

Hassas yüksek riskli plak (ince kapsüllü fibroaterom): Hassas kan / hassas hasta

Vulnerable high-risk plaque (thin cap fibroatheroma): vulnerable patient/vulnerable blood

Murat Sezer

Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Koroner plağın erozyonu ve peşi sıra gelişen /trombus hassas plağın majör komponentleri olup stabil koroner arter hastalığından akut koroner sendroma geçişi belirler. Otopsi çalışmalarında akut koroner sendroma ve ani kardiyak ölüme yol açan yüksek riskli/hassas plak tanımlanmıştır. Son yıllarda kardiyovasküler araştırmalar yüksek riskli plağı çatlayıp akut koroner sendroma yol açmadan tanımaya yönelmiştir. Bu derleme hassas plağın ve hassas hastanın tanımı ve belirlemede kullanılan tanı metodlarına yöneliktir. (*Anadolu Kardiyol Derg 2006; 6 Özel Sayı 1: 8-12*)

Anahtar kelimeler: Hassas plak, akut koroner sendrom, anjiyoskopi, termografi

ABSTRACT

Coronary plaque disruption and subsequent thrombosis is the major recognized pathogenetic component of "vulnerable plaques," which characterize the transition from stable coronary artery disease to acute coronary syndromes. Autopsy studies have characterized a subgroup of high-risk, or vulnerable, plaques that result in acute coronary syndromes or sudden cardiac death. In recent years, cardiovascular research has sought potential strategies for detecting high-risk plaques before their disruption. This review focuses on definition of vulnerable plaque and vulnerable patients and the diagnostic modalities using identification of the vulnerable/high-risk plaques. (*Anadolu Kardiyol Derg 2006; 6 Suppl 1: 8-12*)

Key words: Vulnerable plaque, acute coronary syndromes, angiography, thermography

Giriş

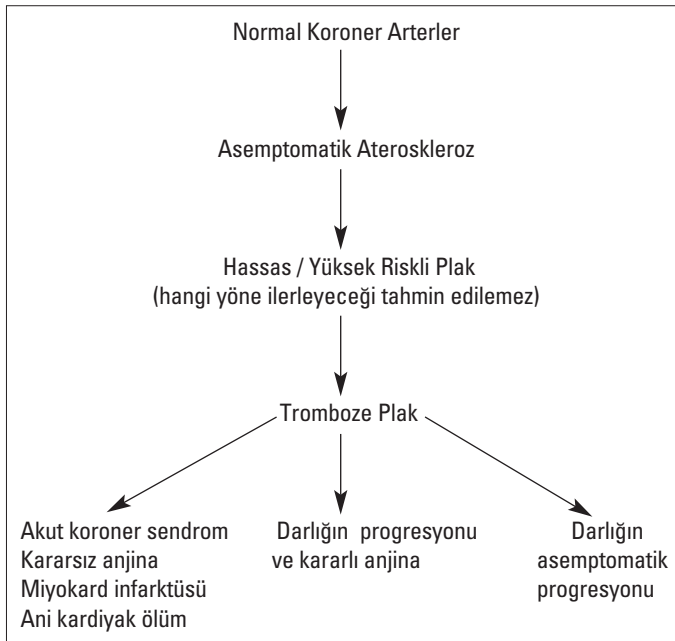
Koroner kalp hastalığının teşhis ve tedavisindeki majör gelişmelere rağmen ani ölümler çoğunlukla öncesinde hiçbir semptomu olmayan hastalarda olmaktadır. Asemptomatik aterosklerozdan yüksek riskli/hassas plağa sonrasında tromboze plak ve ani ölüme kadar gidebilen sürecin öngörülebilirliği kısıtlıdır (Şekil 1). Şu an için elimizde var olan tanı ve tarama yöntemleri de olası kurbanları akut olayın öncesinde belirlemek için yeterli değildir. Bu noktada çatlayarak koroner trombozuna ve akut koroner sendrom ve ani koroner ölüme yol açabilen hassas koroner plağın akut olay öncesinde tanınmasının önemi ortaya çıkmaktadır. Bu sayede olası akut koroner sendrom ve ölümlerin önüne geçmek mümkün olabilecektir. Koroner baypas ve perkütan revaskülarizasyon yöntemleri hemodinamik olarak anlamlı darlık yapan lezyonların tedavisini hedefler. Bu lezyonların tanısında ise koroner anjiyografi kullanılmaktadır. Öte yandan, akut koroner sendromun çoğunlukla anjiyografik (lümenografik) olarak anlamlı darlık yapmayan darlıklardan kaynakladığı da bilinmektedir (1). Bu sebepten hassas plağın tanınması ve regresyonuna yönelik tedavilerin geliştirilmesi çalışmaları kardiyolojinin en heyecan verici araştırma alanlarından biri haline gelmiştir.

Koroner plağın en sık komplikasyonu plak rüptürü olup akut miyokard infarktüsü ve/veya ani koroner ölümlerin %70'inden sorumludur. Retrospektif otopsi serilerinde trombotik koroner ölüm ve akut koroner sendromun plağın özellikleri ve ilişkili faktörler ile alakalı olduğu görülmüştür (2). Hassas plağın belirlenmesi ve tedavisine yönelik geliştirilen tekniklerin çoğu rüptüre olmaya meyilli plağın tanınmasına yöneliktir. Bununla birlikte tek hassas plak rüptüre meyilli plaklar değildir. Yüksek olasılıkla trombotik komplikasyonlara yol açma potansiyeli olan veya hızla progrese olma eğiliminde olan tipteki tüm koroner plaklar da hassas plak olarak ele alınmalıdır. Bazı vakalarda trombus de-endothelize fakat haricen intakt olan plağın üzerine yapışmıştır. Bu tür yüzeysel plak yaralanması plak erozyonu olarak adlandırılabilir. Bu durumda rüptüre olmamış plak olaydan sorumludur ve lümen içi trombus ile birlikte plak erozyonu veya nodüller kalsifikasyonlar ile birlikte. Üzerine trombus eklenecek akut koroner sendroma yol açan bu lezyon çoğunlukla nonstenotiktir (3) (Tablo 1).

Bununla birlikte hassas plak akut koroner sendromun ortaya çıkması veya ani ölüme tek suçlu faktör değildir. Hassas kan da (tromboza meyilli) akut olayın sonuçları üzerinde önemli rol oynar. Bu sebepten yakın gelecekte kardiyak olay geliştirme ihtimali yüksek olan bireylerin belirlenmesinde hassas hasta terimi kullanılması önerilmektedir.

Hassas Plağın Tanımı - Terminoloji

Tıbbi literatürde kabul görmüş "vulnerable" teriminin İngilizce sözlük karşılığı: "susceptible to injury, susceptible to attack" olarak açıklanmaktadır (4). Bu, yaralanmaya, saldırıya açık, dirençsiz, hassas anlamına gelmekle birlikte bu olayın gelecekte meydana gelme olasılığını da içermektedir. Şu an için sağlıklı görünen hastalarda tromboza veya hızlı progresyona meyilli olarak gelecekte (1 hafta ?- 1 yıl?) suçlu plak haline dönüşme potansiyeli yüksek olan plağın tam karşılığı olmasa da Türkçe'de kabul görmüş terimle ifade şekli "hassas" plaktır. Tanım: Çoğunlukla lümenografik olarak orta derecede darlığa yol açmakla birlikte çatlamaya/erozyona yatkın olup akut koroner sendrom ve ani ölüme yol açma potansiyeli yüksek olan koroner plaklar. Postmortem değerlendirmede bu plakların ortak karakteristiklerinden başlıcaları: a) ince fibröz kapsül (<65µm), b) geniş lipid havuzu, c) artmış makrofaj aktivitesidir. Ayrıca otopsi çalışmalarına dayanılarak hassas plağın tanımlanmasında kullanılan majör ve minör kriterler Tablo 2'de sıralanmıştır. Koroner plağın yüksek riskli/hassas hale gelmesinde rol oynayabilecek hücresel mekanizmalar ise: Azalmış kollajen sentezi, kollajenazın lokal aktivitesindeki artış ve düz kas hücresi apoptozu olarak sıralanabilir. Bu moleküler değişiklikler en belirgin olarak plağın omuz kısmında, mekanik zorlanmanın en fazla olduğu noktada, görülür. Fibröz kapsülün bütünlüğünün bozulması özellikle doku faktörü olmak üzere pıhtılaşma öncüsü faktörlerin salgılanmasına ve trombus oluşumuna yol açar. Ayrıca hassas plakta adventisyada artmış "vazo vazorum"lar gösterilmiştir. Bu "vazo vazorum"lar sızıntı yapmaya ve kanamaya meyilli olup plak içi hemoraji yoluyla aktivasyona yol açabilirler. Koroner vaskulatur boyunca çok sayıda hassas plak bir arada bulunabilir. Bu hassas plakların aktiviteleri farklı olabilir. Hassas plaklar koroner vaskulatur boyunca sürekli olarak rüptüre olabilseler de bazı plaklar tıkayıcı trombus ve klinik olaya yol açar (5). Diğer yandan, hassas plağın yırtılması sonucu oluşan trombotik komplikasyonlar klinik



Şekil 1. Ateroskleroz gelişimi, progresyonu ve klinik olay

(*Schaar JA, Muller JE, Falk E, et al. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. Eur Heart J 2004; 25; 1077-82'den değiştirilerek uyarlanmıştır.)

olarak sessiz kalabilir ve doğal seyirle plağın progresyonuna ve lümen içi daralmaya yol açabilir (6).

Hassas plağın kararsız plağa dönüşerek klinik olaya yol açmasını tetikleyen uyarılar veya süreç kesin olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte her hassas plak da kararsız hale geçemeyebilir.

1. Yapısal veya enflamatuvar sebeplerle kararsız hale geçebilir

2. Aynı anda birkaç koroner arterde veya bir koroner arterde birden fazla bulunabilir

3. Haftalar, aylar hatta yıllar boyunca hassas plak olarak kalabilir

4. Fibrotik hale geçebilir

Yapısal olarak hassas plak

Merkezi lipid koru total lezyon alanının > %40'ı ve kapsül kalınlığı 65 -150 µm arasında olan plaklar anjiyografik olarak anlamlı stenoza yol açmaksızın mekanik stres ve/veya kollajen yapısında zayıflamaya yol açacak enflamatuvar mekanizmaların aktivasyonu sonucu rüptüre olabilir. Stabil hastalarda da yapısal olarak hassas plağa sıklıkla rastlanabilir (7). Fakat bu yapısal olarak hassas olan plağın ne zaman ve ne sebeple (spazm, mekanik stres, akut enflamatuvar endotelial aktivasyon, kronik enflamasyon vb.) kararsız plak haline geçeceğini tayin etmek şu an için imkansız görülmektedir.

Fonksiyonel olarak hassas plak

Postmortem çalışmalarda suçlu lezyonların bir kısmının çatlak/yırtık olmaksızın tromboze olmuş plaklardan oluştuğu gözlenmiştir. Bu plakların hassasiyetinin en olası sebebi trombojenik-yüksek riskli kan (trombojenitesi artmış sistemik dolaşımda olan

Tablo 1. Suçlu koroner lezyonun altındaki patoloji

Rüptüre plak (%70)
• Stenotik (%20)
• Nonstenotik (%50)
Nonrüptüre plak (%30)
• Erozyon
• Kalsifiye nodül
• Diğer/Bilinmeyen
(*Davies MJ, Virmani R. A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. Circulation. 1990; 82 (suppl II): I138-46'dan değiştirilerek uyarlanmıştır)

Tablo 2. Hassas plağın tanımı, majör ve minör kriterler

Majör kriterler
• Aktif enflamasyon (makrofaj/monosit ve bazen T-hücre infiltrasyonu)
• Geniş lipid merkezi ile birlikte ince kapsül
• Endotelial erozyon ile birlikte trombosit agregasyonu
• Fissüre olmuş plak
Minör kriterler
• Yüzeysel kalsifiye nodül
• Plak içi kanama
• Endotelial disfonksiyon
• Pozitif yeniden şekillenme
• Parlak sarı renk
(*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. Circulation 2003;108:1664-72'den değiştirilerek uyarlanmıştır)

kan) ve /veya lokal proenflamatuvar sitokinlerin trombozu uyar-
masıdır. Bu bazen plak içi enflamatuvar hücre infiltrasyonu ve
geniş lipid koru olmaksızın olabilir (2). Bazı akut koroner send-
romlu hastalarda multipl hassas plakların varlığı ile birlikte geniş
çaplı endotelial aktivasyon ve sistemik enflamatuvar gösterge-
lerin artışı sadece plağın değil, trombojenitesi artmış kanın ve
hatta hastanın hassas olduğunun işaretleridir (8). Koroner plağın
yapısal veya fonksiyonel olarak hassasiyetinin belirlenmesinde
kullanılabilecek kriterler Tablo 3'de sıralanmıştır.

Hassas (trombojenik) Kan

Enflamasyonun serum göstergeleri

C-reaktif protein (CRP): C reaktif protein asemptomatik po-
pülasyonda gelecekteki koroner olayların güçlü bir prediktörü-
dür ([9]). Sistemik enflamasyonun nonspesifik bir göstergesi ol-
makla birlikte endotelial aktive eder, plakta birikir. Bu özellikleri
plak enflamasyonunda rolü olduğunu düşündürmektedir.

Interlökin-6 (IL6): Interlökin 6, akut koroner sendromda kan
seviyeleri artar. Aynı popülasyonda gelecekteki koroner olay ris-
kini de tahmin ettirir (10). Ayrıca sağlıklı bireylerde plazma solübl
CD40 ligand artışı artmış vasküler olay riskini belirleyebilir (11).

Gebellekle ilişkili plazma protein A (PAAP-A): Gebellekle ilişki-
li plazma protein A, plazma seviyeleri akut koroner sendromda
yükselir. Artmış kan seviyesi aterosklerotik plağın instabilitesini
de gösterebilir (12).

Endotelial progenitör hücreler (EPC): Endotelial progenitör
hücreler, (CD34+, KDR+) sayısındaki azalma gelecekteki kardi-
yovasküler olay sıklığındaki artmayla birlikte.

Tablo 4'te ayrıca akut koroner sendromu tetikleyebilecek,
hiperkoagülabl/hassas kanın olası göstergeleri sıralanmıştır.

Hassas Plağın İnvazif Tanı Yöntemleri

Intravasküler ultrasonografi (IVUS)

Intravasküler ultrasonografi aterosklerotik plağı, damar du-
varının karakterizasyonunu ve plak morfolojisi mükemmel olarak
gösterir. Kalsifiye lezyonlara kıyasla lipitten zengin olanlarda da-
ha az sensitiviteye sahip olmakla birlikte plağın çekirdeğinin ka-
rakterizasyonunun belirlenmesinde iyi bir yöntemdir. Kardiyak
siklus boyunca koroner içi basınç değişiklikleri plakta konfor-
masyonel değişikliklere yol açarken bu plak hassasiyeti için bir
gösterge olarak ileri sürülmüştür. Intravasküler ultrasonografi,
elastografi ultrason görüntüleri ile radyofrekans ölçümleri kom-
bine ederek rüptüre meyilli bölgeleri tayin edebilir Bu ayrıca li-
pitten zengin plak ile fibröz plak arasındaki ayrımı da yapar (13).
Koroner plağın hassasiyeti ile ilgili olabilecek diğer yapısal özel-
likleri plak distansibilitesi ve yeniden şekillenmesidir. Plak çatla-
ması içsel değişiklikler ve /veya dış güçler (duvar stresi, yüzey
gerilimi) tarafından tetiklenmektedir. Plak distansibilitesi iç ve
dış güçlerdeki değişim dinamiklerinin bir göstergesi olarak du-
var sertliği konusunda fikir verirken plağın kalınlığı ve dağılımı ile
de ilgilidir. Havuzlanmış IVUS görüntülerinden hesaplanan plak
distansibilitesi hassas plağın anjiyoskopik kategorizasyonu ile
koreledir.

Erken plak progresyonu sırasında koroner lüminal alan kuru-

Tablo 3. Koroner plağın hassasiyet göstergeleri

Plağa ait
<p>Yapı / Morfoloji</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plağın kapsül kalınlığı • Plağın lipid korunun büyüklüğü • Plağın yarattığı lüminal daralma • Yeniden şekillenme (ekspansif veya konstriktif) • Renk (sarı, parlak sarı) • Kollajen içeriği/lipid içeriği, mekanikal stabilitesi (elastikiyeti ve sertliği) • Kalsifikasyon yükü ve paterni (nodüler, dağınık, yüzeyel veya derin) • Yüzey gerilimi (koroner arter boyunca akım paterni)
<p>Aktivite / fonksiyon</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plak enflamasyonu (makrofaj dansitesi, monosit infiltrasyonunun miktarı, aktive T hücrelerinin dansitesi) • Endotelial erozyon veya disfonksiyon (lokal nitrik oksit üretimi, endotelin anti/pro-koagülan özellikleri) • Plağın oksidatif stresi • Yüzeyel trombosit agregasyonu ve fibrin birikimi (rezidüel mural trombus) • Apoptoz • Anjiyogenesis, sızıntı halindeki vazo vazorumlar, plak içi kanama • Kapsülde matriks sindirici enzim aktivitesi (matriks metaloproteinaz 2,3,9, vb.) • Bazı mikrobiyolojik antijenler ? (C. Pneumoniae)
<p>Damara ait</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hassasiyeti gösterir serum markerlarının transkoroner gradiyenti • Total koroner kalsiyum yükü • Total koroner vazoreaktivitesi (endotelial fonksiyon) • Total arteriyel plak yükü (periferik dahil, karotis vb.)
<p>(*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. Circulation 2003;108:1664-72'den de- ğıştirilerek uyarlanmıştır)</p>

nurken internal elastik lamina dilatasyonu ile oluşan pozitif yeniden şekillenme görülür. Başlangıçta pozitif yeniden şekillenmenin damar içi darlık miktarını düşürmek için koruyucu ve yararlı bir mekanizma olduğu düşünülürken sonrasında akut koroner sendromlar ile ilgili olduğu ve anjiyoskopik olarak kompleks lezyona işaret ettiği görüldü ([14]). Damarsal yeniden şekillenmenin ve bunun plak hassasiyetiyle olan ilintisi net değildir. Bununla birlikte yeniden şekillenmeye uğrayan arterlerdeki enflamatuvar olayların hassas plak ile aynı olduğunu ortaya koymuştur ([15]). Damarsal yeniden şekillenme de IVUS incelemesiyle net olarak ortaya konabilir.

Anjiyoskopi

Normal koroner arter anjiyoskopik olarak parlak beyaz görünürken aterosklerotik plak anjiyoskopik görünüşüne göre beyazdan sarıya doğru kategorize edilir Anjiyoskopik olarak sarı plaklar çoğunlukla suçlu lezyonlarda görülür ve sarı renk yoğunluğunun artışı plağın rüptüre ve tromboza meyili ile paraleldir (16). Anjiyoskopi çalışmaları miyokard infarktüsü sırasında koroner sirkülasyonda multipl hassas plak rüptürleri olduğunu göstermiştir. Bu bulgu plak rüptürü için sistemik tetikleyicilerin varlığını düşündürmektedir (5). Ayrıca lipid düşürücü tedavi ile plak renginde değişiklik olduğu bildirilmiştir (17).

Optikal Koherans Tomografi (OKT)

Damar duvarına karşı yönlendirilen kızıl ötesi ışık kaynağından geriye yansıyan optik ekoların ölçümüdür. Koroner plağın morfolojisinin değerlendirilmesi ve ince fibröz kapsülün belirlenmesinde yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. İntravasküler ultrasonografi göre intimal hiperplazinin ve lipitten zengin plağın belirlenmesinde IVUS'a üstündür. Otopsi çalışmalarında makrofaj infiltrasyonunun belirlenmesi ve kantifikasyonunda da duyarlı bir yöntem olduğu belirlenmiştir. Optikal koherans tomografinin yapısal detayları belirleme kabiliyetine eklenen spektroskopik analizler (OKT elastografi) hassas plağın tayininde daha ayrıntılı bilgiler vermektedir. Yeni geliştirilen sistemler-

de 0.014 inç tel üzerine monte edilmiş olup küçük koroner arterlerde bile kullanımı kolaylaşmıştır.

Termografi

Hassas plakta lokal makrofaj ve lenfosit infiltrasyonu, matris metaloproteinazlarının aktivasyonu gibi enflamatuvar mekanizmaların aktive olduğu bilinmektedir. Bu artmış lokal enflamatuvar aktivite lokal ısı artışına sebep olmaktadır. Bu ısı artışı özel termografi kateterleri ile belirlenebilir (0.05 °C farklılığı belirleyebilir) (18). Koroner arterde ısı farklılığı en fazla akut koroner sendromla başvuran hastada tespit edilir. Ayrıca koroner arter hastalığının patogenezinin en önemli parçalarından biri olan enflamasyonu gösterir hücrel adezyon molekülleri ile akut koroner sendromdan sorumlu plakta ölçülen ısı farklılığı arasında yakın ilişki mevcuttur (19). Plak stabilizasyonuna yönelik statin tedavisi ile tespit edilen ısı farklılığında azalma görülmüştür. Bu bulgu ayrıca statinlerin antienflamatuvar etkilerine de bir örnektir. Fakat henüz, saptanan ısı farklılığının plak hassasiyetine spesifik olmaktan çok genel enflamasyon halinin bir göstergesi olabileceği de düşünülmektedir.

Ayrıca spektroskopi, damar içi manyetik rezonans görüntüleme diğer sofistike görüntüleme yöntemleri de kullanılmaktadır. Tüm bu yöntemlerin hassas plağın tayininde birbirlerine göre kıyaslanması Tablo 5'de gösterilmiştir.

Sonuç

Yakın geçmişte tanımlanmış olan hassas veya yüksek riskli plak veya hassas hasta kavramı klinik olarak büyük önem taşımakta olup aynı zamanda kardiyolojinin en heyecan verici araştırma alanlarından biri halini almıştır. Hassas plağın zamanında tayini ve tedavisine yönelik çalışmalar sürmektedir. Bu alandaki gelişmeler olası kurbanların zamanında tanınip tedavisine olanak sağlayarak modern kardiyolojinin gelişiminde çok önemli bir adımı oluşturacaktır.

Tablo 4. Hassasiyetin kan göstergeleri (Hiperkoagülabiliteye işaret eden)

<ul style="list-style-type: none">• Kanın hiperkoagülabilitenin göstergeleri (fibrinojen, D-dimer, faktör V Leiden)• Artmış trombosit aktivasyon ve agregasyonu (trombosit IIb/IIIa gen polimorfizmi)• Artmış koagülasyon faktörleri (faktör V, VII, VIII, XIII ve von Willebrand faktör)• Azalmış antikoagülasyon faktörleri (protein S ve C, trombomodulin, antitrombin III)• Azalmış endojen fibrinoliz aktivitesi (azalmış t-PA, artmış PAI-1)• Diğer trombojenik faktörler (antikardiyolipin antikörleri, trombositoz, polisitemi, diyabet, hiperkolesterolemi, hiperhomosisteinemi)• Artmış viskozite• Geçici hiperkoagülabilité (sigara, dehidratasyon, infeksiyonlar, östrojen)
PAI - Plasminojen aktivatör inhibitörü, t-PA - doku plasminojen aktivatörü

Tablo 5. Hassas plağın tayin yöntemleri

Görüntüleme	Rezolüsyon	Penetrasyon	Fibröz kep	Lipid çekirdek	Enflamasyon	Ca++	Trombus
IVUS	100 µm	İyi	+	++	-	+++	+
Angiyoskopi	bilinmiyor	Zayıf	+	++	-	-	+++
OKT	10 µm	Zayıf	+++	+++	+	+++	+
Termografi	0.5mm	Zayıf	-	-	+++	-	-
Spektroskopi	-	Zayıf	+	++	++	++	-
IV MRI	160 µm	İyi	+	++	++	++	+

IV MRI - intravasküler manyetik rezonans görüntüleme, IVUS - intravasküler ultrasonografi, OKT - optikal koherans tomografi

(*MacNeill BD, Lowe HC, Takano M, Fuster F, Jang IK. Progress in the diagnosis, treatment, and prevention of atherosclerotic coronary artery disease is dependent on intravascular modalities for detection of vulnerable plaque: current status. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23:1333-42'den değiştirilerek uyarlanmıştır)

Kaynaklar

1. Fuster V, Fayad ZA, Badimon JJ. Acute coronary syndromes: biology. *Lancet* 1999; 353: 115-9.
2. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1262-75.
3. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 56-62.
4. Vulnerable. Merriam-Webster Collegiate Dictionary and Thesaurus. 11th edition (e-book). Springfield, MA, USA: Merriam-Webster, Inc; 2003. Available at: <http://www.merriam-webstercollegiate.com/>
5. Asakura M, Ueda Y, Yamaguchi O, Adachi T, Hirayama A, Hori M, et al. Extensive development of vulnerable plaques as a pan-coronary process in patients with myocardial infarction: an angioscopic study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1284-8.
6. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber DK, Malcom GT, Smialek J, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation* 2001; 103: 934-40.
7. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996; 94: 2013-020.
8. Biassucci LM, Liuzzo G, Grillo G. Elevated levels of CRP at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999; 99: 855-60.
9. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-43.
10. Koukkunen H, Penttila K, Kempainen A, Halinen M, Penttila I, Rantanen T, et al. C-reactive protein, fibrinogen, interleukin-6 and tumour necrosis factor-alpha in the prognostic classification of unstable angina pectoris. *Ann Med* 2001; 33: 37-47.
11. Schonbeck U, Varo N, Libby P. Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. *Circulation* 2001; 104: 2266-8.
12. Beaudoux JL, Burc L, Imbert-Bismut F. Serum plasma pregnancy associated protein A: a potential marker of echogenic carotid atherosclerotic plaques in asymptomatic hyperlipidemic subjects at high cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: e7-10.
13. de Korte CL, van der Steen AF, Cepedes EI, Pasterkamp G, Carlier SG, Mastik F, et al. Characterization of plaque components and vulnerability with intravascular ultrasound elastography. *Phys Med Biol* 2000; 45: 1465-75.
14. Smits PC, Pasterkamp G, de Jaegere PP, de Feyter PJ, Borst C. Angioscopic complex lesions are predominantly compensatory enlarged: an angioscopy and intracoronary ultrasound study. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 458-64.
15. Varnava AM, Mills PG, Davies MJ. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. *Circulation* 2002; 105: 939-43.
16. Ueda Y, Kondo N, Hirayama A, Kodama K. Assessment of plaque vulnerability by angioscopic classification of plaque color [abstract]. *Circulation* 2001; 104 (Suppl II): II-68.
17. Ohsawa D, Uchida Y, Fujimori Y. Angioscopic evaluations of stabilizing effect of an antilipemic agent bezafibrate on coronary plaques patient with coronary artery disease. *Jpn Heart J* 2002; 43: 319-31.
18. Casscells W, Hathorn B, David M, Krabach T, Vaughn WK, McAllister HA, et al. Thermal detection of cellular infiltrates in living atherosclerotic plaques: possible implications for plaque rupture and thrombosis. *Lancet* 1996; 347: 1447-51.
19. Toutouzas K, Stefanadis C, Tsiamis E, Vavouranakis M, Kallikazaros I, Vaina S, et al. Correlation of heat production of culprit atherosclerotic lesion with soluble cell adhesion molecules [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (Suppl): 323.