

# Instabilità di placca ed eventi aterotrombotici

## Parte 1. Fisiopatologia e valutazione diagnostica

### Plaque instability and atherothrombotic events

#### Part 1. Physiopathology and diagnostic evaluation

##### Summary

The atherosclerotic disease is a complex progressive process characterized by lipids, fibrous and inflammatory elements accumulation in the arterial wall. In the coronary tree, it causes an adverse arterial remodelling and lumen narrowing that, when reaches a critical stenosis, determines a symptomatic lack in myocardial perfusion during increased request. It is not clear why some plaques lead to a clinical manifestation whereas many others remain asymptomatic. Vulnerable plaques are asymptomatic atherosclerotic lesions in coronary, aortic and peripheral vessels with the tendency to rupture. A superimposed thrombosis of plaque erosion or plaque rupture is usually the final common pathway that leads to myocardial infarction, but there is not an unequivocal link between the coronary plaques morphology and the acute coronary syndromes. A better understanding of the pathophysiology of plaque vulnerability and rupture will lead in the next future to the therapeutic goal of plaque stabilization and in turn in the prevention of acute vascular syndromes of atherothrombotic cause.

Paoli G, Ardissino D. *Plaque instability and atherothrombotic events - Part I. Physiopathology and diagnostic evaluation. Trends Med 2006; 6(1):13-20.*

© 2006 Pharma Project Group srl

**Giorgia Paoli**

**Diego Ardissino**

Divisione di Cardiologia  
Università degli studi di Parma  
Ospedale Maggiore  
Parma

Key words:

**vulnerable plaque(s)  
acute myocardial infarction  
atherosclerosis**

 **Giorgia Paoli**

U.O. Cardiologia,  
Dipartimento del Cuore  
Ospedale Maggiore  
Padiglione Cattani  
Via Gramsci, 14  
43100 Parma

La prima ipotesi sul ruolo della trombosi negli eventi coronarici acuti risale alla prima metà degli anni '20, quando Benson osservò che in pazienti deceduti per cause coronariche era possibile rilevare la presenza di trombi adesi a fissurazioni dell'intima<sup>1</sup>. In studi successivi, l'ipotesi di Benson fu confermata ed ampliata con l'osservazione che la rottura della capsula fibrosa delle placche ateromasiche presenti nei vasi coronarici costituisce il principale determinante di formazioni trombotiche occludenti e che queste sono a loro volta connesse ad eventi coronarici acuti: infarto miocardico, angina instabile e morte cardiaca improvvisa<sup>2-4</sup>. A partire dagli anni '70, vari Autori osservarono che non sempre gli eventi trombotici si associano a stenosi emodinamicamente significative (>70%) ma che, nel-

la maggioranza dei casi, i trombi occludenti sono isolati da tratti coronarici che presentano stenosi di basso grado (<50%)<sup>5</sup>. Pur rappresentando la trombosi di placca la via finale comune nella patogenesi dell'infarto miocardico, allo stato attuale delle conoscenze, non esiste una rigorosa correlazione tra morfologia di placca ed evento coronarico acuto. Al contrario, possiamo mettere in discussione uno dei principi fondamentali della fisiopatologia coronarica e cioè che "maggiore è il grado di stenosi maggiore è il rischio di infarto". Nella pratica infatti, si osserva frequentemente che la maggior parte dei pazienti ospedalizzati per un primo infarto che presentano una o più stenosi coronariche emodinamicamente significative all'angiografia, erano in realtà totalmente asintomatici prima del-

l'evento acuto. Questa constatazione suggerisce che altri fattori, oltre la riduzione del calibro coronarico, siano coinvolti nella patogenesi dell'evento coronarico acuto.

Complessivamente quindi, accanto alla stenosi coronarica, che mantiene una sua rilevanza clinica nell'angina stabile, esiste un crescente interesse nei confronti dei meccanismi coinvolti a destabilizzare le placche maggiormente suscettibili di rottura.

### Fisiopatologia delle sindromi coronariche acute

La rottura di una placca arteromastica può esitare in un ampio spettro di sindromi vascolari acute a seconda del distretto arterioso interessato (figura 1). Nello specifico, anche nel circolo coronarico, l'evento clinico è conseguenza diretta della rottura di una placca, che espone il

suo contenuto al torrente ematico attivando così il processo coagulativo<sup>6</sup>; nel 20-25% dei casi di IMA, angina instabile o morte cardiaca improvvisa, si ha trombosi coronarica senza rottura di alcuna placca<sup>7-9</sup>. Le prime osservazioni moderne a supporto del concetto che l'evento ischemico acuto abbia il suo esordio dalla formazione di un trombo a livello di una rottura di placca, provengono dagli studi autopsici condotti su pazienti deceduti per cause coronariche<sup>3,10-11</sup>. In questi studi si dimostrò che il 75-85% degli infarti acuti originava da formazioni aterotrombotiche, ed eventualmente da emboli, formati per rottura di una placca in un segmento con stenosi non necessariamente importante<sup>4,12</sup>.

Nonostante sia quindi ampiamente riconosciuto il ruolo primario della rottura della placca nella patogenesi delle sindromi coronariche acute (SCA), molti dubbi restano su quale sia

l'evento in grado di destabilizzare una placca. Esistono infatti due principali poli di osservazione del fenomeno: dalla parte della placca e dalla parte dell'individuo. Secondo la prima di queste ipotesi, la placca vulnerabile è una placca speciale, che per peculiari caratteristiche morfologiche e biochimiche è predestinata ad andare incontro a rottura, manifestandosi clinicamente con un evento coronarico. Al contrario, secondo la teoria della vulnerabilità dell'individuo, è la potenza dello stimolo (triggers sistemici) che determina la progressione e l'instabilità di più placche contemporaneamente.

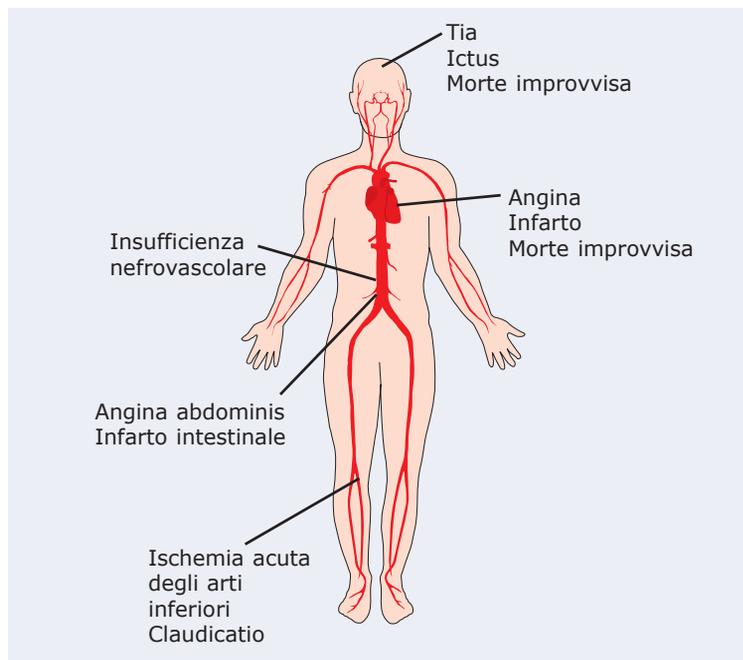
### Morfologia di placca

Le placche coronariche sono sostanzialmente costituite da un nucleo interno, ricco di esteri di colesterolo, di consistenza morbida e da una struttura di sostegno, la capsula, costituita da collagene e proteoglicani, che può essere più o meno rigida in rapporto alla presenza di proteine della matrice ed altre proteine di sostegno. La differente dimensione e composizione delle due componenti e la diversa rigidità strutturale che contraddistingue ciascuna di esse determinano la maggiore o minore suscettibilità alla rottura (figura 2).

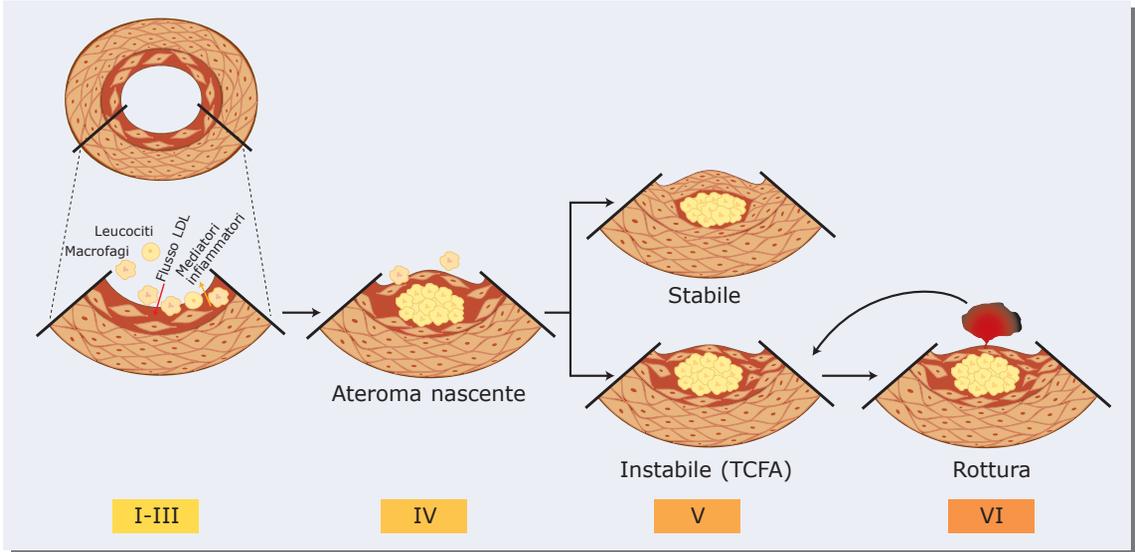
### Nucleo lipidico

Numerosi studi di anatomia microscopica hanno rilevato che quanto più grande è il nucleo lipidico, tanto maggiore è la probabilità di rottura<sup>7</sup>. Oltre alle dimensioni, un'altra caratteristica importante è la composizione: gli esteri di colesterolo, originati soprattutto dall'ossidazione delle LDL piccole e dense, rendono il nucleo soffice, mentre i depositi di colesterolo monoinsaturato, in forma cristallina, sem-

**Figura 1.** Manifestazioni cliniche che si accompagnano ad eventi vascolari in differenti distretti.



**Figura 2.** Nelle fasi iniziali di formazione dell'ateroma non vi è alcuna differenza circa la futura stabilità della placca. Solo successivamente, in relazione alla presenza di determinanti umorali e cellulari di instabilità, si ha la formazione di placche con differente ampiezza e composizione del nucleo lipidico e della capsula. I rapporti esistenti fra queste due componenti, e la presenza di condizioni predisponenti (infiammazione, flusso tangenziale ed iperaggregabilità piastrinica), determinano la maggiore o minore predisposizione alla rottura.



brano conferire maggiore solidità<sup>13</sup>.

### Capsula fibrosa

La capsula fibrosa rappresenta la struttura di contenimento dell'ateroma. È costituita da un foglietto di cellule monostrato dell'intima, collagene, proteine della matrice e proteoglicani, per uno spessore complessivo compreso tra 70-110  $\mu$  per le placche stabili. Nelle placche instabili, le caratteristiche della capsula esterna sono sostanzialmente diverse: questa si assottiglia (spessore  $<65 \mu$ ) e viene infiltrata da macrofagi e cellule della muscolatura liscia  $\alpha$ -actina positive (figura 3). Le cellule infiammatorie (cellule schiumose, macrofagi attivati, linfociti T) secernono metalloproteinasi ed altri enzimi ad attività collagenasica, che tendono a degradare e ad indebolire le componenti strutturali della capsula e ad assottigliarne ulteriormente lo spessore.

Oltre alle dimensioni e alla composizione della placca, i fenomeni di erosione, ulcerazione ed ematoma intraplacca per rottura dei vasa-vasorum rappresentano significative manifestazioni di instabilità. Molto recentemente il gruppo di Burke e Virmani<sup>14</sup> ha inserito questa descrizione patologica della placca, adottando il termine di fibroateroma a capsula sottile (Thin Cap FibroAtheroma-TCFA), in una classificazione più aggiornata delle lesioni aterosclerotiche rispetto a quella originariamente formulata dall'American Heart Association nel 1985.

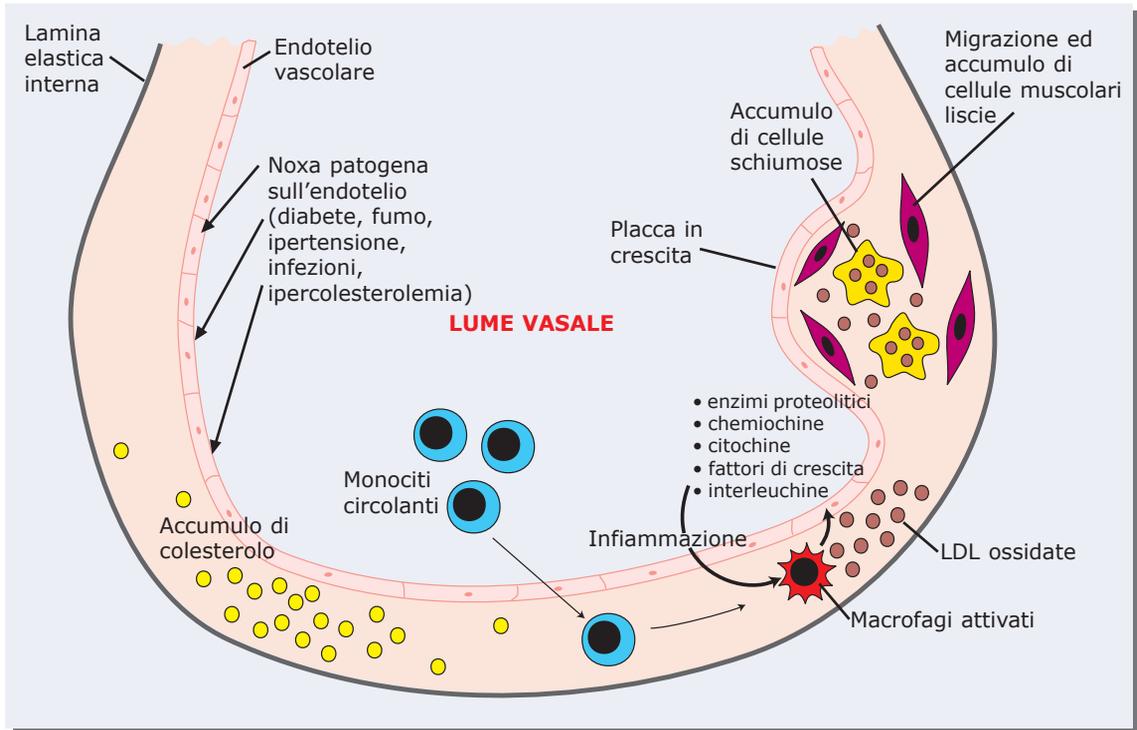
### Indagini strumentali

La diretta visualizzazione delle placche *in vivo* e quindi la corretta individuazione delle caratteristiche che rendono una placca "vulnerabile" ha permesso un ulteriore passo avanti nella conoscenza della storia naturale della malattia aterosclerotica.

### Tecniche invasive

L'*angiografia coronarica* rappresenta il gold standard nell'approccio diagnostico-terapeutico al paziente con sindrome coronarica acuta per l'individuazione della "culprit lesion". Tale metodica ci fornisce informazioni riguardo il grado di stenosi, il bordo interno della parete dei vasi (se liscia o con frastagliature) e l'eventuale presenza di trombosi endoluminale o calcio intracoronarico. La sua principale limitazione è dovuta al fatto che, rappresentando una "luminologia coronarica", non è quindi in grado di fornire informazioni sulla composizione della parete del vaso e della placca<sup>15</sup>. Inoltre, in caso di aterosclerosi coronarica diffusa che determina un restringimento dell'intero lume del vaso, si può determinare una sottostima del grado di stenosi focale. Rispetto all'angiografia tradizionale, le tecniche di *ultrasono-*

**Figura 3.** La figura schematizza il ruolo delle cellule infiammatorie e dei loro mediatori nella formazione dell'ateroma. L'endotelio vascolare viene lesa da trigger, esponendo così molecole di adesione (VCAM) per i monociti circolanti; una volta entrati inglobano particelle di colesterolo ossidato, si attivano diventando macrofagi e liberano citochine, chemiochine, fattori di crescita che amplificano il processo portando alla formazione di un ateroma sempre più grande.



**grafia intracoronarica (IVUS)** permettono di compiere un passo avanti nella caratterizzazione della morfologia e della struttura delle placche coronariche<sup>16,17</sup>. Infatti, sulla base della differente eco-riflettenza dei costituenti della placca, possono essere distinti tre tipi fondamentali di "back scatter", con una risoluzione spaziale che varia da 100 a 250  $\mu\text{m}$ : (1) elevata ecoriflettenza, spesso con cono d'ombra, corrispondente a zone calcifiche; (2) zone iperecogene corrispondenti a parti fibrose o con microcalcificazioni; (3) aree ipoecogene che indicano la presenza di trombi o tessuti ricchi di lipidi. L'IVUS fornisce immagini in tempo reale attraverso una prospettiva radiale e longitudinale del vaso.

Analogamente all'IVUS, la **tomografia a coerenza ottica**

studia la composizione dei tessuti e dei componenti della placca<sup>18</sup>, utilizzando il principio della riflettenza della luce anziché le onde acustiche, con una risoluzione assiale di 150-200  $\mu\text{m}$  ma con un limitato potere di penetrazione nella parete del vaso (risoluzione radiale 200-400  $\mu\text{m}$ )<sup>19</sup>.

Sulla base della dimostrazione sperimentale che l'elevata temperatura di una placca, essendo espressione di intensa attività infiammatoria, è un fattore predittivo di instabilità e rottura, sono stati messi a punto cateteri con trasduttori termici (**termografia**), in grado di misurare l'eterogeneità di temperatura all'interno dei segmenti coronarici<sup>20</sup>.

#### **Tecniche non invasive**

Con la **risonanza magnetica**

**nucleare (RMN)** ad elevata risoluzione spaziale è oggi possibile operare una caratterizzazione della placca *in vivo*<sup>21</sup>, con modalità non invasive e senza l'utilizzo di radiazioni ionizzanti, peculiarità che permette di ripetere l'esame nel tempo.

Nel 1989 il gruppo di Agatston, con l'impiego della **Tomografia Computerizzata Ultraveloce**, dimostrò che la presenza di calcio coronarico era un predittore abbastanza preciso di eventi clinici, con una sensibilità pari al 74% ed una specificità prossima all'81%<sup>22</sup>. Con la successiva introduzione della Multi Slice Computed Tomography (MSCI) e della Electron Beam Computed Tomography (EBCT)<sup>23,24</sup>, la misurazione del calcio coronarico come predittore indipendente di rischio cardiovascolare si è definitivamente

te affermata ed ulteriormente validata dalla recentissima metanalisi di Pletcher<sup>25</sup>. I limiti di questa metodica sono rappresentati dalla mobilità delle strutture cardiache e paracardiache (in parte risolta con l'acquisizione gated e l'inserimento di un numero sempre maggiore di detettori che velocizzano l'acquisizione) e dall'utilizzo di radiazioni ionizzanti. Inoltre, pur costituendo il calcio coronarico una preziosa informazione sullo stato di avanzamento e diffusione dell'aterosclerosi coronarica, quando presente provoca grossolani artefatti che impediscono di apprezzare lo stato della parete e il lume del vaso. I risultati ottenuti con queste metodiche confermano che l'ampiezza ed il contenuto in esteri colesterilici del *core* lipidico sono direttamente correlati al rischio di rottura<sup>26</sup>. Inoltre, analisi di anatomia microscopica e studi con RMN e IVUS suggeriscono che la superficie della capsula può essere liscia, e quindi poco propensa a trattenere elementi cellulari, o presentare rugosità superficiali, che costituiscono la base per l'adesione di piastrine.

### **Ateroma e infiammazione**

L'ateroma è stato per un lungo periodo considerato un semplice accumulo di lipidi nella parete arteriosa, mentre oggi risulta chiaro il ruolo del processo in-

---

**Le tradizionali tecniche angiografiche non forniscono informazioni adeguate sulla composizione delle placche ma solo sul grado di stenosi, un parametro non direttamente correlato agli eventi clinici.**

---

fiammatorio nella formazione, progressione, instabilizzazione e trombotosi della placca.

In risposta a eterogenei triggers come l'aumento e l'ossidazione di lipoproteine a bassa densità (LDL o VLDL), l'aumento dei livelli di angiotensina II (nell'ipertensione), di proteine AGE (proteine glicate con elevate proprietà proinfiammatorie), o di agenti microbici, le cellule dell'endotelio vascolare espongono molecole di adesione (VCAM) che sono in grado di legare i monociti circolanti ed i linfociti T (figura 3). All'interno della parete vascolare, nelle sedi dove si svilupperanno le lesioni, i monociti si trasformano in macrofagi; una volta attivati, liberano enzimi proteolitici tra cui le metalloproteinasi e inglobano lipidi e proteine modificate, prendendo il nome di cellule schiumose. Le metalloproteinasi degradano il collagene della capsula fibrosa, rendendo così più fragile l'ateroma. Sia le cellule endoteliali che i macrofagi e i linfociti T rilasciano ulteriori mediatori di flogosi e di trombotosi: molecole di adesione vascolare, citochine, chemiochine e fattori di crescita. Tra le citochine, la più importante è l'interleuchina-6 (IL-6), che esercita spiccate attività procoagulanti ed amplifica la risposta proinfiammatoria, aumentando i livelli plasmatici di fibrinogeno, inibitore 1 dell'attivatore del plasminogeno e proteina C-reattiva (CPR). La CPR, assieme ad altre citochine infiammatorie come il fattore di necrosi tumorale e l'IL-1, inducono l'espressione di molecole di adesione all'endotelio per le cellule leucocitarie. La CPR è in grado di stimolare i monociti a esprimere il fattore tissutale, una proteina che gioca un ruolo fondamentale nel processo coagulativo e modula in senso negati-

vo la produzione e la biodisponibilità di ossido nitrico (NO), che ha proprietà antiaggreganti e vasodilatatorie.

La presenza di infiltrato infiammatorio costituisce un marcatore di vulnerabilità dell'ateroma, come risultato da studi autoptici condotti su individui deceduti per cause non cardiovascolari: dall'analisi delle placche infatti, si osservò che la quantità di CPR era direttamente associata al grado di complicazione della placca, con le più alte concentrazioni nelle placche rotte<sup>27</sup>.

### **Vulnerabilità dell'individuo**

#### *Individuo e infiammazione*

Non è del tutto chiaro se questi marcatori infiammatori facciano parte dell'"ambiente" nel quale la placca si sviluppa (causa), o se essi siano rilasciati successivamente alla sua rottura (conseguenza). L'aumento dei livelli circolanti di citochine e proteine della fase acuta in occasione di eventi vascolari acuti o negli individui a rischio di svilupparli, suggerisce che i processi infiammatori non siano localizzati alle placche, ma che coinvolgano l'individuo in toto.

L'infiammazione come fenomeno sistemico che colpisce differenti distretti vascolari causando simultanea instabilizzazione di più placche è stato suggerito come la possibile spiegazione degli eventi clinici vascolari contemporanei. In un sottostudio del CADILLAC<sup>28</sup> è stato infatti osservato che 1/5 dei pazienti con IMA trattati con angioplastica (PTCA) primaria presentavano all'IVUS placche ulcerate addizionali oltre alla *culprit lesion*; tale reperto era invece presente solo nel 4% dei pazienti che dovevano essere sottoposti ad un impianto elettivo di

stent (gruppo controllo); è interessante notare che in entrambi i gruppi la diffusione della malattia aterosclerotica (genericamente, numero complessivo di placche coronariche) era pressoché identica. Il meccanismo responsabile dell'attivazione di placca multifocale non risulta limitato al distretto coronarico: nell'European Carotid Surgery Trial<sup>29</sup>, condotto su pazienti con insufficienza cerebro-vascolare sintomatica, viene riportata una significativa correlazione tra la gravità delle placche carotidee, l'estensione (mono o bilaterali) e l'anamnesi positiva per pregresso infarto.

I risultati di questi trials suggeriscono quindi che l'infiammazione sistemica sia una causa di instabilità delle lesioni aterosclerotiche e gli studi condotti sui markers di flogosi avvalorano ulteriormente tale ipotesi. Elevati livelli plasmatici di CRP si sono dimostrati essere predittori indipendenti di morte improvvisa<sup>30</sup>, di eventi cardiovascolari (infarto miocardico, stroke ischemico, necessità di rivascolarizzazione miocardica, morte cardiovascolare) sia nella popolazione sana<sup>31</sup> che nei pazienti con pregresso infarto miocardico<sup>32</sup>. La CRP si è rivelata un predittore di eventi indipendente, più forte del colesterolo LDL e in grado di fornire un valore aggiunto al rischio fornito dall'ipercolesterolemia. Alla luce di tali risultati, si sta considerando l'opportunità di inserire sistematicamente i valori di CPR nelle carte per il calcolo del rischio globale, al fine di acquisire un notevole guadagno in termini di accuratezza predittiva.

Allo stesso modo è stato osservato che pazienti con SCA senza sopraslivellamento del tratto ST che presentavano elevati livelli di fibrinogeno (>3,9 gr/l)

nelle prime 24 ore, manifestavano un aumentato rischio di morte cardiovascolare durante 48 mesi di follow-up<sup>33</sup>.

In uno studio condotto su 1040 pazienti con SCA, è stato osservato che i pazienti con elevati livelli plasmatici di mieloperossidasi avevano un rischio aumentato di sviluppare eventi cardiovascolari al follow-up indipendentemente dai livelli di troponina; le mieloperossidasi, oltre ad essere marker biochimici, sono proteine proinfiammatorie liberate dai polimorfonucleati attivati e dai macrofagi tissutali; questo sposta l'attenzione sul ruolo delle cellule infiammatorie attivate nella patogenesi delle sindromi coronariche acute<sup>34</sup>.

### **Individuo e trombosi**

Il fattore tissutale esposto al torrente ematico da placche rotte o fissurate costituisce un importante trigger per l'attivazione della via estrinseca della cascata coagulativa. In uno studio condotto su pazienti sottoposti ad aterectomia coronarica, si è osservato che la quantità del fattore tissutale era significativamente maggiore nelle placche coronariche del sottogruppo con sindrome coronarica acuta rispetto a quello con angina stabile<sup>35</sup>. A riprova del significativo potenziale trombogeno, nel gruppo instabile la lesione meccanica indotta dall'aterectomia, era in grado di determinare un significativo aumento della generazione di trombina *in loco*, misurata attraverso i frammenti protrombinici 1 + 2. Ancora una volta però risulta evidente che il fenomeno non si esaurisce in seno alla placca, ma coinvolge un'alterazione dell'omeostasi del sistema coagulazione/fibrinolisi. In uno studio condotto su animali, è stato dimo-

strato infatti che la predisposizione ad eventi trombotici arteriosi dipende maggiormente da fattori ematici piuttosto che da componenti della parete arteriosa<sup>36</sup>. Si è infatti osservato che i pazienti che vanno incontro a ripetuti eventi coronarici mostrano una condizione di persistente generazione di trombina<sup>37</sup>, presentano markers sierici di ipercoagulabilità (D-dimero) o markers che predispongono ad uno stato protrombotico (bassi livelli di apoproteina A1 e alti livelli di apoproteina B)<sup>38</sup>.

### **Conclusioni**

L'esperienza ci insegna che nonostante la malattia aterosclerotica sia spesso diffusa, gli eventi vascolari che si verificano sono relativamente rari. Sulla base dei riscontri sin qui riportati, appare evidente che né l'ipotesi della vulnerabilità di placca, né l'ipotesi della vulnerabilità dell'individuo risultano esaurienti nello spiegare la fisiopatologia delle sindromi coronariche acute; verosimilmente si verifica una compartecipazione di eventi, sia locali che sistemici, che ad un certo punto è in grado di rompere un equilibrio di non ritorno che conduce all'evento coronarico/vascolare acuto; in questo intricato meccanismo, l'infiammazione gioca sicuramente un ruolo centrale. Quello che allo stato attuale è in gran parte ignorato e materia di grosso interesse è la base genetica del fenomeno. Dopo un prezioso, seppur iniziale contributo conoscitivo sul ruolo della predisposizione genotipica all'infiammazione, alla trombosi e allo sviluppo dell'aterosclerosi<sup>39</sup>, è stata osservata una differente espressione genica a carico delle placche coronariche di pazien-

ti con sindromi acute rispetto a quelle dei pazienti con sindromi coronariche stabili<sup>43</sup>. Discipline molto diverse tra loro come l'istologia, la biochimica, la

genetica e la diagnostica strumentale, analizzano lo stesso fenomeno da punti di vista molto differenti, cercando di favorire la comprensione degli intimi mec-

canismi fisiopatologici delle sindromi coronariche acute, fornendo il substrato scientifico alla sperimentazione e all'utilizzo di nuovi presidi terapeutici. **TiM**

## Bibliografia

1. **Benson RL.** Present status of coronary artery disease. *Arch Pathol Lab Med* 1926; 2:876-916.
2. **Constantinides P.** Plaque fissures in human coronary thrombosis. *J Atheroscler Res* 1966; 6:1-17.
3. **Davies MJ, Woolf N, Robertson WB.** Pathology of acute myocardial infarction with particular reference to occlusive coronary thrombi. *Br Heart J* 1976; 38:659-664.
4. **Davies MJ, Thomas AC.** Plaque fissuring—the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J* 1985; 53:363-373.
5. **Hackett D, Davies G, Maseri A.** Pre-existing coronary stenoses in patients with first myocardial infarction are not necessarily severe. *Eur Heart J* 1988; 9:1317-1323.
6. **DeWood MA, Spores J, Notske R, et al.** Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303:897-902.
7. **Davies MJ.** A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation* 1990; 82:II38-II46.
8. **Farb A, Burke AP, Tang AL, et al.** Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core: a frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 1996; 93:1354-1363.
9. **Farb A, Tang AL, Burke AP, et al.** Sudden coronary death: frequency of active coronary lesions, inactive coronary lesions, and myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92:1701-1709.
10. **Davies MJ, Fulton WF, Robertson WB.** The relation of coronary thrombosis to ischaemic myocardial necrosis. *J Pathol* 1979; 127:99-110.
11. **Davies MJ, Thomas T.** The pathological basis and microanatomy of occlusive thrombus formation in human coronary arteries. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1981; 294:225-229.
12. **Davies MJ, Thomas A.** Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 1984; 310:1137-1140.
13. **Loree HM, Tobias BJ, Gibson LJ, et al.** Mechanical properties of model atherosclerotic lesion lipid pools. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:230-234.
14. **Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al.** Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1262-1275.
15. **Topol EJ, Niessen SE.** Our preoccupation with the coronary lumenology: the dissociation between clinical and angiographic finding in ischemic heart disease. *Circulation* 1995; 92: 2333-2342
16. **Nissen SE, Yock P.** Intravascular ultrasound. Novel pathophysiological insights end current clinical applications. *Circulation* 2001; 103: 604-616.
17. **Fujii K, Kobayashi Y, Mintz G.** Intravascular ultrasound assessment of ulcerated ruptured plaques. A comparison of culprit and nonculprit lesions of patients with acute coronary syndromes and lesions in patients without acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 108:2473-2478.
18. **Brezinski ME, Tearney GJ, Bouma BE.** Optical coherence tomography for optical biopsy. Properties and demonstration of vascular pathology. *Circulation* 1996; 93: 1206-1213
19. **Regar E, Schaar JA, Mont E.** Optical coherence tomography. *Cardiovasc Radiat Med* 2003; 4: 198-204.
20. **Stefanadis C, Diamantopoulos L, Vlachopoulos C.** Thermal heterogeneity within human atherosclerotic coronary arteries detected in vivo. A new method of detection by application of a special thermography catheter. *Circulation* 1999; 99:1965-1971.
21. **Botnar RM, Stuber M, Kissinger KV.** Noninvasive coronary vessel wall and plaque imaging with magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000; 102: 2582-2587.
22. **Agatston AS, Janowitz WH, Hildner FJ, et al.** Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:827-832.
23. **Achenbach S, Moshage W, Ropers D.** Value of electron-beam computer tomography for the non-invasive detection of high-grade coronary artery stenoses and occlusion. *N Engl J Med* 1998; 339: 1964-71
24. **Kondos GT, Hoff JA, Sevrukov A, et al.** Electron-beam tomography coronary calcium and cardiac events. A 37-month follow-up of 5635 initially asymptomatic low-to-intermediate risk adults. *Circulation* 2003; 107:2571-2576
25. **Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, et al.** Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2004; 164:1285-1292.
26. **Staniloae CS, Ambrose JA.** Identification of vulnerable atherosclerotic plaques. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1:353-365.
27. **Burke AP, Tracy RP, Kolodgie F, et al.** Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death: association with different pathologies. *Circulation* 2002; 105:2019-2023.
28. **Schoenhagen P, Stone GW, Nissen SE.** Coronary plaque morphology and frequency of ulceration distant from culprit lesions in

- patients with unstable and stable presentation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1895-900.
29. **Rothwell PM, Villagra R, Gibson R.** Evidence of a chronic systemic cause of instability of atherosclerotic plaques. *Lancet* 2000; 355:19-24.
  30. **Albert CM, Ma J, Rifai N.** Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation* 2002; 105:2595-2599.
  31. **Ridker PM, Rifai N, Rose L.** Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-1565.
  32. **Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE.** C-reactive protein and other markers of Inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-843.
  33. **Lindahl B, Toss H, Siegbahn A.** Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 343; 1139-1147.
  34. **Baldus S, Heeschen C, Meinerz T.** Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 108:1440-1445.
  35. **Ardissino D, Merlini PA, Bauer KA.** Thrombogenic potential of human coronary atherosclerotic plaques. *Blood* 2001;98:2726-2729.
  36. **Karnicki K, Owen WG, Miller RS.** Factors contributing to individual propensity for arterial thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:1495-1499.
  37. **Merlini PA, Bauer KA, Oltro L.** Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90:61-68.
  38. **Moss AJ, Goldstein RE, Marder VJ.** Thrombogenic factors and recurrent coronary events. *Circulation* 1999; 99:2517-22.
  39. **Helgadottir H, Manolescu A, Thorleifsson G.** The gene encoding 5-lipoxygenase activating protein confers risk of myocardial infarction and stroke. *Nature* 2004; 36:233-239.
  40. **Rossi ML, Marziliano N, Merlini PA.** Different quantitative apoptotic traits in coronary atherosclerotic plaques from patient with stable angina pectoris and acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 110:1767-1773.