

Frequência de Rupturas Agudas de Placas e Fibroateromas de Capa Fina em Locais de Estenose Máxima

Frequency of Acute Plaque Ruptures and Thin Cap Atheromas at Sites of Maximal Stenosis

Fabio Tavora, Nathaniel Cresswell, Ling Li, David Fowler, Allen Burke

Armed Forces Institute of Pathology, University of Maryland

Resumo

Fundamento: Poucos estudos de autópsia relacionam locais de fibroateromas de capa fina (FCF) a locais de ruptura aguda de placas em artérias responsáveis, e locais de estreitamento máximo em artérias não responsáveis.

Objetivo: O objetivo do presente estudo foi quantificar e localizar a frequência de FCF em relação aos locais de estenose máxima em placas ateroscleróticas.

Métodos: Estudamos 88 corações em vítimas de morte súbita devido a um trombo coronariano sobreposta a ruptura aguda da placa. Fibroateromas de capa fina foram definidos como capa fibrosa < 65 microns sobrepostos a um núcleo necrótico. O percentual de estreitamento luminal foi determinado nos locais de ruptura de placa e fibroateromas de capa fina.

Resultados: O estudo foi composto por 81 homens e 7 mulheres com idade média de 50 anos \pm 9 DP. A ruptura da placa se deu no local de estreitamento luminal máximo em 47% das artérias responsáveis. Observou-se a presença de FCFs em 67 corações (83%). Desse número, 49 (73%) demonstravam FCFs na artéria responsável; 17 (25%) apenas na artéria responsável, 32 (48%) na artéria responsável e na artéria não responsável, e 18 (27%) apenas em uma artéria não responsável. Em artérias não responsáveis, os FCFs representaram o local máximo da estenose em 44% das artérias. O local da ruptura aguda foi o local do estreitamento luminal máximo nos vasos envolvidos em 47% de corações de pacientes próximos do óbito devido à ruptura da placa.

Conclusão: Esses dados podem sugerir que o estreitamento luminal não é um marcador confiável para FCF. (Arq Bras Cardiol 2010; 94(2) : 153-159)

Palavras-chave: Aterosclerose, doença da artéria coronária, ruptura cardíaca, estenose coronariana.

Abstract

Background: There have been few autopsy studies relating sites of thin cap atheroma (TCFA) to sites of acute plaque rupture in culprit arteries, and sites of maximal narrowing in non-culprit arteries.

Objective: We aimed to quantify and locate the frequency of TCFA related to the sites of maximal stenosis in atherosclerotic plaques.

Methods: We studied 88 hearts in victims of sudden death dying with coronary thrombus overlying acute plaque rupture. Thin cap atheromas were defined as fibrous cap < 65 microns overlying a necrotic core. Percent luminal narrowing was determined at the sites of plaque rupture and thin cap atheromas.

Results: There were 81 men and 7 women, mean age 50 years \pm 9 SD. The plaque rupture was the site of maximal luminal narrowing in 47% of culprit arteries. TCFAs were present in 67 hearts (83%). Of these, 49 (73%) demonstrated TCFAs in the culprit artery; 17 (25%) in the culprit artery only, 32 (48%) in the culprit artery and in a non-culprit artery, and 18 (27%) only in a non-culprit artery. In non-culprit arteries, TCFAs represented the maximal site of stenosis in 44% of arteries. The acute rupture site is the site of maximal luminal narrowing in the involved vessel in 47% of hearts from patients dying with acute plaque rupture.

Conclusion: These data may suggest that luminal narrowing is not a reliable marker for TCFA. (Arq Bras Cardiol 2010; 94(2) : 143-149)

Key words: Atherosclerosis; coronary artery disease; heart rupture; coronary stenosis.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Fabio Tavora •

6825 16th St NW, Washington, DC, 20306

E-mail: ftavora@gmail.com

Artigo recebido em 30/06/09; revisado recebido em 07/08/09; aceito em 20/08/09.

Introdução

O fibroateroma de capa fina (FCF) é considerado a lesão precursora da ruptura aguda da placa, e foi definido como um fibroateroma com capa fibrosa mais fina que 65 microns¹. Os números de fibroateromas de capa fina foram descritos em diversos estudos de autópsia²⁻⁵. A obtenção da imagem dos FCFs não é viável por métodos de rotina devido à falta de resolução, embora diversas abordagens investigativas estejam sendo estudadas para identificar FCFs em artérias coronárias⁶⁻¹⁴.

A relação entre estenoses de placas subjacentes e áreas de estreitamento luminal máximo que comparem os locais de ruptura e FCFs não foi estudada a fundo em autópsia. Embora o estreitamento máximo seja frequentemente o local da ruptura da placa ou FCF em uma determinada artéria, ainda não se sabe a frequência com a qual essas lesões ocupam a lesão mais severa em termos de angiografia.

Estudamos uma série de corações com ruptura aguda da placa para determinar a frequência com a qual rupturas agudas constituem o local do estreitamento luminal máximo em uma determinada artéria (artéria responsável), e a frequência com a qual o FCF é o local do estreitamento luminal máximo em artérias não responsáveis.

Métodos

Os corações foram examinados em consulta de um Instituto Médico Legal. Casos de morte súbita cardíaca foram selecionados com base na presença de ruptura aguda da placa com trombo luminal. Artérias epicárdicas foram seccionadas em série em intervalos de 3 mm e todas com arteriosclerose visíveis foram incrustadas em parafina após a fixação. Uma média de 36 ± 23 segmentos foram estudados microscopicamente em cada coração. Ruptura aguda da placa e fibroateroma de capa fina foram definidos conforme descritos anteriormente¹. Especificamente, o fibroateroma de capa fina denotou a presença de núcleo necrótico com capa fibrosa sobreposta, que media ≤ 65 microns de espessura. A estenose dos locais de ruptura da placa adjacente não incluiu a trombose mural. A estenose foi determinada por planimetria computadorizada na maioria dos casos (câmera SPOT® Insight Digital montada em microscópio Olympus BX41), após a coloração das fibras elásticas ao redor da lâmina elástica interna pela coloração Movat pentacromo. As medições

incluíram espessura mínima da capa fibrosa, área da lâmina elástica interna, e área luminal. Em casos em cão de trombo, a área trombótica foi excluída; e outras palavras, apenas a placa subjacente foi medida. A morfometria é realizada utilizando o software IPLab (Scanalytics, Inc., Fairfax, VA). Um segmento desprovido de núcleo necrótico foi necessário para considerar um FCF ou uma ruptura aguda como uma lesão distinta e não uma placa contígua.

Foram identificadas e medidas 5 tipos de placas nas 4 maiores artérias (tronco da artéria coronária esquerda, artéria descendente anterior e diagonais, artéria circunflexa e marginais esquerdas, e a artéria coronária direita): o local da ruptura aguda; o local do estreitamento máximo na artéria responsável (caso não fosse o local de ruptura); FCFs proximais e distais ao local de ruptura na artéria responsável (2 no máximo); FCF com o maior estreitamento nas artérias não responsáveis (1 por artéria, máximo de 3 por coração); e estreitamento luminal máximo nas artérias não responsáveis com FCFs (máximo de 3 por coração). Todos os 88 corações foram considerados na determinação da frequência com a qual o local de ruptura foi o local do estreitamento luminal máximo na artéria responsável e comparando o percentual de estenose do local de ruptura quando máximo ou não. FCFs na artéria responsável foram medidos proximalmente e distalmente ao local de ruptura para determinar a frequência de cada grupo e a frequência com a qual o FCF foi a lesão mais próxima e mais estreitada após a ruptura (Tabela 1). FCFs nas artérias não responsáveis também foram comparados da mesma forma aos locais de estreitamento máximo (Tabela 2).

Resultados

O estudo envolveu 81 homens e 7 mulheres. A idade média foi 50 anos (Tabela 3). O local mais frequente de ruptura aguda da placa foi a artéria descendente anterior esquerda, seguida pela direita (Tabela 3). 67 dos 88 corações apresentavam FCF ≥ 1 ; esses corações formaram a base do nosso estudo.

Rupturas da placa estiveram presentes na artéria descendente anterior esquerda e ramos de 45 corações, na artéria coronária direita e ramos de 27 corações, artérias circunflexas e marginais esquerdas em 13 corações, e no tronco da artéria coronariana esquerda em 3. A Figura 1 ilustra um exemplo clássico de uma trombose aguda sobreposta à ruptura da placa. Em 41 corações, o estreitamento subjacente

Tabela 1 - FCFs em artérias responsáveis*

	n	% total	N, local de estenose máxima excluindo local de ruptura (%)	% média de estreitamento \pm DP	Artéria envolvida
Proximal ao local de ruptura	32	52	14 (43)	62 \pm 20	ADAE 18 CE 4 ACD 10
Distal ao local de ruptura	29	48	7 (24)	59 \pm 25	APE 2 ADAE 16 CE 3 ACD 8
Total	61	100	21 (34)	61 \pm 23	

*Apenas FCF com o maior estreitamento proximal ou distal ao local de ruptura incluído; FCF - fibroateroma de capa fina; ADAE - artéria descendente anterior esquerda; CE - circunflexa esquerda; ACD - artéria coronária direita.

Tabela 2 - FCFs em artérias não responsáveis*

	n	% total	Média % de estreitamento	Artéria envolvida
Proximal à estenose máxima	21	26	59 ± 19	ADAE 6 CE 6 ACD 9
Distal à estenose máxima	24	30	52 ± 21	ADAE 4 CE 8 ACD 12
Local da estenose máxima	36	44	75 ± 17	APE 1 ADAE 11 CE 11 ACD 13
Total	81	100	64 ± 21	

*Apenas FCF com o maior estreitamento proximal por artéria incluída; FCF - fibroateroma de capa fina; ADAE - artéria descendente anterior esquerda; CE - circunflexa esquerda; ACD - artéria coronária direita; APE - tronco da artéria coronariana esquerda.

no local da ruptura foi o estreitamento máximo em toda a artéria responsável; em 47 corações, não foi o caso (Tabela 4). A diferença média no estreitamento da área luminal entre o local de ruptura (excluindo a trombose) e o outro local de

estreitamento máximo foi de 18% tanto para o delta positivo e negativo (Tabela 4).

O estreitamento luminal máximo estava presente na artéria responsável (a que apresentava a ruptura da placa) em apenas 36% dos corações. O estreitamento máximo médio na artéria não responsável foi de 81% ± 14 vs. 77% ± 14 na artéria responsável (p = .06 teste pareado de T).

Em 67 corações com FCFs, 49 corações apresentavam ≥ FCF na artéria responsável com ruptura aguda; desses corações, 17 apresentavam FCFs em outras artérias também, e 18 corações apresentavam FCFs apenas nas artérias não responsáveis (Tabela 5). O número médio de FCFs nos 67 corações com ≥ FCF foi de 1.8 ± 1.6 DP (Tabela 5). As Figuras 2 e 3 mostram um FCF e um fibroateroma com capa fibrosa espessa, respectivamente.

O FCF foi mais comumente encontrado em artérias descendentes anteriores esquerdas e diagonais (54), seguido pelas artérias descendentes posteriores e direitas (52). Havia 4 FCFs no tronco da artéria coronariana esquerda, e 32 na distribuição circunflexa.

Na artéria responsável (a que apresentava a ruptura aguda), 32 FCFs eram proximais, e 29 distais ao local de ruptura. Não havia diferença significativa no estreitamento da área luminal (Tabela 1). Em 34% dos casos, o FCF era o local de estenose máxima, com 43% da área de estenose máxima se proximal ao local de ruptura (Tabela 2).

Tabela 3 - Dados demográficos de todos os pacientes por artéria responsável e frequência do fibroateroma de capa fina

	N	M:F	Idade ± DP
Artéria responsável			
APE	3	3:0	45 ± 5
ADAE/DE	44	41:3	49 ± 9
CE/OM	13	12:1	52 ± 12
ACD/APD	27	24:3	52 ± 11
Múltiplas*	1	1:0	55
FCFs	67	61:6	50 ± 10
Nenhum FCF	21	20:1	49 ± 7
Total	88	81:7	50 ± 9

*Uma trombose oclusiva na artéria descendente anterior proximal (ADAP) foi usada para uma análise dados posterior; havia ainda uma trombose não oclusiva na artéria coronária direita; APE - tronco da artéria coronariana esquerda; ADAE/DE - artéria descendente anterior esquerda ou diagonal esquerda; CE/OM - artéria circunflexa esquerda ou obtusa marginal; ACD/APD - artéria coronária direita ou posterior descendente; FCF - fibroateroma de capa fina

Tabela 4 - Rupturas da placa, relação do estreitamento luminal subjacente com estenose máxima na artéria responsável

	n	% do total	% estreitamento, local de ruptura subjacente	% estreitamento, local de ruptura subjacente	Artérias
Estreitamento máximo da ruptura (placa subjacente)	41	47	81 ± 14	81 ± 14	ADAE 17 ACD 14 CE 9 APE 3
Ruptura sem estreitamento máximo	47	53	65 ± 14	65 ± 14	ADAE 28 ACD 13 CE 4

ADAE/DE - artéria descendente anterior esquerda ou diagonal esquerda; ACD - artéria coronária direita e posterior descendente; CE - circunflexa esquerda ou ramos marginais; APE - tronco da artéria coronariana esquerda.

Tabela 5 - Frequência e Localização dos FCFs em corações com FCFs

	n	Média de FCFs, mesma artéria	Média de FCFs, outras artérias	Média de FCFs, total
Artéria responsável apenas	17	1,3 ± 0,6	0	1,3 ± 0,6
Diferentes artérias apenas	18	0	1,2 ± 0,6	1,2 ± 0,6
Artérias responsáveis e diferentes	32	1,5 ± 0,7	2,0 ± 1,0	3,5 ± 1,4
Todas	67	0,8 ± 0,9	1,0 ± 1,1	1,8 ± 1,6

FCF - fibroateroma de capa fina.

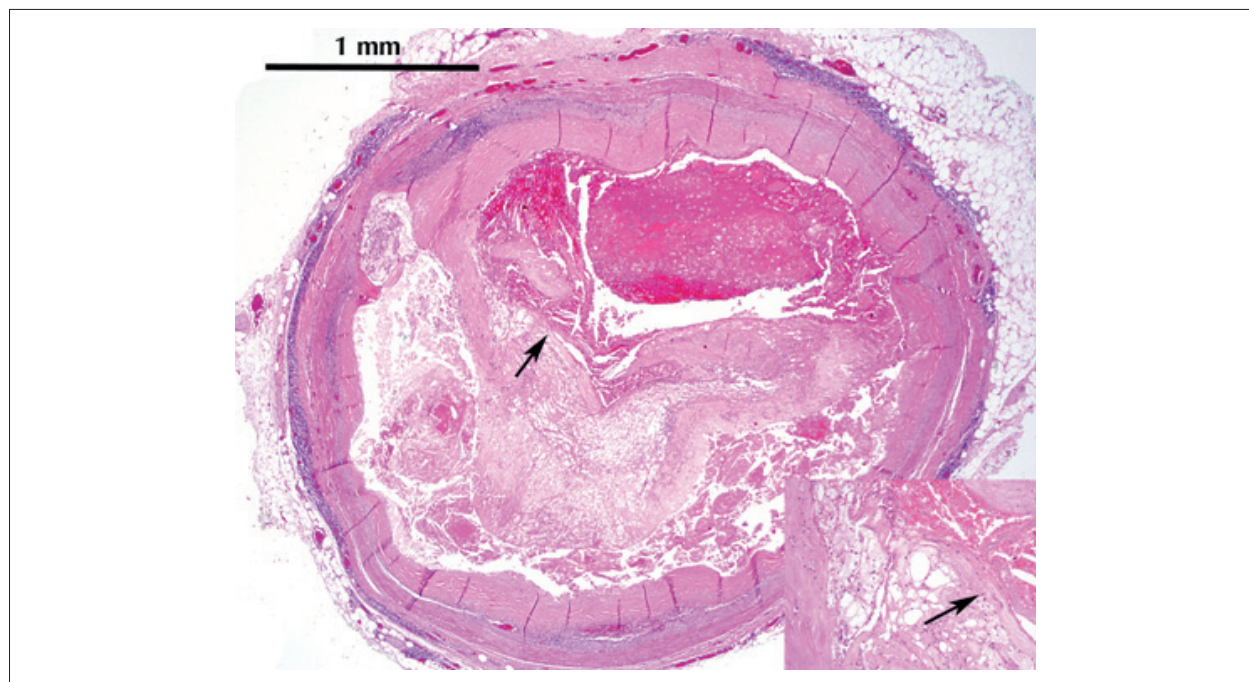


Fig. 1 - Ruptura aguda da placa, artéria coronária descendente anterior esquerda. O pequeno aumento mostra uma trombose aguda sobreposta a um ateroma com ruptura no ombro (seta, figura principal e secundária) e comunicação do trombo com o núcleo do ateroma. Hematoxilina e eosina, aumento original de 20x.

Em artérias não responsáveis (as que não apresentavam ruptura aguda), 36 eram o local de estreitamento luminal máximo, 21 eram proximais a uma placa estável com estreitamento máximo, e 24 eram distais (Tabela 2). A relação entre a estenose no local do FCF, estreitamento máximo nas artérias responsáveis e não responsáveis ou o local de ruptura (responsável) é apresentada na Tabela 6. Os locais de estenose máxima tanto nas artérias responsáveis quanto nas artérias não responsáveis e a estenose no local de ruptura eram significativamente mais estreitos do que a média do percentual de estreitamento luminal nos locais de FCF (Tabela 6).

Discussão

O presente estudo mostra que menos que 50% das rupturas agudas ocorrem no local de estreitamento luminal máximo, e que uma proporção similar de FCFs está presente nos locais de estenose máxima nas artérias não responsáveis. Esses resultados corroboram os estudos angiográficos que mostram que embora os segmentos estreitados >80% estão mais propensos à oclusão por ruptura presumida, as placas

menos obstrutivas acarretam mais oclusões por causa do seu número bem superior¹⁵. No presente estudo, a presença de FCF em uma grande porcentagem de artérias não responsáveis sugere que o grau de comprometimento das coronárias pelo ateroma pode não ser um marcador confiável para a predição do risco de morte súbita, e que mais do que o estreitamento luminal, a categorização específica da morfologia da placa precisa ser avaliada por métodos de imagem. Os resultados apresentados aqui, de que o FCF está presente nas áreas de estenose de grau menor que a máxima são similares aos estudos angiográficos e de necropsia que mostraram que o risco de ruptura da placa se correlaciona apenas ligeiramente ao grau de estreitamento luminal¹⁶.

Os FCFs são distribuídos, em nosso estudo, de forma bastante uniforme ao longo das artérias coronárias, e apenas 18 dos 67 corações apresentaram FCFs apenas nas artérias não responsáveis, mas 50 dos 67 apresentaram alguns FCFs em artérias não responsáveis. Também demonstramos que os números de FCFs proximais e distais à lesão foram similares. Além disso, apenas 44% dos FCFs em artérias não responsáveis

Tabela 6 - Relação entre estenose no local do FCF vs. estreitamento máximo e estreitamento no local de ruptura Percentual de estreitamento luminal, média \pm DP.

Local	Artéria responsável	Artérias não responsáveis
FCF com estenose máxima	61,0 \pm 22,6	63,6 \pm 20,9
Estenose máxima, qualquer tipo de placa	74,3 \pm 17,4*	71,7 \pm 17,2**
Local de ruptura	70,0 \pm 15,1***	N/A

* $p = .0007$ vs. FCF; ** $p = .002$ vs. FCF; *** $p = .006$ vs. FCF; N/A - não aplicável. FCF - fibroateroma de capa fina. DP - desvio padrão.

representaram os locais de estreitamento máximo, e os FCFs que não estavam nos locais de estreitamento máximo estiveram uniformemente distribuídos proximalmente e distalmente. Esses dados sugerem que por percentual de estenose, seria difícil localizar os FCFs angiograficamente, devido à sua distribuição aleatória pela circulação coronária.

A maioria das trombozes coronarianas está associada à ruptura da placa, cujo FCF é geralmente considerado a lesão precursora¹⁶. Embora o FCF seja sinônimo do conceito de “placa vulnerável” em estudos angiográficos e necróticos, o mecanismo de progressão é complexo, podendo envolver tanto fatores locais como sistêmicos^{17,18}. Embora a maioria, ou senão todas as rupturas da placa, tenha origem nos FCFs, a ruptura da placa não é o único mecanismo de trombose coronariana. A erosão da placa representa uma minoria das trombozes agudas das artérias coronárias, e são frequentes principalmente em pacientes jovens. Devido ao fato de que as erosões ocorrem em placas desprovidas de núcleos necróticos, e não são causadas por ruptura da capa, não se conhece a lesão precursora da erosão da placa¹⁹⁻²¹.

A definição de capa fina provém de diversos estudos que determinaram que >95% das placas rompidas apresentavam áreas de afinamento de capa em pelo menos 65 microns¹. O núcleo necrótico de FCFs geralmente é grande, e a capa afinada é densamente infiltrada por macrófagos⁵. Placas vulneráveis são geralmente caracterizadas como as que possuem uma capa fibrosa fina inflamada sobre um núcleo lipídico muito grande. Contudo, apenas uma pequena porcentagem dessas placas são rompidas, e até hoje não se conhece as características identificadoras dos FCFs que avançam até a ruptura²². O presente estudo corrobora resultados anteriores de que as placas que podem ser propensas a ruptura ocorrem proximalmente e em distribuição semelhante à ruptura aguda da placa^{3,4,23,24}. A distribuição coronária de fibroateromas mostrou-se similar aos FCFs e rupturas da placa³.

O presente estudo mostra que o FCF fica próximo aos locais de ruptura (proximalmente ou distalmente em proporções similares) nas coronárias responsáveis, porém em um número significativo de casos, também estiveram situados em outros segmentos de coronárias não responsáveis. O presente estudo corrobora os resultados sobre a localização e a distribuição de FCF na árvore coronária. Kolodgie e cols.³ também descobriram que a maioria dos FCF, rupturas e rupturas curadas ocorrem proximalmente na artéria descendente anterior esquerda.

O número de FCFs encontrados em nosso estudo representa apenas uma pequena porcentagem da área e comprimento quando toda a árvore coronária é usada

como denominador. Outro estudo de autópsia que analisou extensivamente os cortes histológicos também identificou que rupturas e FCFs representavam apenas 1,6% e 1,2%, respectivamente, do total do comprimento da árvore coronária em uma população morrendo devido a causas cardiovasculares². Essa população representa uma parcela menor do que a aquela identificada no presente estudo, mas a diferença na seleção da população é observada, tendo em vista que o nosso estudo incluiu apenas mortes súbitas inesperadas. Além disso, a frequência de rupturas agudas e FCF em mortes súbitas coronárias varia com os fatores de risco, idade e sexo²⁵. Nosso estudo teve um viés masculino intrínseco, o que impediu a comparação de sexo, porém não houve diferença de idade entre os pacientes com FCF e os que não apresentavam essa condição.

O objetivo dos estudos de imagem mais recentes é, não apenas obter a imagem do lúmen, mas também as características da placa para identificar as propensas à ruptura²⁵. A ultrassonografia intravascular (UIV) pode visualizar placas ateroscleróticas e fornecer informações sobre a presença de calcificação e quantidade de tecido fibroso, porém ela não fornece a quantificação da composição específica da placa^{26,27}. Uma abordagem mais recente denominada UIV com histologia virtual (UIV-HV) tem sido utilizada na tentativa de caracterizar placas in vivo. Nakamura e cols.²⁸ estudaram segmentos não responsáveis em pacientes com angina estável e síndrome coronária aguda e encontrou, como no nosso estudo, um grande número de FCFs presumidos em segmentos não responsáveis de pacientes com síndrome coronária aguda. A ultrassonografia intravascular não consegue, contudo, identificar componentes específicos da placa, que podem ser avaliados por espectroscopia no infravermelho próximo⁷. Moreno e cols.²⁹ reportaram uma sensibilidade e uma especificidade de 77 e 93% para FCFs quando comparados à avaliação histológica em segmentos coronários post-mortem de pacientes com eventos coronários agudos. Por fim, técnicas computadorizadas baseadas em tomografia como a tomografia computadorizada com múltiplos detectores e a tomografia de coerência ótica são métodos promissores para a avaliação de placas ateroscleróticas e sua composição^{13,30}. Semelhante aos nossos resultados, de acordo com um estudo autóptico que utilizou tomografia de coerência ótica, 64% dos pacientes com síndrome coronária aguda tinham 1 ou mais FCFs. Os autores concluíram que os FCFs, agrupados nos segmentos proximais das 3 principais artérias coronárias epicárdicas, constituem um achado comum em indivíduos não selecionados para autópsia¹⁰.

A conclusão que podemos depreender desse estudo, é que um grande número de FCFs ocorre em regiões proximais e

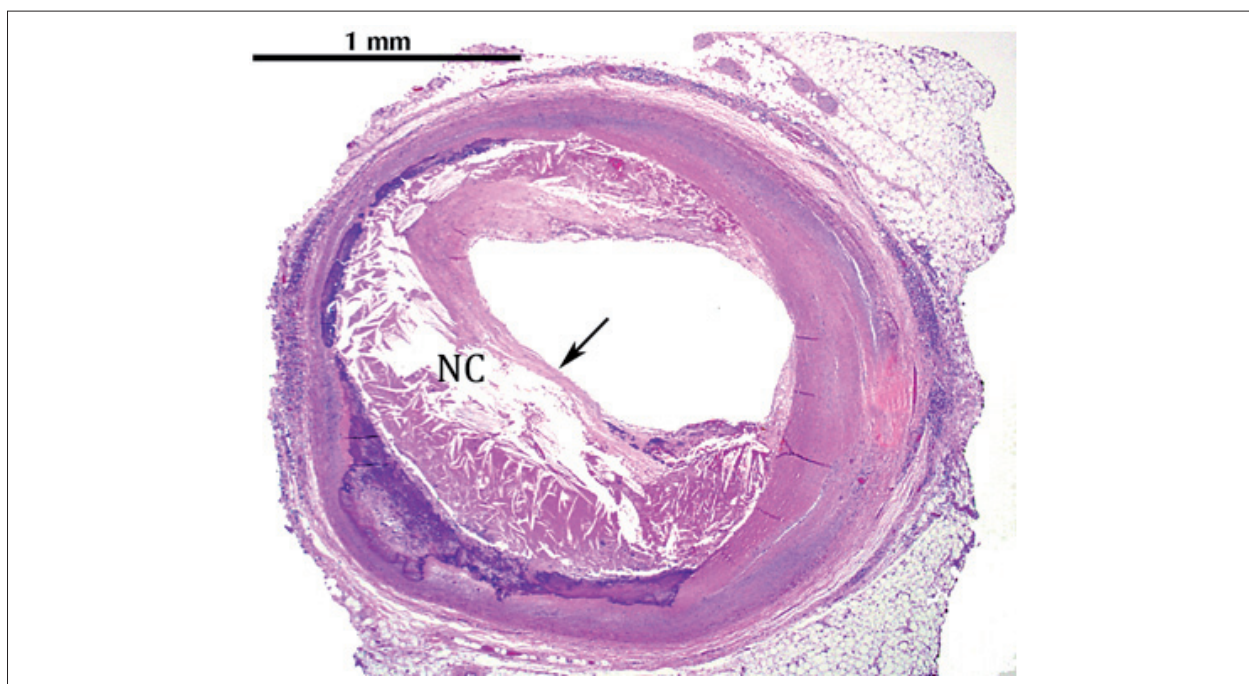


Fig. 2 - Fibroateroma de capa fina (FCF) artéria descendente anterior esquerda. Observe a capa fina como uma fibra separando o núcleo necrótico (NN) do lúmen coronário. (seta).

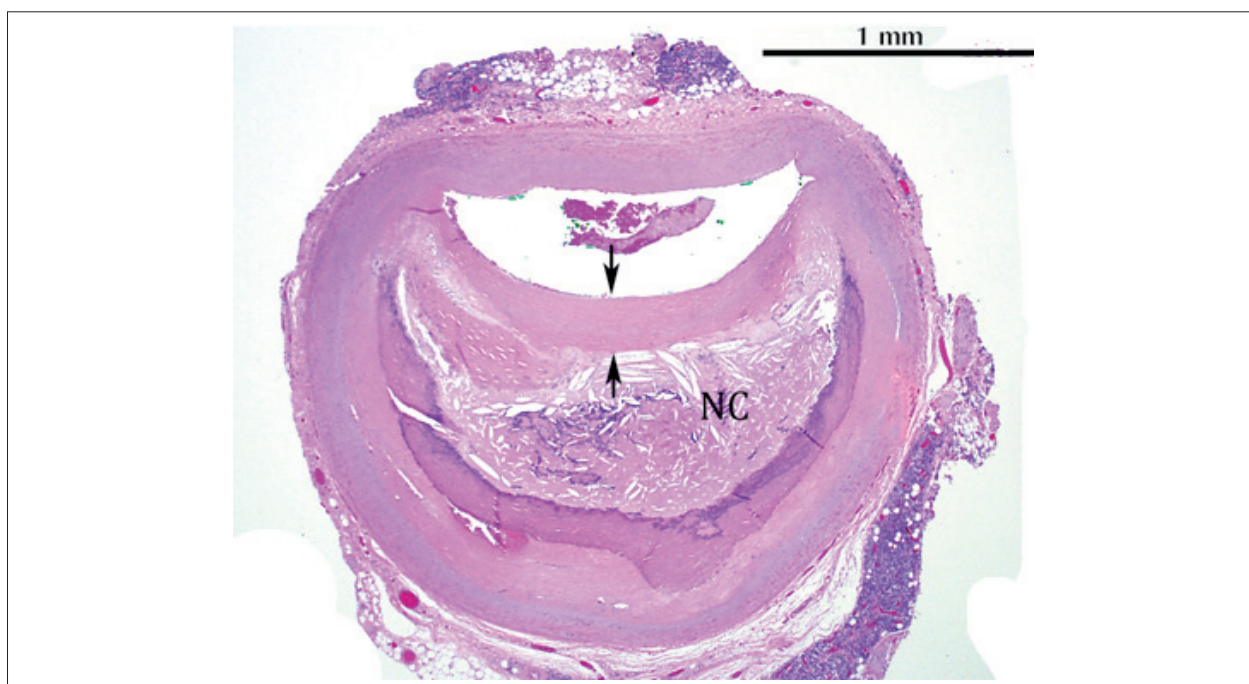


Fig. 3 - Ateroma. Capa fibrosa espessa (setas) sobre o núcleo necrótico (NN). Compare a espessura da capa com a figura anterior.

distais às placas acometidas (rupturas) e em locais distantes dessas lesões. Esses FCFs ocorrem em locais de estreitamento luminal máxima em uma frequência similar às rupturas, notadamente entre 40 e 50%. Portanto, o estreitamento

luminal não pode ser considerado um marcador angiográfico confiável para a avaliação do risco do paciente, e estudos adicionais de autópsia e angiografia são necessários para estabelecer o subgrupo de FCFs “vulneráveis”.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento

externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

- Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med*. 1997; 336: 1276-82.
- Cheruvu PK, Finn AV, Gardner C, Coplan J, Goldstein J, Stone GW, et al. Frequency and distribution of thin-cap fibroatheroma and ruptured plaques in human coronary arteries: a pathologic study. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 940-9.
- Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Gold HK, Yuan J, Narula J, et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol*. 2001; 16: 285-92.
- Kolodgie FD, Virmani R, Burke AP, Farb A, Weber DK, Kutuys R, et al. Pathologic assessment of the vulnerable human coronary plaque. *Heart*. 2004; 90: 1385-91.
- Virmani R, Burke AP, Kolodgie FD, Farb A. Pathology of the thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque. *J Interv Cardiol*. 2003; 16: 267-72.
- Cademartiri F, La Grutta L, Palumbo A, Maffei E, Aldovrandi A, Malago R, et al. Imaging techniques for the vulnerable coronary plaque. *Radiol Med*. 2007; 112: 637-59.
- Caplan JD, Waxman S, Nesto RW, Muller JE. Near-infrared spectroscopy for the detection of vulnerable coronary artery plaques. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: C92-6.
- Hosokawa R, Kambara N, Ohba M, Mukai T, Ogawa M, Motomura H, et al. A catheter-based intravascular radiation detector of vulnerable plaques. *J Nucl Med*. 2006; 47: 863-7.
- Kubo T, Akasaka T. Recent advances in intracoronary imaging techniques: focus on optical coherence tomography. *Expert Rev Med Devices*. 2008; 5: 691-7.
- Kume T, Okura H, Yamada R, Kawamoto T, Watanabe N, Neishi Y, et al. Frequency and spatial distribution of thin-cap fibroatheroma assessed by 3-vessel intravascular ultrasound and optical coherence tomography. *Circ J*. 2009; 73: 1086-91.
- Lerakis S, Synetos A, Toutouzas K, Vavuranakis M, Tsiamis E, Stefanadis C. Imaging of the vulnerable plaque: noninvasive and invasive techniques. *Am J Med Sci*. 2008; 336: 342-8.
- Miyamoto A, Prieto AR, Friedl SE, Lin FC, Muller JE, Nesto RW, et al. Atheromatous plaque cap thickness can be determined by quantitative color analysis during angiography: implications for identifying the vulnerable plaque. *Clin Cardiol*. 2004; 27: 9-15.
- Ogasawara N, Komatsu S, Ropers D, Ropers U, Pfederer T, Kuhlmann A, et al. Detecting vulnerable plaque of arteriosclerosis obliterans by multidetector-row computed tomography--comparing with VH (virtual histology)-intravascular ultrasound. *Int J Cardiol*. 2008; 127: e33-5.
- Sarno G, Vanhoenacker P, Decramer I, Schuijff JD, Pundziute G, Margolis P, et al. Characterisation of the "vulnerable" coronary plaque by multi-detector computed tomography: a correlative study with intravascular ultrasound-derived radiofrequency analysis of plaque composition. *EuroIntervention*. 2008; 4: 318-23.
- Alderman EL, Corley SD, Fisher LD, Chaitman BR, Faxon DP, Foster DP, et al. Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). CASS Participating Investigators and Staff. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22: 1141-54.
- Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995; 92: 657-71.
- Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*. 2003; 108: 1664-72.
- Ambrose JA. In search of the "vulnerable plaque": can it be localized and will focal regional therapy ever be an option for cardiac prevention? *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 1539-42.
- Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang TY, Mannan P, Smialek J, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core: a frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation*. 1996; 93: 1354-63.
- Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Weber DK, Kutys R, Wight TN, et al. Differential accumulation of proteoglycans and hyaluronan in culprit lesions: insights into plaque erosion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22: 1642-8.
- Virmani R, Burke AP, Farb A. Plaque rupture and plaque erosion. *Thromb Haemost*. 1999; 82 (Suppl 1): 1-3.
- Fishbein MC. The vulnerable and unstable atherosclerotic plaque. *Cardiovasc Pathol*. 2008 Sep. 30. [Epub ahead of print].
- Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the unstable plaque. *Prog Cardiovasc Dis*. 2002; 44: 349-56.
- Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: C13-8.
- Burke AP, Virmani R, Galis Z, Haudenschild CC, Muller JE. 34th Bethesda Conference: Task force #2--What is the pathologic basis for new atherosclerosis imaging techniques? *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 1874-86.
- Palmer ND, Northridge D, Lessells A, McDicken WN, Fox KA. In vitro analysis of coronary atheromatous lesions by intravascular ultrasound; reproducibility and histological correlation of lesion morphology. *Eur Heart J*. 1999; 20: 1701-6.
- Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Nissen SE, Vince DG. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation*. 2002; 106: 2200-6.
- Nakamura T, Kubo N, Funayama H, Sugawara Y, Ako J, Momomura SI. Plaque characteristics of the coronary segment proximal to the culprit lesion in stable and unstable patients. *Clin Cardiol*. 2009; 32 (8): E9-12..
- Moreno PR, Lodder RA, Purushothaman KR, Charash WE, O'Connor WN, Muller JE. Detection of lipid pool, thin fibrous cap, and inflammatory cells in human aortic atherosclerotic plaques by near-infrared spectroscopy. *Circulation*. 2002; 105: 923-7.
- Pundziute G, Schuijff JD, Jukema JW, Decramer I, Sarno G, Vanhoenacker PK, et al. Evaluation of plaque characteristics in acute coronary syndromes: non-invasive assessment with multi-slice computed tomography and invasive evaluation with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Eur Heart J*. 2008; 29: 2373-81.