, 常规应用多序列技术(包括“黑血”和“亮血”成像)<sup>[2-6]</sup>和对比剂增强技术<sup>[7,8]</sup>, 不但可以较准确地显示病变区域的整体解剖形态, 而且可以根据斑块的信号变化判断其不同的结构成分等, 有利于动脉粥样斑块易损性的评价。

### 1.1 MRI多序列技术

MRI对观察颈动脉粥样硬化斑块的成份及纤维帽等形态学变化与病理有较好的一致性。根据T1、T2、质子密度(proton density, PD)加权和时间飞越法(time of flight, TOF)等不同序列图像中信号强弱的组合可以识别斑块纤维帽的厚度和完整性、脂质核心的坏死和斑块内出血等。一般应用2D SE、TSE序列并辅助脂肪抑制和流动抑制技术获得T1、T2及

表1 动脉粥样硬化斑块不同成分在MRI多序列技术中最常见的信号特征  
**Table 1** MRI signal features noted for the identification of atherosclerotic plaque constituents

Plaque constituents	Sequences			
	3D TOF	T1	PD	T2
Calcification	Hyposignal	Hyposignal	Hyposignal	Hyposignal
Lipid core	Isosignal	Hypersignal	Hypersignal	Isosignal or hyposigna
Hemorrhage				
Acute (<1 week)	Hypersignal	Hypersignal	Iso-Hypo	Iso-Hypo
Recent (1-6 weeks)	Hypersignal	Hypersignal	Hypersignal	Hypersignal
Fibrous constituent	Iso-discrete Hypersignal	Iso-discrete Hypersignal	Iso-discrete Hypersignal	Iso-discrete Hypersignal

TOF: time of flight; PD: proton density

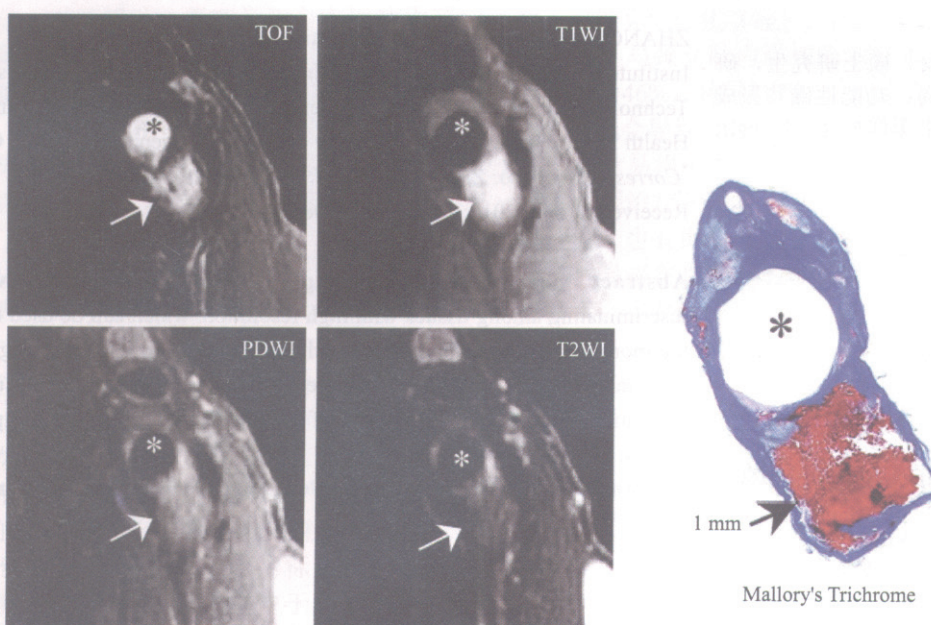


图1 一个VI分期的颈动脉斑块样本(箭头所指为组织学检测的急性和亚急性混合出血)的MRI多序列扫描图像, 混合出血在TOF和T1WI呈现高信号, 在PDWI和T2WI上呈现等高信号, \*为血管腔, 组织原始放大10倍

Fig 1 Example of type VI lesion just distal to carotid bifurcation on magnetic resonance imaging and corresponding histology (acute to subacute mixed hemorrhages detected by histology). On multi-contrast weighted MR images, acute and subacute mixed hemorrhage has high signal intensity (SI) on both TOF and T1W images, iso-SI to slightly high SI on PDWI and T2WI images (arrow). \*Lumen. Histology original magnification×10.

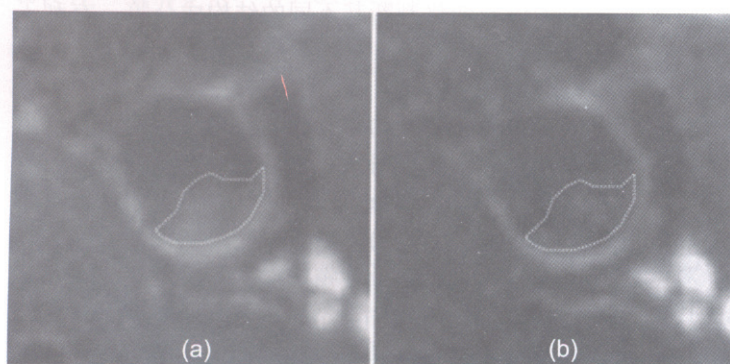


图2 从SPACE序列(a)和FSD-SPACE序列(b)重建的颈动脉横截面图像, 其中虚线内为血流伪影引起的斑块假象

Fig 2 Representative cross-sectional images, with and without the plaque-mimicking flow artifacts, reconstructed from SPACE (a) and FSD-SPACE (b) datasets, respectively. The artifactual region is first delineated on the SPACE image, shown as a closed dotted line, and the contour is then propagated to the FSD-SPACE image.



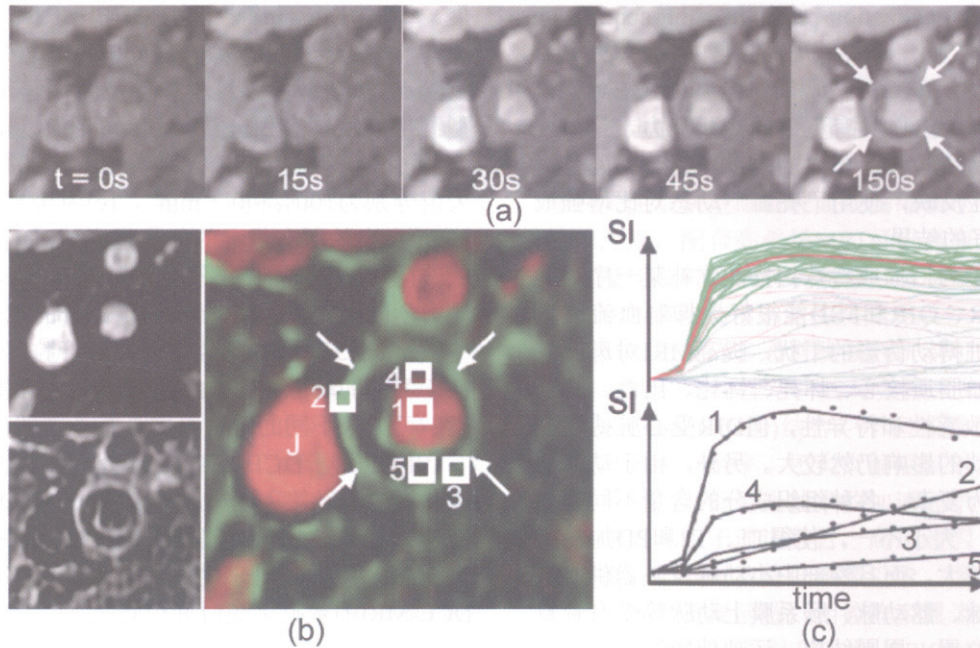


图3 DCE对血管壁的动态强化过程图(a)、定量指标 $V_p$ 和 $K^{trans}$ 图(b)以及不同部位的信号强度-时间曲线及其拟合曲线(c)

Fig 3 a: Original DCE-MRI sequence exhibiting slow enhancement of the outer rim of the carotid (arrows). b: Resulting  $V_p$  and  $K^{trans}$  maps from the kinetic model. c: Demonstration of intensity vs. time curves for all pixels in the  $2\text{ cm}^2$  region (all lines) for the set of blood curves extracted by the clustering algorithm (top, green lines) and their average (red line). The bottom curve shows typical fitting results for the kinetic model with corresponding points shown in figure b

PD加权图像,使血流不产生MR信号(“黑血”技术),周围组织为高信号。流动抑制技术包括在血流方向使用预饱和和带(saturation band, SB)和双反转恢复序列(double inversion recovery, DIR)。前者对血流抑制不完全,常被误认为是血管壁的信号,导致斑块的体积被夸大。相比之下,DIR对血流信号抑制好,对病变定量准确,应用广泛。较之2D SB-TSE序列,通常使用的“黑血”技术为2D DIR-TSE序列。Yarnykh和Yuan指出<sup>[9,10]</sup>,比起标准的DIR血流抑制,四倍反转恢复(quadruple inversion-recovery, QIR)序列消除了血流伪影,提高了空间分辨率。由于其无需对反转时间进行精确的调整,因此具有更灵活的实际应用优势。在对比度增强成像中,QIR对血流中增强后的T1变化敏感性低,可对斑块进行高质量的成像。此外,采用3D TSE (SPACE)技术较之2D TSE可获得更高的空间分辨率,可较好地显示微小斑块的成分,但3D对运动伪影敏感性增加<sup>[11]</sup>,且采集时间长(约2~3 min)。

TOF应用梯度回波序列和扰相梯度回波序列,使血流呈现高信号(“亮血”技术),管壁呈相对低信号,可以很好地显示斑块。该技术的最大优点在于

TR、TE值相对小,采集时间短,扫描速度快,操作简单,重复性佳,并且能显示血管内膜和纤维帽的信息。表1总结了动脉粥样硬化斑块不同成分在MRI多序列技术中最常见的信号特征<sup>[12]</sup>。图1为一个VI期的颈动脉斑块在MRI几种序列扫描的结果<sup>[4]</sup>,其中箭头所指为组织学检测的急性到亚急性的混合出血,可见,该急性和亚急性混合出血在TOF和T1WI中表现为高信号,在PDWI和T2WI中表现为等高信号。

Fan等<sup>[13]</sup>最近提出了一种使用血流敏感失相(flow-sensitive dephasing, FSD)进行磁化准备的SPACE(FSD-SPACE)序列,用于对颈动脉血管壁进行3D成像,可提高对血流的抑制,图2为该研究结果,其中(a)和(b)分别为SPACE和FSD-SPACE序列采集的健康志愿者的颈动脉横截面T2图,虚线内为血流伪影引起的斑块假象,该区域与周围血管壁的对比可见,FSD-SPACE序列很好地抑制了SPACE序列中由血流引起的斑块假象。FSD-SPACE序列具有更高的空间和时间分辨率,在血管壁的形态学分析、斑块定位及成分分析方面显示出了巨大的应用价值。

另外,对于血管壁成像,基于反转恢复的3D

T1加权成像(magnetization-prepared rapid acquisition with gradient-echo, MPRAGE)<sup>[14]</sup>具有非常强的T1对比信号,与TSE和TOF序列相比,MPRAGE对于检测和量化斑块内出血具有更高的诊断能力,是一个快速可靠的检测斑块内出血的成像序列<sup>[15]</sup>。但是对于斑块的炎症反映,使用“亮血”动态对比增强成像能得到更好的结果。

虽然多序列扫描或特殊扫描能弥补某一序列的不足,如DIR、QIR和FSD能很好地抑制血流的影响,减少心脏搏动伪影的干扰,提高MRI对斑块各种组织成分如脂质核心、坏死、钙化、出血、疏松基质的诊断敏感性和特异性,但DIR受心脏搏动频率、呼吸运动的影响仍然较大。另外,由于动脉斑块的成分较为复杂,各种组织成分的含量不同,形态变化多样,大小不一,使得T1、T2和PD加权图像信号差别较大,而且深部中小动脉及脏器供血动脉如冠状动脉、髂动脉、肠系膜上动脉等受血管直径、血流、位置、周围结构、运动伪影等因素影响明显,单纯MRI多序列扫描对中小动脉的易损斑块的检出敏感度及特异度还偏低<sup>[16]</sup>。

因此,仅凭MRI多序列扫描对易损斑块的评价还不够全面。

### 1.2 MRI对比增强技术

近年来,MR对比剂增强观察动脉斑块的易损性受到较多学者的关注。在临床广泛应用的Gd-DTPA的浓度与磁共振信号变化一致性高,有利于病变的检出和定性,其对易损斑块的诊断价值受到较多学者的肯定<sup>[17-19]</sup>。Gd-DTPA组织渗透力强,少量的对比剂即能引起磁共振信号的明显变化。研究显示,经对比剂强化的T1加权图像可显著增加MRI对纤维组织和脂质核心识别的准确性,并可根据强化前后图像信号改变的差异区分斑块内出血或新生血管的纤维成分<sup>[20]</sup>。

Gd-DTPA增强程度影响因素多,主要与斑块内血管增生、炎症反应程度、间质或胶原成分多少等有关,特异性相对较差。另外,Gd-DTPA的一个缺陷是对肾功能障碍患者造成肾源性系统性纤维化(nephrogenic systemic fibrosis, NSF)<sup>[21]</sup>。

DCE-MRI技术:斑块内微血管密度及炎性浸润程度能明显影响Gd-DTPA强化程度<sup>[22,23]</sup>,动态对比度增强(dynamic contrast-enhanced, DCE)MRI是一种对斑块进行定量评估的MRI对比增强技术,可量化斑块的新血管生成以及与之密切相关的斑块炎症。Kerwin等<sup>[24-26]</sup>利用DCE-MRI技术对动脉粥样硬化斑块进行定量分析,指明体积转运系数 $K^{trans}$ 值作为斑块炎症的定量非入侵标记,可以区分不同的斑块成分,并能对斑块进行可靠的分期,以预测斑块的进

展。图3为Kerwin等<sup>[27]</sup>利用DCE-MRI对颈动脉血管壁的研究结果,其中(a)为DCE-MRI对颈动脉壁(箭头指向)的动态增强过程,(b)为使用药物动力学模型测得的血浆容积分数 $V_p$ 和 $K^{trans}$ 图以及融合滋养血管图(1表示管腔,J表示颈静脉),这两个参数的最大值分别为100%和 $0.2 \text{ min}^{-1}$ , (c)为聚类算法提取的 $2 \text{ cm}^2$ 大小的所有像素的信号强度随时间变化的关系曲线(绿线)和它们的平均曲线(红线)以及基于药物动力学模型得到(b)中标记的各部分的拟合曲线:其中数字1~5标记的像素分别为血管腔、高 $K^{trans}$ 值和低 $K^{trans}$ 值的动脉壁、血管腔部分容积和斑块内的像素。可见,不同的斑块组成具有不同的信号强化。

但是由于DCE-MRI数据处理模型多,并且用于建模的动脉输入函数(artery input function, AIF)由于部分容积效应和血流的影响很难准确获取,导致了DCE-MRI数据处理结果的可靠性不够高。另外,DCE-MRI的数据采集时间也较长。

有研究表明<sup>[28]</sup>,MRI多序列与对比增强扫描相结合不仅能大大提高易损斑块诊断的准确度,也明显提高了斑块检出的敏感度和特异度。显示出MRI多序列扫描与多对比增强检查对易损斑块的检出及诊断具有重要价值。

### 1.3 血管内MRI技术

MRI技术能提供斑块定位、大小、组成和血管腔狭窄程度信息,但受其分辨率的限制,对斑块的检测准确率不能完全满足诊断的要求。血管内MRI技术可提高图像的分辨率,可对钙化、纤维和脂质组织进行高敏感性和特异性的识别,安装线圈后利用频谱分析可进一步识别纤维帽、平滑肌和血栓,敏感性和特异性均在80%~100%之间<sup>[29]</sup>。但该技术需要接触血管壁,增加了损伤内皮的风险,且成像时间过长,影响了其临床应用。此外,该项MRI技术也无法用于管腔内置有金属支架和植入有起搏器的患者。

### 1.4 高场强MRI技术

与1.5T MRI相比,3.0T显著提高了图像信噪比、空间分辨率及采集速度。通过使用血管表面线圈和最佳采集技术,设置适当参数,3.0T高场强MRI有助于提高血管及血管壁成像的信噪比,有助于判断斑块的形态结构及微观成分。Underhill比较了1.5T和3.0T MRI在颈动脉斑块的形态学和组成上的应用<sup>[30]</sup>,指出高场强增加了对钙化和出血的磁敏感性,并且用于1.5T场强的颈动脉血管壁的成像标准可用于3.0T。3.0T MRI增加的信噪比和空间分辨率对于进一步检测活体动脉粥样硬化疾病发挥了潜在的优势,但是它的主要挑战在于伪影的增加,包括化学位移伪影、磁敏感伪影、运动伪影等以及T1



弛豫时间的增加<sup>[31]</sup>。

而7.0 T以上高分辨率磁共振的出现更加提高了对纤维帽厚度的识别精度,利用血栓中的高铁血红素作为天然对比剂,实现了T1加权的MRI直接血栓成像,并可以区分出新形成的血栓、陈旧性血栓等不同阶段的血栓<sup>[32,33]</sup>。然而,高场强造成SAR值增加,导致组织吸收热量增加,可能带来伤害<sup>[34]</sup>。

### 1.5 MRI分子成像技术

MRI的空间分辨率仍有一定的限度,不能发现更有价值的斑块破裂征象,例如斑块纤维帽的厚度和斑块内的炎症程度等。MRI分子影像学可以弥补这一不足。它利用各种不同的MRI探针,如早期的黏附分子探针、炎性反应探针、血管因子探针,以及血栓因子探针,不仅能有效分析斑块成分,而且可以探测不同病理时期的动脉硬化斑块<sup>[35,36]</sup>,对于早期诊断和综合评估斑块的易损性有极大的帮助。目前的动物实验表明<sup>[37]</sup>,MRI分子影像能够更准确,更精准地检测出斑块的位置、成分和组织病理生理学特点,然而,将该技术用于临床活体斑块的诊断还有待进一步的研究。

## 2 MRI在易损斑块的发展方向

MRI作为集形态学和功能学成像于一体的极具潜力的无创性易损斑块诊断技术,越来越多的研究已显示出其对于易损斑块的评估价值。然而,线圈到冠脉系统的距离、血管的迂曲和运动的影响,使得信噪比下降,从而降低了分辨率,限制了其在心外膜血管的应用。另外,MRI成像时间长达数十分钟以上,受呼吸及运动伪影影响大,成功率仅有70%左右。更为重要的是这些技术的分辨率均在0.2~1 mm,还不能完全满足纤维帽厚度测量和斑块内组分成像的要求。

采样速度的提高在一定程度上能减少呼吸和心跳的影响。因此,如能突破成像时间和成功率的限制,以及开发特殊形状的专用动脉线圈,将极大拓宽MRI技术检测易损斑块的临床应用前景。

### 2.1 快速成像重建算法和3D扫描序列

美国伊利诺依州立大学(UIUC)的梁志培教授提出了基于部分可分离函数模型的高时空分辨率磁共振成像方法(model-based imaging scheme using the partially separable function model)<sup>[38]</sup>,该方法采用稀疏采样理论,既提高了成像速度和分辨率,同时又减少了数据量,将成像速度由传统的几分钟缩短为数十秒,实现了对心脏和血管的快速高分辨采集。在此基础上通过设备改进和算法理论研究,实现超快速高分辨动脉血管壁成像将成为今后的发展趋势。

3D采集技术可缩短扫描时间,大大提高空间分

辨率,大范围覆盖血管壁,因此,开发新的用于斑块成像的3D扫描序列是未来的一个主要发展方向。

### 2.2 专用线圈研制

特定血管线圈的设计生产明显提高了血管壁成像的信噪比,其对易损斑块的诊断价值受到较多学者的关注。新型血管表面线圈缩短了接收线圈到动脉管的距离,配合高强场MRI可提高血管及血管壁成像信噪比及对易损斑块的检查敏感度和特异度,有助于判断斑块的形态结构及微观成分。

MRI相控阵多通道线圈的研制可有效提高图像的信噪比和均匀性<sup>[39]</sup>,其与并行采集技术(parallel imaging techniques)结合,不但能降低图像伪影以及提高图像分辨率,还大大缩短了采集时间。线圈通道数目与并行采集技术的加速因子设置相关,加速因子要求小于通道数目,高加速因子可以提高采集速度,但同时会降低图像SNR,因此应用中如何权衡利弊是重要问题。相控阵多通道线圈的研制及3.0T MRI的临床应用有望为USPIO对比剂在易损斑块的应用提供更广阔的前景。

### 2.3 图像后处理技术

数据处理模型和用于建模的AIF作为DCE-MRI技术中最重要的两个部分,决定了数据处理结果的准确性和可重复性。Chen等<sup>[40]</sup>对正常人群采样推算的AIF和每个患者单独的AIF对数据处理结果的影响作了比较,表明单独的AIF能得到更准确的结果,提高了检测易损斑块的特异性和敏感性。因此,从数据处理方面提高用于易损斑块诊断的定量指标的准确性,建立一个包含准确的生理建模和鲁棒的计算方法的颈动脉粥样硬化易损斑块的定量检测技术,使DCE-MRI技术用于临床诊断易损斑块显示出巨大的潜力。

3D采集序列在缩短扫描时间的同时可极大提高图像的空间分辨率,因此,开发用于提高对3D图像数据处理准确性的有效算法可提高对斑块评估的准确性。

### 2.4 MR波谱成像

MR波谱(spectroscopy)成像(MRS)可活体分析细胞代谢情况,人们可望该方法从根本上揭示病灶的成分,获得斑块发生、发展、转归的病理生理信息,从而预测斑块的危险性。目前,颈动脉粥样斑块的波谱研究很有限,主要集中于脂质成分如胆固醇酯的探测。Ruberg等<sup>[41]</sup>采用11.7 T磁场研究离体颈动脉粥样血管,采用图像引导单体素质子MRS探测脂质区域的胆固醇酯,发现脂质峰强度在富脂及少脂区域有明显差异,该研究为今后的MRS技术探测及定量胆固醇酯提供了基础。

### 2.5 多模态融合影像

光声、超声双模成像方法可提高深度方向分辨率,得到易损斑块纤维帽厚度、成分、结构信息;高帧率超声成像方法可无创地检测易损斑块炎症特征,从而建立炎症与易损斑块发生发展过程的定量对应标准;三维快速高分辨率MRI方法具有高的图像分辨率,可得到易损斑块在血管壁上的三维精细形态学信息。因此,利用无创、高分辨超声功能与分子定量成像和快速高分辨率动脉血管壁MRI的互补性,实现多模态成像技术对易损斑块高分辨率、高灵敏度和快速的诊断是未来的一个发展方向。

### 3 致谢

本文受科技部国家重点基础研究973计划项目资助(项目编号:2010CB732600)。

### 参考文献

- [1] Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient A call for new definitions and risk assessment strategies: Part I & II. *Circulation*, 2003, 108(14,15):1664-1672, 1772-1778.
- [2] Mitsumori LM, Hatsukami TS, Ferguson MS, et al. In vivo accuracy of multisequence MR imaging for identifying unstable fibrous caps in advanced human carotid plaques. *J Magn Reson Imaging*, 2003, 17(4):410-420.
- [3] Dong L, Wang J, Yarnykh VL, et al. Efficient flow suppressed MRI improves interscan reproducibility of carotid atherosclerosis plaque burden measurements. *J Magn Reson Imaging*, 2010, 32(2):452-458.
- [4] Oikawa M, Ota H, Takaya N, et al. Carotid magnetic resonance imaging: A window to study atherosclerosis and identify high-risk plaques. *Circ J*, 2009, 73(10):1765-1773.
- [5] Mihai G, Chung YC, Merchant A, et al. T1-weighted-SPACE dark blood whole body magnetic resonance angiography (DB-WBMRA): Initial experience. *J Magn Reson Imaging*, 2010, 31(2):502-509.
- [6] Kooops A, Ittrich H, Petri S. Multicontrast-weighted magnetic resonance imaging of atherosclerotic plaques at 3.0 and 1.5 Tesla: ex-vivo comparison with histopathologic correlation. *Eur Radiol*, 2007, 17(1):279-286.
- [7] Calcagno C, Mani V, Ramachandran S, et al. Dynamic contrast enhanced (DCE) magnetic resonance imaging (MRI) of atherosclerotic plaque angiogenesis. *Angiogenesis*, 2010, 13(2):87-99.
- [8] Calcagno C, Vucic E, Mani v, et al. Reproducibility of black blood dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in aortic plaques of atherosclerotic rabbits. *J Magn Reson Imaging*, 2010, 32(1):191-198.
- [9] Yarnykh VL, Yuan C. T1-insensitive flow suppression using quadruple inversion-recovery. *Magn Reson Med*, 2002, 48(5):899-905.
- [10] Yarnykh VL, Yuan C. Simultaneous outer volume and blood suppression by quadruple inversion-recovery. *Magn Reson Med*, 2006, 55(5):1083-1092.
- [11] Balu N, Chu B, Hatsukami TS, et al. Comparison between 2D and 3D high-resolution black-blood techniques for carotid artery wall imaging in clinically significant atherosclerosis. *J Magn Reson Imaging*, 2008, 27(4):918-924.
- [12] Oppenheim C, Touze E, Leclerc X, et al. High resolution MRI of carotid atherosclerosis: looking beyond the arterial lumen. *J Radiol*, 2008, 89(3 Pt 1):293-301.
- [13] Fan Z, Zhang Z, Chung YC, et al. Carotid arterial wall MRI at 3T using 3D variable-flip-angle turbo spin-echo (TSE) with flow-sensitive dephasing (FSD). *J Magn Reson Imaging*, 2010, 31(3):645-654.
- [14] Yamada N, Higashi M, Otsubo R, et al. Association between Signal Hyperintensity on T1-Weighted MR Imaging of Carotid Plaques and Ipsilateral Ischemic Events. *Am J Neuroradiol*, 2007, 28(2):287-292.
- [15] Ota H, Yarnykh VL, Ferguson MS, et al. Carotid intraplaque hemorrhage imaging at 3.0-T MR imaging: Comparison of the diagnostic performance of three T1-weighted sequences. *Radiology*, 2010, 254(2):551-563.
- [16] Viereck J, Ruberg FL, Qiao Y, et al. MRI of atherothrombosis associated with plaque rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(1):240-245.
- [17] Yuan C, Kervein WS, Ferguson MS, et al. Contrast-enhanced high resolution MRI for atherosclerotic carotid artery tissue characterization. *J Magn Reson Imaging*, 2002, 15(1):62-67.
- [18] Chaabane L, Pellet N, Bourdillon MC, et al. Contrast enhancement in Atherosclerosis development in a mouse model:in vivo results at 2 Tesla. *MAGMA*, 2004, 17(3-6):188-195.
- [19] Saam T, Ferguson MS, Yarnykh VL, et al. Quantitative evaluation of carotid plaque composition by in vivo MRI. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(1):234-239.
- [20] Cai J, Hatsukami TS, Ferguson MS, et al. In vivo quantitative measurement of intact fibrous cap and lipid-rich necrotic core size in atherosclerotic carotid plaque: comparison of high-resolution,contrast-enhanced magnetic resonance imaging and histology. *Circulation*, 2005, 112(22):3437-3444.
- [21] Pan D, Caruthers SD, Senpan A, et al. Revisiting an old friend: manganese-based MRI contrast agents. 2010, John Wiley & Sons, Inc. (in press) [Epub ahead of print]
- [22] Alvarez-Linera J, Benito-Leon J, Escribano J, et al. Prospective evaluation of carotid artery stenosis: elliptic centric contrast enhanced MR angiography and spiral CT angiography compared with digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol.*, 2003, 24(5):1012-1019.
- [23] Saam T, Hatsukami TS, Takaya N, et al. The vulnerable, or high-risk, atherosclerotic plaque: Noninvasive MR imaging for characterization and assessment. *Radiology*, 2007, 244(1):64-77.
- [24] Kerwin WS, O'Brien KD, Ferguson MS, et al. Inflammation in Carotid Atherosclerotic Plaque: A Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging Study. *Radiology*, 2006, 241(2): 459-468.
- [25] Chu B, Ferguson MS, Chen H, et al. MRI features of the disruption-prone and the disrupted carotid plaque: A pictorial essay. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2009, 2(7): 883-896.

- [26] Kerwin W, Hooker A, Spilker M, et al. Quantitative magnetic resonance imaging analysis of neovasculature volume in carotid atherosclerotic plaque. *Circulation*, 2003, 107(6): 851-856.
- [27] Kerwin W, Oikawa M, Yuan C, et al. MR imaging of adventitial vasa vasorum in carotid atherosclerosis. *Magn Reson Med*, 2008, 59(3):507-514.
- [28] Mihai G, Chung Y, Kariisa M, et al. Initial feasibility of a multi-station high resolution three-dimensional dark blood angiography protocol for the assessment of peripheral arterial disease. *J Magn Reson Imaging*, 2009, 30(4):785-793.
- [29] Schneiderman J, Wilensky RL, Weiss A, et al. Diagnosis of thin-cap fibroatheromas by a self-contained intravascular magnetic resonance imaging probe in ex vivo human aortas and In situ coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(12):1961-1969.
- [30] Underhill HR, Yarnykh VL, Hatsukami TS, et al. Carotid plaque morphology and composition: initial comparison between 1.5- and 3.0-T magnetic field strengths. *Radiology*, 2008, 248(2):550-560.
- [31] Hinton DP, Cury RC, Chan RC, et al. Bright and black blood imaging of the carotid bifurcation at 3.0T. *Eur J Radiol*, 2006, 57(3):403-411.
- [32] Helft G, Worthley SG, Fracp M, et al. Atherosclerotic aortic component quantification by noninvasive magnetic resonance imaging: an in vivo study in rabbits. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37(4):1149-1154.
- [33] Phan BA, Chu BC, Kerwin WS, et al. Effect of contrast enhancement on the measurement of carotid arterial lumen and wall volume using MRI. *J Magn Reson Imaging*, 2006, 23(4):481-485.
- [34] Cai JM, Hatsukami TS, Ferguson MS, et al. Classification of human carotid atherosclerotic lesions within vivo multicontrast magnetic resonance imaging. *Circulation*, 2002, 106(11):1368-1373.
- [35] Sanz J, Fayad ZA. Imaging of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature*, 2008, 451(7181): 953-957.
- [36] Choudhury RP, Fisher EA. Molecular imaging in atherosclerosis, thrombosis, and vascular inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(7): 983-991.
- [37] Sosnovik DE, Nahrendorf M, Weissleder R. Molecular Magnetic Resonance Imaging in Cardiovascular Medicine. *Circulation*, 2007, 115(15):2076-2086.
- [38] Brinegar C, Wu YJ, Foley LM, et al. Real-time cardiac MRI without triggering, gating, or breath holding. *IEEE Eng Med Biol Soc*, 2008, 2008: 3381-3384.
- [39] Balu N, Yarnykh VL, Scholnick J, et al. Improvements in carotid plaque imaging using a new eight-element phased array coil at 3T. *J Magn Reson Imaging*, 2009, 30(5):1209-1214.
- [40] Chen H, Cai J, Zhao X, et al. Localized measurement of atherosclerotic plaque inflammatory burden with dynamic contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Med*, 2010, 64(2):567-573.
- [41] Ruberg FL, Viereck J, Phinikaridou A, et al. Identification of cholesteryl esters in human carotid atherosclerosis by ex vivo image-guided proton MRS. *J Lipid Res*, 2006, 47(2):310-317.