
REZUMAT AL TEZEI DE DOCTORAT

Imagistica plăcii de aterom complicate din sindroamele coronariene acute- implicații clinice

Doctorand: **Horea-Laurențiu ONEA**

Conducător de doctorat: **Prof. Dr. Dan Mircea OLINIC**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

INTRODUCERE	1
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	5
1. Tomografia prin coerență optică - date generale	7
2. Placa de aterom complicată	9
2.1. Evoluția aterosclerozei coronariene.....	10
2.1.1. Îngroșarea intimală patologică	10
2.1.2. Fibroateromul	10
2.1.3. Fibroateromul calcific	11
2.1.4. Fibroateromul cu capișon subțire	12
2.2. Tromboza coronariană.....	14
2.2.1. Ruptura plăcii.....	14
2.2.2. Eroziunea plăcii.....	16
2.2.3. Nodulul calcific	17
3. Plăcile coronariene vindecate	19
4. Inflamația în boala aterosclerotică	21
4.1. Vedere de ansamblu a rolului inflamației în geneza și progresia plăcii de aterom	21
4.2. Rolul Galectinei-3 ca biomarker al bolii aterosclerotice	23
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	27
5. Scop și obiective	29
6. Studiul 1. Identificarea cu ajutorul OCT a mecanismelor care stau la baza instabilizării plăcilor aterosclerotice	31
6.1. Introducere	31
6.2. Obiective	32
6.3. Material și metodă	32
6.4. Rezultate.....	35
6.5. Discuții.....	42
6.6. Concluzii	45
7. Studiul 2. Evaluarea automată a stentului și a stenozei reziduale în imagistica OCT folosind AI	47
7.1. Introducere	47
7.3. Material și metodă	47
7.4. Rezultate.....	49
7.5. Discuții.....	51
7.6. Concluzii	52

8. Studiul 3. Caracteristicile și semnificația plăcilor coronariene vindecate identificate cu ajutorul OCT la pacienții cu SCA	53
8.1. Introducere	53
8.2. Obiective	54
8.3. Material și metodă	54
8.4. Rezultate	58
8.5. Discuții	67
8.6. Concluzii.....	72
9. Studiul 4. Vindecare în „timp real” a trombului coronarian evidențiată cu ajutorul OCT în context de STEMI.....	73
10. Studiul 5. Implicațiile Galectinei-3 în ateroscleroza sistemică evaluată prin CA și ecografie vasculară multiteritorială.....	77
10.1. Introducere	77
10.2. Obiective	78
10.3. Material și metodă.....	78
10.4. Rezultate	83
10.5. Discuții	89
10.6. Concluzii.....	93
11. Concluzii generale	95
12. Originalitatea și contribuțiile inovative ale cercetării doctorale.....	97
REFERINȚE.....	99

Cuvinte cheie: sindrom coronarian acut; leziune culpabilă; tomografie prin coerență optică; plăci coronariene vindecate; învățare profundă; detecție automată stent; ateroscleroză sistemică; inflamație; Galectină-3.

LISTA DE PUBLICAȚII

Articole publicate *in extenso* ca rezultat al cercetării doctorale

- Prim autor -

1. **Onea** HL, Spînu M, Homorodean C, Olinic M, Lazăr FL, Ober MC, Stoian D, Itu LM, Olinic DM. Distinctive Morphological Patterns of Complicated Coronary Plaques in Acute Coronary Syndromes: Insights from an Optical Coherence Tomography Study. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Nov 17;12(11):2837. doi: 10.3390/diagnostics12112837. *ISI Factor de impact - 3.99 (studiu cuprins în capitolul Contribuția personală)*
2. **Onea** HL, Spînu M, Homorodean C, Ober MC, Olinic M, Lazăr FL, Achim A, Tătaru DA, Olinic DM. Superficial Calcified Plates Associated to Plaque Erosions in Acute Coronary Syndromes. *Life (Basel)*. 2023 Aug 11;13(8):1732. doi:

10.3390/life13081732. *ISI Factor de impact - 3.2 (studiu cuprins în capitolul Contribuția personală)*

3. **Onea** HL, Homorodean C, Lazar FL, Negrea MO, Calin T, Bitea IC, Teodoru M, Nechita VI, Olteanu AL, Olinic DM. Galectin-3 Reflects Systemic Atherosclerosis in Patients with Coronary Artery Disease. *Medicina*. 2025; 61(8):1388. doi: 10.3390/medicina61081388. *ISI Factor de impact - 2.4 (studiu cuprins în capitolul Contribuția personală)*
4. **Onea** HL, Lazăr FL, Olinic DM, Homorodean C, Cortese B. The role of optical coherence tomography in guiding percutaneous coronary interventions- is left main the final challenge? *Minerva Cardiol Angiol*. 2024 Feb;72(1):41-55. doi: 10.23736/S2724-5683.22.06181-6. *ISI Factor de impact - 2.26 (articol tip Review cuprins in capitolul Stadiul actual al cunoașterii)*
5. **Onea** HL, Olinic M, Lazăr FL, Homorodean C, Ober MC, Spînu M, Achim A, Tătaru DA, Olinic DM. A Review Paper on Optical Coherence Tomography Evaluation of Coronary Calcification Pattern: Is It Relevant Today? *J. Cardiovasc. Dev. Dis*. 2024; 11(8): 231. doi: 10.3390/jcdd11080231. *ISI Factor de impact - 2.4 (articol tip Review cuprins in capitolul Stadiul actual al cunoașterii)*
- Autor principal -
6. Homorodean C, ***Onea** HL, Lazăr FL, Ober MC, Spînu M, Tătaru DA, Olinic M, Popa Ilie IR, Homorodean R, Leucuța DC, Olinic DM. OCT-Based Morphological Classification of Healed Coronary Plaques: Insights from Imaging of Fresh Thrombi at Different Stages of Healing and Implications for Post-Stenting Edge Dissections. *Medicina*. 2025; 61(8):1440. doi: 10.3390/medicina61081440. *ISI Factor de impact - 2. 4 (studiu cuprins în capitolul Contribuția personală)* *autor corespondent

INTRODUCERE

Ateroscleroza reprezintă o boală sistemică, cu debut precoce și evoluție lentă, dar cu potențial de destabilizare acută, constituind principala cauză de mortalitate și morbiditate cardiovasculară (CV) la nivel global. Procesul aterosclerotic depășește simpla acumulare de lipide în peretele vascular, implicând o rețea complexă de interacțiuni celulare, inflamație cronică și remodelare tisulară. În contextul bolii cardiace ischemice (BCI), sindroamele coronariene acute (SCA) sunt determinate, în concepția clasică, de ruptura unei plăci vulnerabile, însă nu toate leziunile vulnerabile evoluează către evenimente acute. Numeroase dovezi susțin existența unor episoade subclinice de tromboză și vindecare, care conduc la formarea așa-numitelor plăci vindecate (HCP). Imagistica intracoronariană de tipul tomografiei prin coerență optică (OCT) reprezintă o tehnică ideală pentru înțelegerea progresiei bolii aterosclerotice.

Inflamația constituie un element central al patogeniei aterosclerozei, influențând toate etapele evolutive ale plăcii. În acest context, Galectina-3 (Gal-3), o proteină secretată predominant de macrofage, s-a evidențiat drept un biomarker proinflamator și profibrotic cu potențial diagnostic și prognostic.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

SCA constituie forma cea mai severă a bolii cardiace ischemice și rămân o problemă majoră de sănătate publică, în ciuda progreselor în diagnostic și tratament. În

majoritatea cazurilor, SCA sunt cauzate de instabilizarea unor plăci aterosclerotice vulnerabile, predispuse la tromboză. Cele trei mecanisme patogenice principale identificate sunt: ruptura plăcii (PR), eroziunea plăcii (PE) și nodulul calcific (CN). Dacă PR este cea mai frecventă cauză, PE este responsabilă de aproximativ o treime dintre decesele subite sau infarctele fatale, iar CN este implicat în 5–8% dintre trombozele coronariene. Interesant, la circa 40% dintre pacienții cu moarte subită cardiacă nu se identifică tromboză acută, deși multe cazuri prezintă stenoză coronariană severă. În ciuda progreselor semnificative în diagnosticul și tratamentul SCA, înțelegerea mecanismelor implicate în destabilitatea plăcii aterosclerotice rămâne incompletă. Imagistica OCT, datorită rezoluției înalte, permite evaluarea in-vivo a morfologiei plăcilor vulnerabile și confirmă în mare parte datele histopatologice. Cu toate acestea, probabil și datorită prevalenței mai scăzute a leziunilor culpabile calcifice, există date OCT cu privire la o nouă entitate responsabilă de apariția SCA nedescrisă anterior la studiile autopsice—placa superficială de calciu (SCP), caracterizată prin prezența de calciu sub formă de striuri, fără semne de CN.

Integrarea imagisticii OCT în cardiologia intervențională este limitată de factori precum costurile, complexitatea interpretării și variabilitatea inter-observator. În acest context, inteligența artificială (AI), în special prin tehnici de învățare automată (ML) și învățare profundă (deep learning- DL), poate oferi soluții automate și standardizate de analiză a imaginilor. ML necesită selecția caracteristicilor relevante de către expertul uman, în timp ce DL, prin rețele neuronale convoluționale (CNN), extrage automat trăsături esențiale din datele brute. Studii recente au explorat aplicarea acestor metode în detecția automată a stentului, cu rezultate promițătoare.

Pe de altă parte, nu toate leziunile vulnerabile evoluează către o manifestare clinică acută. Tot mai multe dovezi susțin existența unor episoade silențioase de instabilitate și tromboză, urmate de vindecare locală. Aceste HCP reflectă un proces biologic dinamic și recurent, caracterizat prin vindecarea trombului cu formare de țesut fibros și reendotelizare cu implicații importante asupra progresiei aterosclerozei. Histologic, HCP se caracterizează printr-o structură stratificată, iar imagistica OCT permite identificarea acestei entități cu sensibilitate și specificitate ridicate. Totuși, datele in-vivo sunt încă limitate, în special în ceea ce privește influența morfologiei plăcii subiacente asupra HCP, iar interpretarea imaginii poate fi afectată de confuzii cu alte tipuri de plăci. Prin urmare, sunt necesare studii suplimentare care să ofere o caracterizare imagistică detaliată a HCP precum și pentru o definire mai precisă a rolului biologic și relevanței clinice.

Inflamația este elementul-cheie care influențează inițierea, progresia și instabilizarea plăcii aterosclerotice. În acest cadru, Gal-3, o moleculă produsă în principal de macrofage, a atras atenția prin rolul său în promovarea inflamației, remodelării și fibrogenezei. Deși validată în insuficiența cardiacă, implicarea sa în boala cardiacă ischemică și în ateroscleroza sistemică este încă incomplet elucidată. Studiile arată niveluri crescute de Gal-3 în SCA comparativ cu sindroamele coronariene cronice (SCC), iar unele cercetări sugerează o asociere cu severitatea afectării coronariene. În schimb, alte studii nu au confirmat o corelație cu numărul vaselor afectate. Există de asemenea date limitate privind corelația cu leziunile carotidiene și femurale, însă lipsesc studii dedicate altor teritorii vasculare, cum ar fi artera radială. Având în vedere acestea, Gal-3 rămâne un biomarker promițător, dar cu rol clinic neclar în evaluarea aterosclerozei multiteritoriale, aspect esențial pentru stratificarea riscului CV.

CONTRIBUȚII PERSONALE

Studiul 1: Identificarea cu ajutorul OCT a mecanismelor care stau la baza instabilizării plăcilor aterosclerotice

Obiective: Obiectivul principal al acestui studiu a fost de a evalua caracteristicile morfologice ale plăcilor complicate în cazul pacienților cu SCA, utilizând OCT, în speță aspectul acestora la interfața luminală, structura subiacentă zonei de complicație precum și elementele de topografie lezională. În plus, se va investiga prevalența lor, posibilele corelații cu tabloul clinic, respectiv influența morfologiei specifice a complicației asupra strategiei terapeutice ulterioare.

Material și metode: Au fost incluși într-o analiză retrospectivă pacienți consecutivi cu diagnostic de SCA cu indicație de angiografie coronariană (CA) diagnostică și care au efectuat imagistică OCT după CA în perioada ianuarie 2012 – mai 2021.

Datele clinice despre factorii demografici, factorii de risc CV, respectiv istoricul de boală CV au fost obținute din foile de observație clinică. Pentru identificarea leziunii culpabile la CA s-au folosit în principal criteriile electrocardiografice, angiografice, respectiv ecocardiografice. S-a evaluat severitatea stenozei (vizual, cantitativ), lungimea leziunii, respectiv statusul multivascular.

Toate imaginile OCT au fost arhivate digital într-o bază de date dedicată-RoM1OCTRegistry. Pentru definirea plăcii aterosclerotice a fost necesară identificarea unui segment cu pierderea structurii trilaminare normale a peretelui vascular. Imaginile OCT intracoronariene au fost analizate la intervale de 1 mm pentru a identifica leziunile culpabile și a le descrie caracteristicile morfologice.

Rezultate: În total, 70 de pacienți cu 70 de leziuni culpabile au fost incluși în analiza finală. Vârsta medie a fost de 59,7 ani, cu o predominanță masculină. Profilul factorilor de risc CV a fost similar între grupuri, remarcându-se o prevalență crescută a HTA și a dislipidemie. La momentul internării, cea mai frecventă prezentare clinică a fost angina instabilă (UAP) (48,6%), urmată de infarct miocardic fără supradenivelare ST și infarct miocardic cu supradenivelare ST (STEMI).

Au fost identificate trei entități morfologice distincte responsabile pentru apariția unui SCA: Tipul I – disrupția intimală (ID) - 50%, dintre care 31,4% au prezentat PR, iar 18,6% PE; Tipul II – stenoza semnificativă (SS) - 27,1%, asociată cu trăsături de vulnerabilitate (infiltrat macrofagic 84,2%); Tipul III – CN - 22,9%.

Pacienții cu placă tip III au prezentat leziuni culpabile mai lungi ($p = 0,04$) și un trend către o afectare coronariană mai extinsă. Leziunile tip II au determinat cel mai frecvent stenoze strânse ($>90\%$) (89,5%; $p < 0,001$), în timp ce leziunile tip III stenoze semnificative (70%-90%).

Prezența trombului coronarian a fost semnificativ asociată cu plăcile ID tip I (68,6%; $p = 0,001$). Inflamația intimală a avut o prevalență ridicată, similară în cadrul celor trei grupuri. SCP a fost semnificativ mai frecvent asociată cu plăcile tip III (62,5%; $p = 0,04$). Plăcile tip II s-au asociat puternic cu fibroateromul (FA) (94,7%; $p = 0,002$), și mai slab cu îngroșarea intimală patologică (PIT) ($p = 0,04$).

Analiza topografiei lezionale relevă că plăcile ID tip I se complică predominant în segmentul proximal al plăcii (60%; $p = 0,009$). În cazul leziunilor tip I au existat patru factori principali de susceptibilitate la complicație: FA cu elemente de vulnerabilitate (inflamație), FA cu capșon subțire (TCFA), SCP, respectiv PIT. Nu s-a observat o corelație semnificativă între PR sau PE și aceștia ($p = 0,08$), însă s-a decelat un trend către o frecvență mai mare a PR în context de TCFA, respectiv PE în contextul SCP.

Concluzii: Studiul de față a demonstrat că ID este principalul mecanism de instabilizare al plăcii, afectând mai ales segmentele proximale. SS tip II apare frecvent pe fondul unui FA cu inflamație marcată și stenoză severă. NC are o incidență mai mare

decât estimările anterioare, corelându-se cu inflamația dar și severitatea și extensia bolii coronariene. SCP este o placă calcifică vulnerabilă, asociată frecvent cu PE, și trebuie recunoscută drept element de risc în SCA.

Studiu 2. Evaluarea automată a stentului și a stenozei reziduale în imagistica OCT folosind AI

Obiective: Obiectivul acestui studiu a fost evaluarea unei metodologii bazate pe rețele neuronale profunde pentru detectarea precisă a stenturilor, eliminând necesitatea detectării individuale a strut-urilor, precum și pentru calculul automat al stenozei reziduale intrastent.

Material și metode: Detectarea stenturilor a fost realizată prin intermediul a trei etape principale: pre-procesarea setului de date de antrenare, având ca scop eliminarea zgomotului și segmentarea lumenului arterial; antrenarea CNN pentru identificarea prezenței stentului la nivelul vasului; respectiv post-procesarea rezultatelor în vederea determinării localizării precise a stentului și a estimării gradului de stenoză reziduală.

Pentru antrenare s-a folosit un set de date format din 30 de achiziții OCT, care conține aproximativ 10.000 de secvențe adnotate de specialist. Setul de date a fost echilibrat- 5.000 de imagini cu stent și 5.000 fără stent. Din cele 30 de achiziții, 28 au avut cel puțin un stent, în timp ce 2 nu au avut niciunul. Lungimea medie a unui stent a fost de 31,1 mm. Antrenamentul a durat 38 de epoci.

Rezultate: Algoritmul de detecție a stentului a identificat corect pozițiile de început și final în majoritatea cazurilor (precizie 96,4%, scor F1 94%). În unele situații a existat un decalaj minor în determinarea pozițiilor stentului, iar în trei cazuri (două fals negative și un fals pozitiv) detecția a eșuat din cauza artefactelor sau anatomiei complexe. Estimarea gradului de stenoză reziduală a fost foarte precisă- coeficient Pearson 0,86, eroare medie 1,4%, ceea ce indică o corelație puternică între valorile reale și cele prezise de model.

Concluzii: Conform acestui studiu, utilizarea DL pentru analiza imagisticii OCT reprezintă o direcție promițătoare în îmbunătățirea evaluării rezultatului procedurilor coronariene percutane (PCI), iar metoda propusă bazată pe CNN permite o detectare acurată a stentului precum și a gradului de stenoză reziduală intrastent.

Studiul 3. Caracteristicile și semnificația plăcilor coronariene vindecate identificate cu ajutorul OCT la pacienții cu SCA

Obiective: Obiectivul principal al acestui studiu a fost de a realiza o caracterizare detaliată a aspectelor imagistice OCT ale HCP în funcție de țesutul subiacent – fibros, lipidic sau calcific. Având în vedere absența validării histopatologice și riscul de confuzie OCT între HCP și alte entități, analiza a fost inițiată pornind de la trombi proaspeți aflați în diverse stadii de vindecare. Acești trombi oferă o dovadă imagistică directă privind procesul de formare al HCP. În plus, ne propunem să investigăm prevalența HCP culpabile la pacienții cu SCA și să analizăm semnificația lor clinică, în mod particular legătura cu apariția disecțiilor la marginea stentului (edge dissections - ED).

Material și metode: Am efectuat un studiu retrospectiv de cohortă care a inclus 87 de pacienți consecutivi care s-au prezentat cu SCA și indicație de CA urmată de imagistică OCT între ianuarie 2019 și ianuarie 2024. Imaginile OCT au fost studiate cadru-cu-cadru pentru a identifica leziunea culpabilă. S-au utilizat criterii validate pentru caracterizarea plăcii, identificându-se trei tipuri de plăci: fibroase, lipidice și calcifice.

Un subgrup Pilot de pacienți cu trombi proaspeți la nivelul leziunii culpabile, aflați în diverse stadii de vindecare (continuum HCP-tromb), a permis o caracterizare morfologică detaliată a HCP, în ciuda absenței unei validări histologice. Au fost identificate trei aspecte imagistice distincte ale HCP: tip I – suprapus țesutului fibros, tip II – dispus peste țesut lipidic și tip III – dispus peste țesut calcific. Ulterior, prezența HCP a fost evaluată în întreaga populație de studiu. HCP culpabil a fost analizat apoi din perspectiva lungimii și severității stenozei, morfologiei plăcii, mecanismului SCA, precum și în funcție de localizarea într-un segment coronarian critic.

Corelațiile clinice au inclus asocierea cu rezultatele post-PCI, în special cu ED.

Rezultate: 27 de pacienți au prezentat continuum HCP- tromb la nivelul leziunii culpabile. Ulterior, în urma analizei OCT, un tipar HCP a fost identificat la nivelul leziunii culpabile la 78 de pacienți (89,7%), majoritatea cu SCA fără supradenivelare ST.

HCP au fost încadrate în cele trei tipuri conform criteriilor morfologice stabilite în urma analizei grupului Pilot: tipul I - 30,8%, tipul II -51,3% și tipul III -17,9%. În ceea ce privește morfologia țesutului subiacent- HCP de tip I a fost asociat în principal cu PIT (70,8%), HCP de tip II cu FA (80%), iar HCP de tip III cu FA calcific (92,9%, $p < 0,0001$). La analiza aspectului interfeței HCP cu țesutul subiacent se observă un arc hiperreflectiv la acest nivel, în special pentru HCP de tip II (77,5%) și tip III (78,6%) ($p < 0,0001$).

Referitor la mecanismul care a dus la apariția SCA, PE s-a asociat mai frecvent cu HCP tip I (75%), PR s-a asociat predominant cu tipul II (82,5%, $p < 0,0001$) și, într-o măsură mai redusă, cu tipul III (64,3%), iar CN a condus aproape exclusiv la apariția HCP de tip III.

Imaginile OCT post-stentare au fost analizate pentru a evalua prezența ED în zonele de „aterizare” ale stentului (landing zones – LZ). A fost evidențiată o corelație semnificativă între prezența ED și HCP la nivelul LZ (HR 4,14; IC 95%: 1,79–9,55; $p < 0,001$). Niciuna dintre ED observate nu a necesitat tratament.

Concluzii: Studiul de față demonstrează că analiza OCT a trombilor proaspeți în curs de organizare permite caracterizarea detaliată a HCP și clasificarea lor in-vivo în trei tipuri imagistice. Această abordare a contribuit la o detecție superioară a HCP prin recunoașterea unor caracteristici OCT subtile. Prezența HCP la nivelul LZ poate genera vulnerabilitate mecanică, astfel că tehnica noastră ar putea optimiza rezultatele PCI prin selectarea unei LZ fără HCP sau utilizarea unor stenturi mai lungi.

Studiul 4. Vindecare în „timp real” a trombului coronarian evidențiată cu ajutorul OCT în context de STEMI

Acest studiu constă într-o prezentare de caz clinic care întărește ideea conform căreia toți trombii non-ocluzivi suferă probabil un proces de vindecare, proces contributiv major la progresia aterosclerozei. Este vorba despre o pacientă de 62 de ani, la care OCT efectuat la 8 zile după un STEMI acut tratat prin triplă terapie antitrombotică potență inițial, relevă o placă culpabilă cu material trombotic proaspăt și o tranziție flu spre o HCP progresiv mai organizată- indicând tromb în curs de vindecare. Această observație confirmă in-vivo datele studiilor anterioare morfopatologice care sugerează că vindecarea trombului începe la cel puțin 5-7 zile de la debut.

S-a implantat un stent farmacologic activ, obținându-se o expansiune optimă, însă cu prolaps tisular extins între strut-uri. Această constatare ridică întrebări privind managementul optim al prolapsului, o entitate frecventă dar controversată din punct de vedere prognostic, cu date contradictorii în literatură. Lipsa de date asupra prolapsului tisular în contextul HCP sugerează o direcție importantă de cercetare, în special privind tipologia prolapsului și influența arhitecturii stentului asupra acestui fenomen.

Studiul 5. Implicațiile Galectinei-3 în ateroscleroza sistemică evaluată prin CA și ecografie vasculară multiteritorială

Obiective: Scopul acestui studiu a fost evaluarea nivelurilor circulante de Gal-3 la pacienții cu BCI, precum și analiza posibilelor corelații cu severitatea afectării coronariene, respectiv prezența leziunilor aterosclerotice în teritorii extracoronariene-carotidian, femural și radial. Totodată, s-a investigat influența formei de prezentare clinică asupra nivelurilor circulante de Gal-3, precum și asupra gradului de afectare aterosclerotică sistemică. De asemenea, s-a urmărit potențialul prognostic al Gal-3 în ceea ce privește apariția evenimentelor clinice pe termen scurt la pacienții cu SCA.

Material și metode: Am desfășurat un studiu observațional prospectiv de cohortă în intervalul ianuarie – martie 2025 care a inclus 75 de pacienți consecutivi, repartizați în trei grupuri: grupul control, grupul SCA și grupul SCC. Gal-3 s-a recoltat în primele 24 de ore de la internare. Severitatea și extensia aterosclerozei a fost evaluată la CA și prin ecografie vasculară a arterelor carotide, femurale și radiale. Nivelurile de Gal-3 au fost comparate între grupul control și pacienții cu BCI, apoi între subgrupurile SCA și SCC. Ulterior, a fost realizată o analiză suplimentară pe subgrupuri, împărțind pacienții în funcție de valoarea mediană a Gal-3.

Determinarea Gal-3 s-a realizat prin tehnica ELISA folosind un kit comercial-Thermo Fisher LSG, SUA. Pacienții au fost urmăriți clinic ambulator la 1 și 3 luni.

Rezultate: În analiza finală au fost incluși 56 de pacienți, cu o vârstă medie de 65,9 ani, predominanța fiind net masculină. Dintre aceștia, 42,8% au avut un diagnostic de SCA.

Valorile serice ale Gal-3 au fost semnificativ mai mari la pacienții cu BCI comparativ cu martorii, respectiv SCA comparativ cu SCC. S-a observat o corelație slab pozitivă între Gal-3 și vârstă. La analiza curbei ROC am stabilit o valoare limită a Gal-3 > 20,18 ng/mL pentru a prezice SCA cu o acuratețe moderată (AUC 0,685, IC 95%: 0,539–0,831; $p = 0.019$).

Nivelul Gal-3 s-a corelat moderat cu severitatea leziunii culpabile ($r = 0.303$, $p = 0.023$) și puternic cu severitatea maximă a altor leziuni tratate ($r = 0.619$, $p = 0.006$). În plus, a fost identificată o corelație pozitivă între Gal-3 și PT carotidian ($r = 0.322$; $p = 0.016$). Pacienții cu Gal-3 peste mediană au avut valori ale PT femural semnificativ mai mari ($p = 0.046$).

Am efectuat o analiză multivariată pentru a identifica predictorii independenți ai nivelurilor crescute de Gal-3. Aceștia au fost: vârsta, severitatea leziunii culpabile și prezentarea ca SCA. La urmărirea s-au consemnat două evenimente clinice, ambele reprezentând episoade de UAP, apărute la pacienți cu SCA și niveluri crescute de Gal-3.

Concluzii: Studiul de față a demonstrat că nivelurile Gal-3 sunt crescute în SCA și se corelează cu severitatea și extensia aterosclerotică- la nivelul coronarian, carotidian și femural. Aceste constatări susțin potențialul Gal-3 ca instrument util în evaluarea riscului și în supravegherea evoluției bolii aterosclerotice, aducând valoare prin analiza comparativă a implicării Gal-3 în mai multe teritorii vasculare, toate investigate concomitent în cadrul aceleiași cohorte.

CONCLUZII GENERALE

1. ID reprezintă mecanismul cel mai frecvent de instabilizare a plăcilor aterosclerotice și afectează în principal segmentele proximale ale plăcilor
2. Entitatea SS tip II are o prevalență relativ crescută în SCA și se manifestă pe fondul unui FA inflammat care determină preponderent o stenoză strânsă

3. CN apare în studiul de față cu o incidență superioară celei raportate și se asociază cu severitatea și extensia afectării coronariene; se corelează puternic cu inflamația și într-o mai mică măsură cu SCP
4. Entitatea SCP se conturează ca fiind o placă calcifică vulnerabilă ce poate conduce la apariția SCA în special prin PE și ar trebui considerată un element calcific de risc, alături de CP și CN
5. Utilizarea DL pentru analiza imagisticii OCT reprezintă o direcție promițătoare în îmbunătățirea evaluării post-PCI
6. Folosirea unui model bazat pe CNN a permis o detectare acurată a stentului precum și o bună estimare a stenozei reziduale intrastent
7. HCP au o prevalență ridicată la nivelul leziunii culpabile în studiul de față
8. Analiza detaliată a HCP a fost posibilă în lipsa unei validări histologice, pornind de la aspectul trombilor intracoronarieni proaspeți, aflați în diferite stadii de organizare
9. HCP pot fi clasificate în trei tipuri imagistice, în funcție de anumite criterii morfologice – placa subiacentă, arc hiperlucent
10. Prezența HCP la nivelul LZ pare să creeze vulnerabilitate mecanică și se asociază cu un risc crescut de ED post-implantare de stent
11. Prin sistemul nostru de clasificare s-a obținut o rată superioară de detecție a HCP, ceea ce ar putea contribui la optimizarea rezultatelor PCI prin selectarea unei LZ lipsite de HCP sau prin alegerea unor stenturi mai lungi
12. Episoadele repetate de tromboză non-ocluzivă – vindecare sunt factori fundamentali în progresia aterosclerozei coronariene
13. Gal-3 este semnificativ crescută la pacienții cu BCI, dar mai ales în cazul celor cu SCA, având o acuratețe moderată în prezicerea SCA
14. Există o corelație pozitivă între Gal-3 și severitatea stenzelor coronariene
15. Gal-3 este asociată cu o severitate mai mare a aterosclerozei la nivel carotidian și femural
16. Gal-3 ar putea constitui un instrument util în evaluarea riscului CV și în supravegherea evoluției bolii aterosclerotice sistemice
17. Studiul de față prezintă relevanță prin faptul că oferă o analiză comparativă a implicării Gal-3 în multiple teritorii vasculare, toate evaluate concomitent în cadrul aceleiași populații de pacienți

ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE CERCETĂRII DOCTORALE

Cercetarea doctorală de față aduce mai multe contribuții originale în domeniul cardiologiei intervenționale și al înțelegerii mecanismelor fiziopatologice implicate în SCA, prin integrarea analizei imagistice OCT de înaltă rezoluție, a evaluării sistemice a inflamației și a aplicațiilor recente de AI.

O primă contribuție relevantă constă în analiza complexă a mecanismelor de instabilitate a plăcii aterosclerotice în SCA, identificând trei mari procese principale. De asemenea, lucrarea aduce în prim-plan o entitate imagistică puțin explorată anterior in vivo – SCP, pentru care s-a demonstrat o asociere semnificativă cu PE. În acest context, cercetarea subliniază existența unor componente calcifice vulnerabile suplimentare, dincolo de CP și CN, care pot contribui la instabilitatea coronariană.

În cadrul tezei a fost propusă și testată o clasificare inovatoare a HCP în trei tipuri imagistice distincte, pe baza morfologiei plăcii subiacente și a aspectului interfeței HCP-

țesut subiacent. Prevalența HCP la nivelul leziunilor culpabile a fost ridicată, iar analiza imagistică detaliată, chiar și în absența unei validări histologice, a fost posibilă prin evaluarea inedită a trombilor intracoronarieni aflați în diferite stadii de organizare.

O contribuție importantă este reprezentată de identificarea asocierii dintre prezența HCP la nivelul LZ și un risc crescut de ED post-implantare de stent. Această observație, împreună cu sistemul de clasificare al HCP elaborat, care a permis o rată mai mare de detecție a acestor leziuni, are implicații directe în optimizarea rezultatului PCI, prin ghidarea alegerii precise a LZ și a lungimii optime a stentului.

O altă direcție inovatoare a cercetării constă în dezvoltarea și validarea unor algoritmi de AI (DL, CNN) pentru analiza imagisticii OCT. Aceștia au fost integrați într-o aplicație de adnotare proprie și au permis detecția automată a stentului, evaluarea lumenului și estimarea severității stenozelor reziduale intrastent, cu o acuratețe ridicată, deschizând perspectiva utilizării AI în optimizarea deciziilor terapeutice post-PCI.

Pe lângă analiza OCT, teza aduce un aport original în evaluarea rolului biomarkerului inflamator Gal-3 în boala aterosclerotică coronariană și sistemică. Corelațiile pozitive identificate între nivelul Gal-3 și severitatea stenozelor coronariene, carotidiene și femurale susțin potențialul acestui marker ca instrument de stratificare a riscului CV și de monitorizare a progresiei aterosclerozei sistemice.

În mod particular, studiul prezentat este printre puținele care realizează o evaluare comparativă simultană a Gal-3 în multiple teritorii vasculare în cadrul aceleiași populații de pacienți, oferind o imagine integrativă asupra caracterului sistemic al inflamației în boala aterosclerotică.

Prin toate aceste direcții de cercetare, lucrarea doctorală oferă o perspectivă inovatoare și multidimensională asupra patogenezei SCA, integrând analiza morfologică OCT, biomarkerii inflamatori și instrumentele moderne de procesare bazate pe AI, cu aplicații directe în îmbunătățirea diagnosticului, evaluării riscului și ghidării terapeutice în bolile CV.

PhD THESIS (Abstract)

Complicated Atherosclerotic Plaque Imaging in Acute Coronary Syndromes – Clinical Implications

PhD Student **Horea-Laurențiu ONEA**

PhD Supervisor **Prof. dr. Dan Mircea OLINIC**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

Table of Contents

INTRODUCTION	1
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	5
1. Optical coherence tomography- general data	7
2. The complicated atherosclerotic plaque	9
2.1. The evolution of coronary atherosclerosis	10
2.1.1. Pathological intimal thickening	10
2.1.2. Fibroatheroma.....	10
2.1.3. Calcific fibroatheroma.....	11
2.1.4. Thin-cap fibroatheroma	12
2.2. Coronary thrombosis	14
2.2.1. Plaque rupture.....	14
2.2.2. Plaque erosion	16
2.2.3. Calcified nodule	17
3. Healed coronary plaques	19
4. Inflammation in atherosclerotic disease	21
4.1. Overview of the role of inflammation in atheroma genesis and progression.....	21
4.2. Galectine-3 as a marker of atherosclerotic disease	23
PERSONAL CONTRIBUTION	27
5. Working hypothesis/ objectives	29
6. Study 1: OCT-Based Identification of the Mechanisms Underlying Atherosclerotic Plaque Destabilization	31
6.1. Introduction.....	31
6.2. Objective	32
6.3. Material and methods	32
6.4. Results	35
6.5. Discussion	42
6.6. Conclusion	45
7. Study 2: Automated Evaluation of Stent and Residual Stenosis in OCT Imaging Using AI	47
7.1. Introduction.....	47
7.3. Material and methods	47
7.4. Results	49
7.5. Discussion	51
7.6. Conclusion	52
8. Study 3: Characteristics and Clinical Significance of Healed Coronary Plaques Identified by OCT in Patients with ACS	53
8.1. Introduction.....	53
8.2. Objective	54
8.3. Material and methods	54
8.4. Results	58
8.5. Discussion	67
8.6. Conclusion	72

9. Study 4: Real-Time Healing of Coronary Thrombus Revealed by OCT in the Context of STEMI.....	73
10. Study 5: Implications of Galectin-3 in Systemic Atherosclerosis Assessed by CA and Multiterritorial Vascular Ultrasound	77
10.1. Introduction.....	77
10.2. Objective.....	78
10.3. Material and methods.....	78
10.4. Results.....	83
10.5. Discussion.....	89
10.6. Conclusion.....	93
11. General conclusions.....	95
12. Originality and innovative contributions of the thesis	97
REFERENCES.....	99

Keywords: acute coronary syndrome; culprit lesion; optical coherence tomography; healed coronary plaques; deep learning; automatic stent detection; systemic atherosclerosis; inflammation; Galectin-3.

PUBLICATIONS

Full-text articles published as a result of doctoral research

- First author -

1. **Onea** HL, Spînu M, Homorodean C, Olinic M, Lazăr FL, Ober MC, Stoian D, Itu LM, Olinic DM. Distinctive Morphological Patterns of Complicated Coronary Plaques in Acute Coronary Syndromes: Insights from an Optical Coherence Tomography Study. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Nov 17;12(11):2837. doi: 10.3390/diagnostics12112837. *ISI Impact factor - 3.99 (study included in the chapter Personal contribution)*
2. **Onea** HL, Spînu M, Homorodean C, Ober MC, Olinic M, Lazăr FL, Achim A, Tătaru DA, Olinic DM. Superficial Calcified Plates Associated to Plaque Erosions in Acute Coronary Syndromes. *Life (Basel)*. 2023 Aug 11;13(8):1732. doi: 10.3390/life13081732. *ISI Impact factor - 3.2 (study included in the chapter Personal contribution)*
3. **Onea** HL, Homorodean C, Lazar FL, Negrea MO, Calin T, Bitea IC, Teodoru M, Nechita VI, Olteanu AL, Olinic DM. Galectin-3 Reflects Systemic Atherosclerosis in Patients with Coronary Artery Disease. *Medicina*. 2025; 61(8):1388. doi: 10.3390/medicina61081388. *ISI Impact factor - 2.4 (study included in the chapter Personal contribution)*
4. **Onea** HL, Lazăr FL, Olinic DM, Homorodean C, Cortese B. The role of optical coherence tomography in guiding percutaneous coronary interventions- is left main the final challenge? *Minerva Cardiol Angiol*. 2024 Feb;72(1):41-55. doi: 10.23736/S2724-5683.22.06181-6. *ISI Impact factor - 2.26 (Review article included in the chapter Current state of knowledge)*
5. **Onea** HL, Olinic M, Lazăr FL, Homorodean C, Ober MC, Spînu M, Achim A, Tătaru DA, Olinic DM. A Review Paper on Optical Coherence Tomography Evaluation of Coronary Calcification Pattern: Is It Relevant Today? *J. Cardiovasc. Dev. Dis*. 2024; 11(8): 231. doi: 10.3390/jcdd11080231. *ISI Impact factor - 2.4 (Review article included in the chapter Current state of knowledge)*

- Lead author -

6. Homorodean C, ***Onea** HL, Lazăr FL, Ober MC, Spînu M, Tătaru DA, Olinic M, Popa Ilie IR, Homorodean R, Leucuța DC, Olinic DM. OCT-Based Morphological Classification of Healed Coronary Plaques: Insights from Imaging of Fresh Thrombi at Different Stages of Healing and Implications for Post-Stenting Edge Dissections. *Medicina*. 2025; 61(8):1440. doi: 10.3390/medicina61081440. *ISI Impact factor – 2.4 (study included in the chapter Personal contribution)* *corresponding author

INTRODUCTION

Atherosclerosis is a systemic disease with an early onset and slow progression, yet it holds the potential for acute destabilization, representing the leading cause of cardiovascular (CV) morbidity and mortality worldwide. The atherosclerotic process extends beyond the mere accumulation of lipids in the vascular wall, involving a complex network of cellular interactions, chronic inflammation, and tissue remodeling. In the context of coronary artery disease (CAD), acute coronary syndromes (ACS) are classically attributed to the rupture of a vulnerable plaque. However, not all vulnerable lesions progress to acute events. A growing body of evidence supports the existence of subclinical episodes of thrombosis and healing, leading to the formation of so-called healed culprit plaques (HCP). Intracoronary imaging, particularly optical coherence tomography (OCT), is an ideal technique for understanding the progression of atherosclerotic disease.

Inflammation plays a central role in the pathogenesis of atherosclerosis, influencing all stages of plaque evolution. In this context, Galectin-3 (Gal-3), a protein predominantly secreted by macrophages, has emerged as a pro-inflammatory and pro-fibrotic biomarker with both diagnostic and prognostic potential.

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

ACS represent the most severe form of CAD and remain a major public health issue despite advances in diagnosis and treatment. In most cases, ACS are caused by the destabilization of vulnerable atherosclerotic plaques that are prone to thrombosis. The three main pathogenic mechanisms identified are: plaque rupture (PR), plaque erosion (PE), and calcified nodule (CN). While PR is the most common cause, PE accounts for approximately one-third of sudden deaths or fatal myocardial infarctions, and CN is implicated in 5–8% of coronary thromboses. Interestingly, in nearly 40% of patients with sudden cardiac death, no acute thrombosis is identified, although many of these cases show severe coronary stenosis.

Despite significant progress in the diagnosis and treatment of ACS, our understanding of the mechanisms underlying atherosclerotic plaque destabilization remains incomplete. OCT, owing to its high resolution, enables in-vivo evaluation of vulnerable plaque morphology and largely confirms histopathological findings. However, likely due to the lower prevalence of calcified culprit lesions, OCT has provided data on a novel entity not previously described in autopsy studies—the superficial calcified plate (SCP), characterized by sheet-like calcium without features of CN.

The integration of OCT imaging into interventional cardiology is still limited by factors such as cost, complexity of interpretation, and inter-observer variability. In this

context, artificial intelligence (AI)—particularly through machine learning (ML) and deep learning (DL) techniques—can offer automated and standardized image analysis solutions. ML requires the manual selection of relevant features by human experts, while DL, using convolutional neural networks (CNN), can automatically extract essential features from raw data. Recent studies have explored the application of these methods in automatic stent detection, yielding promising results.

On the other hand, not all vulnerable plaques progress to clinical acute events. An increasing body of evidence supports the existence of silent episodes of instability and thrombosis, followed by localized healing. These HCP reflect a dynamic and recurrent biological process, characterized by thrombus healing, fibrous tissue formation, and re-endothelialization, with important implications for atherosclerosis progression. Histologically, HCP exhibit a layered structure, and OCT imaging allows their identification with high sensitivity and specificity. However, in-vivo data remain limited, especially regarding the influence of underlying plaque morphology on HCP development, and image interpretation may be confounded by similarities with other plaque types. Therefore, further studies are needed to provide a detailed imaging characterization of HCP and to better define their biological role and clinical relevance.

Inflammation is a key factor influencing the initiation, progression, and destabilization of atherosclerotic plaques. In this context, Gal-3—a molecule primarily produced by macrophages—has drawn attention for its role in promoting inflammation, tissue remodeling, and fibrosis. While validated as a biomarker in heart failure, its involvement in CAD and systemic atherosclerosis remains incompletely understood. Studies have shown elevated Gal-3 levels in ACS compared to chronic coronary syndromes (CCS), and some reports suggest an association with the severity of CAD. In contrast, other studies did not confirm a correlation with the number of affected vessels. There are also limited data regarding its association with carotid and femoral lesions, and dedicated studies on other vascular territories, such as the radial artery, are lacking. Given these considerations, Gal-3 remains a promising biomarker, but its clinical role in assessing multiterritorial atherosclerosis- a crucial aspect for CV risk stratification- is still unclear.

PERSONAL CONTRIBUTION

Study 1: OCT-Based Identification of the Mechanisms Underlying Atherosclerotic Plaque Destabilization

Objectives: The primary objective of this study was to assess the morphological characteristics of complicated plaques in patients with ACS, using OCT. Particular attention was given to luminal surface features, the structure underlying the site of complication, and lesion topography. Additionally, the study aimed to evaluate the prevalence of each morphological subtype, their potential correlations with clinical presentation, and the impact of plaque morphology on subsequent therapeutic strategy.

Materials and Methods: This was a retrospective analysis including consecutive patients diagnosed with ACS who underwent diagnostic coronary angiography (CA) followed by OCT imaging between January 2012 and May 2021.

Clinical data, including demographics, CV risk factors, and CV disease history, were collected from hospital records. Culprit lesion identification during CA was based on electrocardiographic, angiographic, and echocardiographic criteria. Lesion severity (visual and quantitative), length, and multivessel status were evaluated.

All OCT images were digitally archived in a dedicated database – RoM1OCTRegistry. Atherosclerotic plaques were defined by the loss of the normal three-layered structure of the vessel wall. Intracoronary OCT images were analyzed at 1-mm intervals to identify culprit lesions and describe their morphological characteristics.

Results: A total of 70 patients with 70 culprit lesions were included in the final analysis. The mean age was 59.7 years, with a predominance of male patients. CV risk profiles were similar across groups, with a high prevalence of hypertension and dyslipidemia. At admission, the most common clinical presentation was unstable angina (UAP) (48.6%), followed by non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI) and ST-elevation myocardial infarction (STEMI).

Three distinct morphological entities responsible for ACS were identified: Type I – Intimal disruption (ID): 50% of cases, including 31.4% with PR and 18.6% with PE; Type II – Significant stenosis (SS): 27.1%, frequently associated with vulnerability features such as macrophage infiltration (84.2%); Type III – CN: 22.9%.

Patients with Type III plaques had significantly longer culprit lesions ($p = 0.04$) and showed a trend toward more extensive coronary disease. Type II lesions most frequently caused tight stenoses ($>90\%$) (89.5%; $p < 0.001$), whereas Type III lesions were associated with significant (70–90%) stenoses.

Coronary thrombus presence was significantly associated with Type I ID plaques (68.6%; $p = 0.001$). Intimal inflammation showed high and similar prevalence across all groups. SCP were more frequently associated with Type III plaques (62.5%; $p = 0.04$). Type II plaques were strongly associated with fibroatheroma (FA) (94.7%; $p = 0.002$) and, to a lesser extent, with pathological intimal thickening (PIT) ($p = 0.04$).

Lesion topography analysis revealed that Type I ID plaques most often complicated in the proximal segment of the plaque (60%; $p = 0.009$). Four main factors of susceptibility to complication in Type I plaques were identified: FA with vulnerability features (inflammation), thin-cap FA (TCFA), SCP, and PIT. No statistically significant correlation was found between PR or PE and these factors ($p = 0.08$), although a trend was observed: PR was more frequently associated with TCFA, whereas PE was more often linked to SCP.

Conclusions: This study demonstrated that ID is the leading mechanism of plaque destabilization in ACS, predominantly affecting proximal plaque segments. Type II SS commonly develops on inflamed FA with severe narrowing. CN were more prevalent than previously estimated and were associated with both inflammation and the severity/extent of CAD. SCP appear to be a vulnerable calcified plaque phenotype, frequently associated with PE, and should be recognized as a distinct risk factor in ACS.

Study 2: Automated Evaluation of Stent and Residual Stenosis in OCT Imaging Using AI

Objectives: The aim of this study was to evaluate a DL-based methodology for accurate detection of stents in OCT imaging—without the need for individual strut detection—as well as for the automated quantification of in-stent residual stenosis.

Materials and Methods: Stent detection was performed through a three-step pipeline: (1) preprocessing of the training dataset to reduce noise and segment the arterial lumen; (2) training of a CNN to identify the presence of a stent within the vessel; and (3) postprocessing to refine stent localization and estimate the degree of residual stenosis.

The model was trained on a dataset comprising 30 OCT acquisitions, totaling approximately 10,000 manually annotated frames. The dataset was balanced: 5,000

frames with visible stent structures and 5,000 without. Out of the 30 acquisitions, 28 included at least one stent, while 2 had none. The mean stent length was 31.1 mm. The training process ran for 38 epochs.

Results: The stent detection algorithm correctly identified the proximal and distal stent boundaries in most cases, with 96.4% accuracy and an F1 score of 94%. In a few cases, minor boundary shifts were observed. Detection failed in three instances (two false negatives and one false positive), primarily due to imaging artifacts or complex vascular anatomy.

The estimation of in-stent residual stenosis was highly accurate, with a Pearson correlation coefficient of 0.86 and a mean absolute error of 1.4%, indicating a strong correlation between true and predicted values.

Conclusions: According to this study, DL represents a promising tool for enhancing the assessment of post-percutaneous coronary interventions (PCI) outcomes in OCT imaging. The proposed CNN-based method enables accurate detection of stents and automated quantification of residual in-stent stenosis, supporting its potential integration into interventional workflows for standardization and efficiency.

Study 3: Characteristics and Clinical Significance of Healed Coronary Plaques Identified by OCT in Patients with ACS

Objectives: The primary objective of this study was to provide a detailed characterization of HCP on OCT imaging based on the underlying tissue type—fibrous, lipid, or calcific. Given the lack of histopathological validation and the potential for OCT misclassification between HCP and other entities, the analysis began by identifying fresh thrombi at various stages of healing, as they offer direct imaging evidence of the HCP formation process. Additionally, we aimed to investigate the prevalence of culprit HCP in patients with ACS and to analyze their clinical significance, particularly their association with the occurrence of edge dissections (ED) following stent implantation.

Materials and Methods: We conducted a retrospective cohort study including 87 consecutive patients presenting with ACS who underwent CA followed by OCT imaging between January 2019 and January 2024. OCT pullbacks were analyzed frame by frame to identify the culprit lesion. Validated criteria were applied for plaque characterization, and plaques were categorized as fibrous, lipid, or calcific.

A pilot subgroup of patients with fresh thrombi at the level of the culprit lesion, captured at various stages of healing (HCP-thrombus continuum), allowed for detailed morphological characterization of HCP despite the absence of histological confirmation. Based on this analysis, three distinct OCT patterns of HCP were identified: Type I – overlying fibrous tissue, Type II – overlying lipid tissue and Type III – overlying calcific tissue.

These classification criteria were subsequently applied to the entire study population. Culprit HCP were analyzed in terms of lesion length and stenosis severity, plaque morphology, underlying ACS mechanism, and localization within critical coronary segments. Clinical correlations included the association between HCP and post-PCI outcomes, particularly ED at stent landing zones (LZ).

Results: 27 patients exhibited a visible HCP-thrombus continuum at the level of the culprit lesion. In total, OCT analysis identified a HCP pattern at the culprit lesion site in 78 patients (89.7%), with the majority presenting with non-ST-elevation ACS.

HCP were classified according to the three types established in the pilot analysis: Type I- 30.8%, Type II- 51.3% and Type III- 17.9%. With respect to the underlying plaque morphology, Type I HCP was predominantly associated with PIT (70.8%), Type II HCP with FA (80%) and Type III HCP with calcific FA (92.9%) ($p < 0.0001$). Analysis

of the interface between the HCP and the underlying tissue showed a hyperreflective arc in most Type II (77.5%) and Type III (78.6%) lesions ($p < 0.0001$). Regarding the ACS mechanism, PE was most frequently associated with Type I HCP (75%), PR was predominantly associated with Type II (82.5%, $p < 0.0001$), and to a lesser extent with Type III (64.3%), while CN were almost exclusively associated with Type III HCP.

Post-PCI OCT images were analyzed to evaluate the presence of ED at stent LZ. A significant correlation was found between ED occurrence and the presence of HCP at the LZ (HR 4.14; 95% CI: 1.79–9.55; $p < 0.001$). None of the observed ED required further intervention.

Conclusions: This study demonstrates that OCT-based analysis of fresh, organizing thrombi allows for the in-vivo classification of HCP into three distinct morphological types. This approach enabled improved detection of HCP by recognizing subtle OCT features. The presence of HCP at the stent LZ may contribute to mechanical vulnerability; thus, our method could potentially optimize PCI outcomes by guiding the selection of LZ free of HCP or by promoting the use of longer stents when necessary.

Study 4: Real-Time Healing of Coronary Thrombus Revealed by OCT in the Context of STEMI

This study presents a clinical case that supports the hypothesis that all non-occlusive thrombi likely undergo a healing process, which may significantly contribute to atherosclerosis progression. The case involves a 62-year-old female patient, in whom OCT was performed 8 days after an acute STEMI treated initially with potent triple antithrombotic therapy. OCT imaging revealed a culprit plaque with fresh thrombotic material, as well as a smooth transition toward a progressively more organized HCP—suggesting ongoing thrombus healing. This observation provides in-vivo confirmation of previous pathological studies indicating that thrombus healing begins at least 5–7 days after symptom onset.

A drug-eluting stent was implanted, achieving optimal expansion; however, extensive tissue prolapse between struts was observed. This finding raises important questions about the optimal management of tissue prolapse, a frequent but prognostically controversial OCT finding, with inconsistent data in the literature. The lack of dedicated data on tissue prolapse in the context of HCP highlights an important direction for future research, particularly regarding prolapse morphology and the influence of stent architecture on this phenomenon.

Study 5: Implications of Galectin-3 in Systemic Atherosclerosis Assessed by CA and Multiterritorial Vascular Ultrasound

Objectives: The aim of this study was to evaluate circulating levels of Gal-3 in patients with CAD, and to analyze potential correlations with the severity of CAD as well as the presence of atherosclerotic lesions in extracoronary vascular territories—carotid, femoral, and radial arteries. Additionally, we investigated the impact of the clinical presentation (ACS vs. CCS) on Gal-3 levels and on the degree of systemic atherosclerosis. The study also aimed to explore the prognostic potential of Gal-3 for short-term clinical events in ACS patients.

Materials and Methods: We conducted a prospective observational cohort study between January and March 2025, including 75 consecutive patients, divided into three groups: control, ACS, and CCS. Gal-3 samples were collected within the first 24 hours of admission. Atherosclerosis severity and extent were evaluated using CA and vascular ultrasound of the carotid, femoral, and radial arteries.

Gal-3 levels were compared between the control group and patients with CAD, and then between the ACS and CCS subgroups. A further subgroup analysis was performed by stratifying patients according to the median Gal-3 value. Gal-3 levels were measured using an ELISA technique with a commercial kit (Thermo Fisher LSG, USA). Patients were followed clinically at 1 and 3 months post-discharge.

Results: The final analysis included 56 patients, with a mean age of 65.9 years and a marked predominance of males. Among them, 42.8% were diagnosed with ACS.

Serum Gal-3 levels were significantly higher in patients with CAD compared to controls, and in ACS compared to CCS patients. A weak positive correlation was observed between Gal-3 and age. ROC curve analysis identified a Gal-3 cutoff value of >20.18 ng/mL for predicting ACS, with moderate accuracy (AUC 0.685, 95% CI: 0.539–0.831; $p = 0.019$).

Gal-3 levels showed a moderate correlation with the severity of the culprit lesion ($r = 0.303$, $p = 0.023$) and a strong correlation with the maximal severity of other treated lesions ($r = 0.619$, $p = 0.006$). In addition, a positive correlation with carotid plaque thickness (PT) was found ($r = 0.322$; $p = 0.016$). Patients with Gal-3 levels above the median had significantly higher femoral PT values ($p = 0.046$).

A multivariate analysis identified the following independent predictors of elevated Gal-3 levels: age, culprit lesion severity, and ACS presentation. At follow-up, two clinical events were recorded—both representing episodes of UAP in patients with ACS and elevated Gal-3 levels.

Conclusions: This study demonstrated that Gal-3 levels are elevated in ACS and correlate with the severity and extent of atherosclerosis in the coronary, carotid, and femoral territories. These findings support the potential of Gal-3 as a useful tool for risk assessment and disease monitoring, providing additional value through a comparative, multiterritorial vascular approach conducted within the same patient cohort.

GENERAL CONCLUSIONS

1. ID is the most common mechanism of atherosclerotic plaque destabilization and primarily affects the proximal segments of the plaque.
2. SS has a relatively high prevalence in ACS and typically occurs on inflamed FA, predominantly causing tight stenosis
3. CN appeared in this study with a higher incidence than previously reported and were associated with the severity and extent of CAD; they showed a strong correlation with inflammation and, to a lesser extent, with SCP
4. SCP emerges as a vulnerable calcified plaque that may lead to ACS, particularly through PE, and should be considered a calcific risk feature alongside CN and spotty calcifications
5. The use of DL for OCT image analysis represents a promising direction for improving post-PCI evaluation
6. The application of a CNN-based model enabled accurate stent detection and reliable estimation of in-stent residual stenosis
7. HCP were found to have a high prevalence at the level of the culprit lesion in this study

8. Detailed analysis of HCP was feasible even in the absence of histological validation, starting from the OCT appearance of fresh intracoronary thrombi at different stages of healing
9. HCP can be classified into three imaging types, based on specific morphological criteria, such as the nature of the underlying plaque and the presence of a hyperreflective arc
10. The presence of HCP at the stent LZ appears to create mechanical vulnerability and is associated with an increased risk of ED
11. Our classification system enabled a higher detection rate of HCP, which may contribute to optimizing PCI outcomes by selecting LZ free of HCP or by using longer stents
12. Repeated episodes of non-occlusive thrombosis and healing are fundamental contributors to coronary atherosclerosis progression
13. Gal-3 levels are significantly elevated in patients with CAD, especially in those with ACS, and show moderate accuracy in predicting ACS
14. There is a positive correlation between Gal-3 and the severity of coronary stenoses
15. Gal-3 is also associated with more severe atherosclerosis in the carotid and femoral arteries
16. Gal-3 may serve as a useful tool for CV risk stratification and for monitoring the progression of systemic atherosclerotic disease
17. This study is relevant in that it provides a comparative analysis of Gal-3 involvement across multiple vascular territories, all evaluated simultaneously in the same patient cohort

ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTIONS OF THE THESIS

This doctoral research brings several original contributions to the field of interventional cardiology and the understanding of the pathophysiological mechanisms involved in ACS, by integrating high-resolution OCT imaging, systemic inflammatory evaluation, and recent AI applications.

A first significant contribution consists of a comprehensive analysis of the mechanisms underlying atherosclerotic plaque instability in ACS, identifying three main pathogenic processes. Moreover, this work highlights an underexplored in-vivo imaging entity—SCP, which was shown to be significantly associated with PE. In this context, the study emphasizes the presence of additional vulnerable calcific components—beyond classical spotty calcifications and CN—that may contribute to coronary instability.

An innovative classification system for HCP was also proposed and tested, dividing them into three distinct imaging types based on the morphology of the underlying plaque and the characteristics of the HCP–tissue interface. HCP were found to have a high prevalence at the level of culprit lesions, and detailed imaging analysis was made possible—even in the absence of histological validation—through a novel evaluation of intracoronary thrombi at various stages of healing.

A major contribution of the study was the identification of a significant association between the presence of HCP at the stent LZ and an increased risk of ED

post-stent implantation. This observation, together with the proposed HCP classification system—which enabled a higher detection rate—has direct implications for optimizing PCI outcomes, by guiding precise LZ selection and stent length determination.

Another innovative direction of the research lies in the development and validation of AI algorithms (DL, CNN) for OCT image analysis. These were integrated into a custom annotation application and enabled automated detection of stents, lumen evaluation, and residual in-stent stenosis quantification with high accuracy, opening new perspectives for AI-based optimization of post-PCI therapeutic decisions.

Beyond OCT imaging, this thesis also brings an original contribution to the evaluation of the inflammatory biomarker Gal-3 in both coronary and systemic atherosclerotic disease. The positive correlations identified between Gal-3 levels and the severity of coronary, carotid, and femoral stenoses support its potential as a tool for CV risk stratification and monitoring of systemic atherosclerosis progression.

Notably, this study is among the few that provides a comparative, multiterritorial assessment of Gal-3 within the same patient population, offering an integrated perspective on the systemic nature of inflammation in atherosclerotic disease.

Through all these research directions, this doctoral thesis offers an innovative and multidimensional perspective on the pathogenesis of ACS, combining morphological OCT analysis, inflammatory biomarkers, and advanced AI-based image processing tools, with direct applications for improving diagnosis, risk assessment, and therapeutic guidance in cardiovascular diseases.