

Przyżyciowa ocena morfologii pękniętej blaszki miażdżycowej w tętnicach wieńcowych. Rola ultrasonografii wewnątrzwieńcowej

An in vivo assessment of ruptured atherosclerotic plaques in coronary arteries. The role of intravascular ultrasounds

Jerzy Pręgowski, Zbigniew Chmielak, Adam Witkowski

I Klinika Choroby Wieńcowej i Samodzielna Pracownia Hemodynamiki, Instytut Kardiologii, Warszawa

Postępy w Kardiologii Interwencyjnej 2005; 1, 2: 122–128

Słowa kluczowe: pęknięta blaszka miażdżycowa, echo wewnątrznaczyniowe.

Key words: plaque rupture, intravascular ultrasounds.

Wstęp

Główną przyczyną ostrych zespołów wieńcowych (OZW) jest pęknięcie niestabilnej blaszki miażdżycowej [1–6]. Ponadto, pęknięcie zmiany może być również przyczyną skokowej progresji zwężenia miażdżycowego [5, 6]. Znaczenie patofizjologiczne pęknięcia blaszki zostało wykazane w badaniach *post-mortem*; pęknięta blaszka była rozpoznawana u 60–70% pacjentów zmarłych z powodu OZW [1, 2, 4]. W pewnej części przypadków za OZW odpowiedzialne były: powierzchowna erozja, obecność powierzchniowych złogów wapna lub kurcz tętnicy wieńcowej [2] (tab. 1.).

Jedną z najważniejszych metod pozwalających na detekcję i ocenę przyżyciową morfologii pękniętej blaszki jest ultrasonografia wewnątrzwieńcowa (IVUS). Pierwszy raz pęknięcie blaszki miażdżycowej *in vivo* zostało opisane z użyciem IVUS przez Zamorano i wsp. w 1994r. [7]. Celem niniejszego opracowania jest przegląd publikacji, dotyczących obrazowania pękniętej blaszki miażdżycowej z zastosowaniem IVUS.

Cechy IVUS pękniętej blaszki miażdżycowej

Cechami IVUS, pozwalającymi na rozpoznanie blaszki miażdżycowej zgodnie z porozumieniem ekspertów American College of Cardiology oraz dostępnym piśmiennictwem są: obecność jamy blaszki (*empted cavity*) oraz obecność fragmentów czapeczki włóknistej (*fibrinous cap remnant*) [7–23] (ryc. 1.) W obrębie jamy blaszki widoczny jest typowy obraz przepływu – obec-

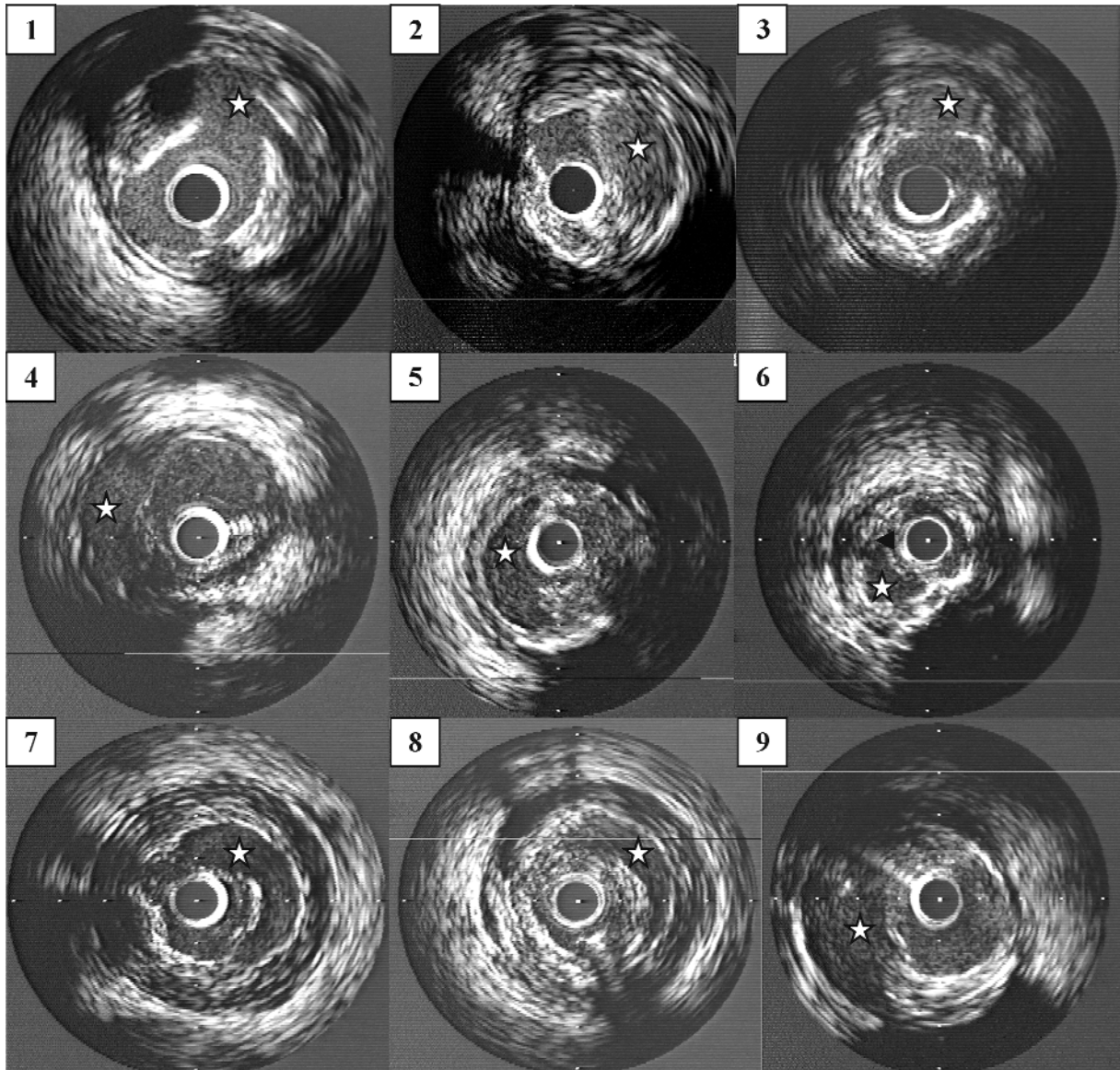
ność ech będących odbiciem elementów morfotycznych krwi. Szczelina w blaszce miażdżycowej bez cech komunikacji ze światłem tętnicy nie jest uznawana za pękniętą blaszkę. W większości prac w analizie ilościowej parametrów blaszki miażdżycowej przyjmuje się, że pole powierzchni jamy jest częścią pola powierzchni blaszki. Średnie pole powierzchni jamy wynosi od 2 do 3 mm². Długość fragmentu naczynia, na której widoczne jest pęknięcie wynosi od 3 do 4 mm. Większe pole powierzchni miały jamy w blaszkach z dodatnią przebudową i w blaszkach znajdujących się w naczyniach o większym kalibrze [11]. Wielkość jamy blaszki nie była związana ze stopniem zwężenia światła naczynia [11]. Miejsce, w którym powierzchnia jamy jest największa, przeważnie nie jest miejscem minimalnego światła w obrębie badanej blaszki miażdżycowej. Ponadto, miejsce pęknięcia często nie jest miejscem ciasnego zwężenia, co potwierdza obserwację o nieistotnych zmianach miażdżycowych jako przyczynie OZW.

Tabela 1. Podłoże patogenetyczne ostrych zespołów wieńcowych (według Naghavi M i wsp. *Circulation* 2003; 108)

Table 1. Underlying mechanisms responsible for acute coronary syndromes

Blaszki pęknięte (70%)
– istotnie zwężające światło (20%)
– niezwiążące światła (50%)
Blaszki niepęknięte (30%)
– erozja
– powierzchniowe złogi wapniowe
– inne/nieznane przyczyny

Adres do korespondencji/Corresponding author: dr n. med. Jerzy Pręgowski, I Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa, e-mail: jerzy_pregowski@yahoo.com



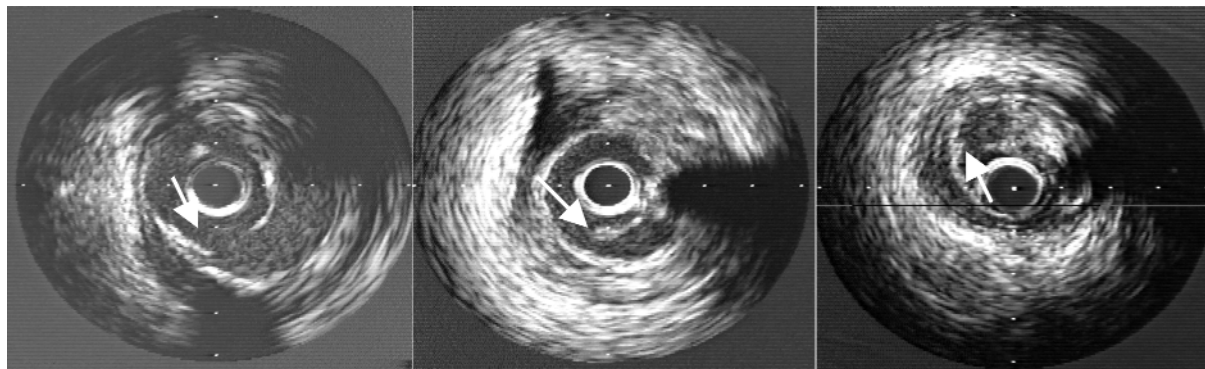
Ryc. 1. Typowe obrazy pękniętych blaszek miażdżycowych. Gwiazdka znajduje się w miejscu jamy pękniętej blaszki. Zmiany 1, 3, 4, 9 nie ograniczają w stopniu istotnym światła tętnicy

Fig. 1. Typical pictures of ruptured atherosclerotic plaques. An asterisk is located in the plaque cavity. Lesions 1, 3, 4, 9 do not compromise the lumen

Zdecydowana większość blaszek pękniętych obrazowanych z zastosowaniem IVUS była ekscentryczna, a pęknięcie lokalizowało się na granicy fragmentu zdrowego obwodu ściany tętnicy i zmiany miażdżycowej (*plaque shoulder*) (ryc. 2.). Obserwacja jest zgodna z dostępnymi danymi patomorfologicznymi. W miejscu granicy blaszka miażdżycowa/prawidłowa ściana tętnicy występują największe naprężenia mechaniczne, gromadzą się nacieki komórek zapalnych (głównie makrofagów) oraz występuje największa aktywność enzymów proteolitycznych, co sprzyja destabilizacji i pękaniu zmiany [2, 25–28]. Pod względem kompozycji blaszki

pęknięte najczęściej są hipoechogeniczne w badaniu IVUS; czyli echogeniczność >70% powierzchni przekroju jest niższa od echogeniczności przydanki [9]. Należy jednak pamiętać, że w chwili pęknięcia może dochodzić do wytlukania części blaszki miażdżycowej, co może prowadzić do zmiany jej morfologii.

Pęknięte blaszki charakteryzują się w ponad 70% obecnością dodatniej przebudowy tętnicy – pole przekroju naczynia w miejscu zmiany jest większe niż w przekrojach referencyjnych bez cech istotnej miażdżycy [11–14, 16–22]. Średni indeks przebudowy pękniętych



Ryc. 2. Pęknięta blaszka. Miejsce początkowego pęknięcia (*initial tear*) znajduje się na krawędzi blaszki (strzałka)
Fig. 2. Ruptured plaques with initial tear of the fibrous cap located at lesion shoulder (arrow)

blaszek, liczony jako stosunek pola powierzchni w miejscu blaszki i pola powierzchni naczynia w miejscu referencyjnym, jest wysoki i wynosi około 1,15 [13] (ryc. 3.).

Obecność skrzepliny na powierzchni pękniętej blaszki stwierdza się w IVUS w niecałej połowie przypadków [13] (ryc. 4.). Skrzepliny wykrywano częściej u chorych z ostrym zespołem wieńcowym oraz u chorych z mnogimi pękniętymi blaszkami w jednej tętnicy [13]. Pęknięte blaszki miażdżycowe cechują się większą liczbą drobnych złogów wapnia, zwłaszcza złogów głębokich [22]. Natomiast całkowita zawartość złogów wapniowych w zmianach pękniętych i stabilnych jest zbliżona.

Obraz kliniczny pacjentów z pękniętą blaszką miażdżycową stwierdzoną w badaniu IVUS

W badaniach prospektywnych von Birgelena i wsp. oraz Rioufola i wsp. pękniętą blaszkę w odpowiedzialnej tętnicy stwierdzano przy pomocy IVUS u 30–40% chorych z ostrym zespołem wieńcowym [12, 14]. W retrospektywnym badaniu Maehary i wsp. obecność pękniętych blaszek miażdżycowych stwierdzono zarówno u pacjentów bezobjawowych, jak i u chorych ze niestabilną chorobą wieńcową i zawałem serca [13]. Również w badaniu Honga i wsp. oraz Pregowskiego i wsp. stwierdzano obecność pękniętych blaszek u chorych ze stabilną chorobą wieńcową [16, 19]. Dane te wskazują, że do wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego nie wystarcza samo pęknięcie blaszki miażdżycowej, ale potrzebne są jeszcze inne czynniki. W pracy Fujiego i wsp. wykazano, że pacjenci z pękniętą blaszką i ciasnym zwężeniem częściej mają OZW niż chorzy z pęknięciem blaszki miażdżycowej, niezwiązanej istotnie światła naczynia [17]. Wynika z tego, że ciasne zwężenie zwiększa ryzyko wywołania ostrego zespołu wieńcowego przez pękającą blaszkę miażdżycową. Wykazano ponadto, że interwencja wieńcowa na blaszce mającej w badaniu IVUS cechy

pęknięcia związana jest istotnie częściej ze znaczącym wzrostem poziomu CK-MB oraz większą częstością występowania incydentów sercowo-naczyniowych w rocznej obserwacji [29].

Gromadne występowanie pękniętych blaszek miażdżycowych

Pęknięte blaszki miażdżycowe mogą występować gromadnie u jednego pacjenta – w tej samej tętnicy lub w różnych naczyniach. W pracy Rioufola i wsp. wykonywano badanie IVUS trzech tętnic u chorych z ostrym zespołem wieńcowym [14]. Obecność pękniętej blaszki miażdżycowej w naczyniu nieodpowiedzialnym za ostry zespół wieńcowy stwierdzono u 70% pacjentów [14]. W retrospektywnych badaniach Maehary i wsp. oraz Mintza i wsp. wykazano gromadne występowanie pękniętych blaszek miażdżycowych w jednej tętnicy wieńcowej [13, 30]. Gromadne występowanie pękniętych zmian było związane z większym przekrojem naczynia, bardziej nasiloną dodatnią przebudową i częstszym występowaniem angiograficznie widocznej skrzepliny [13, 30]. W pracy Honga i wsp. stwierdzono natomiast, że gromadne występowanie pękniętych blaszek jest częstsze u chorych z zawałem serca [16]. Ponadto w pracy Honga i wsp. oraz Tanaki i wsp. stwierdzono, że poziom białka CRP jest związany z gromadnym występowaniem pękniętych blaszek miażdżycowych [16, 24].

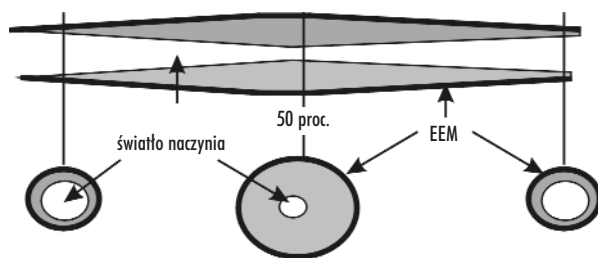
Porównanie morfologii pękniętej blaszki w IVUS i koronarografii

W badaniu Rioufola i wsp. angiograficzny obraz pękniętych blaszek wykrytych w badaniu IVUS był uznany za złożony w około 50% [14]. Natomiast wszystkie zmiany złożone angiograficznie miały cechy pęknięcia w badaniu IVUS [14]. W pracy Maehary i wsp., przeprowadzonej na grupie prawie 300 pękniętych blaszek, zmiany miały w zdecydowanej większości (ponad 90%)

złożony obraz angiograficzny [13]. Angiograficznie cechowały się obecnością owrzodzenia (*ulceration*), zadry (*intimal flap*), nieregularnym zarysem światła (*lumen irregularity*) lub tętniakiem (*aneurysm*) – ryc. 5.

Lokalizacja przestrzenna pękniętych blaszek miażdżycowych

Na podstawie danych angiograficznych określona została wysokość powstania niedrożności naczyń wieńcowych odpowiedzialnego za zawał serca. Badanie IVUS, wykonane z użyciem automatycznej wyciągarki (*automatic pullback*) pozwala dokładnie określić odległość pękniętej blaszki od ujścia naczyń wieńcowych.

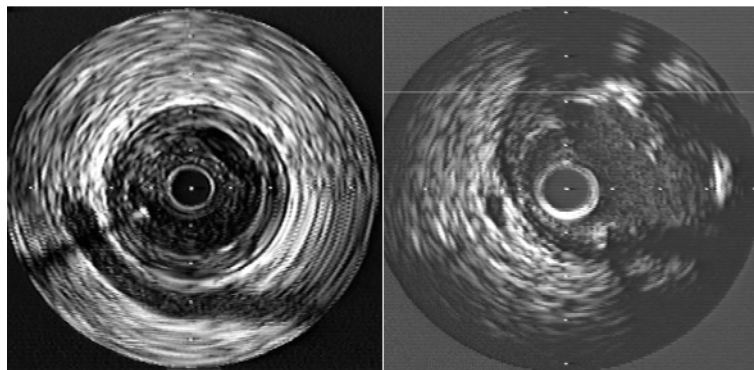


Ryc. 3. Schemat zjawiska dodatniej przebudowy tętnicy wieńcowej (*positive remodeling*). EEM (*external elastic membrane*) – błona sprężysta zewnętrzna
Fig. 3. A schematic picture of positive arterial remodeling

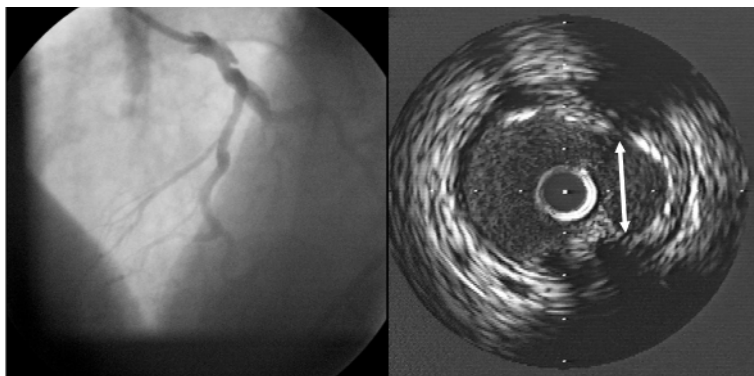
go. W pracy Honga i wsp. wykazano, że w gałęzi przedniej zstępującej zdecydowana większość pękniętych zmian jest zlokalizowana w proksymalnych 40 mm tętnicy, w gałęzi okalającej pęknięcie może wystąpić z podobnym prawdopodobieństwem wzdłuż jej całego przebiegu, natomiast w prawej tętnicy wieńcowej zlokalizowane są w segmentach proksymalnych i dystalnych [16]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu Pręgowskiego i wsp., dotyczącym lokalizacji pękniętej zmiany w gałęzi przedniej zstępującej; wykazano, że 90% pękniętych blaszek zlokalizowanych jest w proksymalnych 30 mm tej tętnicy [19] (ryc. 6.). Natomiast w badaniu Tyczyńskiego i wsp. stwierdzono, że w pniu lewej tętnicy wieńcowej pęknięte blaszki lokalizują się głównie w jego dystalnej części, często obejmując rozwidlenie [20]. Znajomość miejsc najczęstszego występowania pękniętych blaszek może pomóc w identyfikacji i terapii zmian zagrożonych destabilizacją i pęknięciem.

Ewolucja pękniętej blaszki miażdżycowej nieleczonej interwencyjnie

Pęknięte blaszki miażdżycowe często nie zawężają w istotnym stopniu światła tętnicy wieńcowej. Decyzja odnośnie optymalnego postępowania (leczenie interwencyjne vs leczenie zachowawcze) w przypadku wykrycia w IVUS pękniętej blaszki, niepowodującej ograniczenia przepływu jest istotnym problemem klinicznym.



Ryc. 4. Pęknięta blaszka miażdżycowa ze skrzepiną
Fig. 4. Ruptured plaque with a visible thrombus

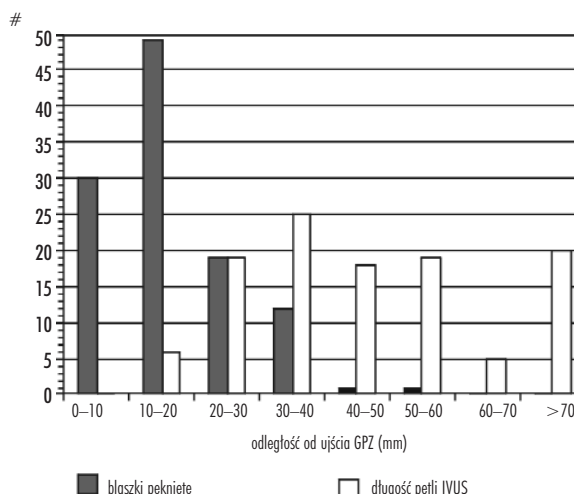


Ryc. 5. Obraz IVUS i odpowiadający mu obraz angiograficzny pękniętej blaszki w pniu lewej tętnicy wieńcowej. Strzałka z dwiema głowami odpowiada jamie pękniętej blaszki. W obrazie angiograficznym blaszka o złożonej morfologii
Fig. 5. Angiographic and corresponding IVUS picture of ruptured plaque in the left main coronary artery. A double head arrow is located in the plaque cavity

W opisie przypadku przedstawionym przez Ge i wsp. stwierdzono z użyciem IVUS *niema* klinicznie wygojenie się nieistotnej angiograficznie pękniętej blaszki miażdżycowej po 10 dniach leczenia zachowawczego [10]. Dotychczas ukazały się dwie publikacje badające historię naturalną pękniętej blaszki miażdżycowej leczonej zachowawczo. W pracy Rioufola i wsp. stwierdzono, że w 2-letniej obserwacji IVUS przy pełnym leczeniu przeciwplatekowym i statyną, wygoiło się 50% pękniętych zmian [31]. Obserwowano ponadto tendencję do redukcji zwężenia. W pracy Ohlmanna i wsp. zbadano kliniczny *follow-up* chorych z nieleczoną pękniętą blaszką z polem przekroju światła w miejscu zmiany >4 mm². Wykazano, w 5-letniej obserwacji grupy 17 chorych, klinicznie dobry efekt terapii zachowawczej. Według Ohlmanna i wsp. pęknięta blaszka miażdżycowa, która nie spowodowała w ostrej fazie zakrzepu oraz nie zwężyła istotnie światła tętnicy pozostanie *niema* klinicznie i nie wymaga leczenia interwencyjnego [23]. Należy jednak zwrócić uwagę, że łączna liczba chorych, u których analizowano ewolucję pękniętej blaszki jest niewielka (31 chorych).

Pęknięte blaszki miażdżycowe w pomostach aortalno-wieńcowych

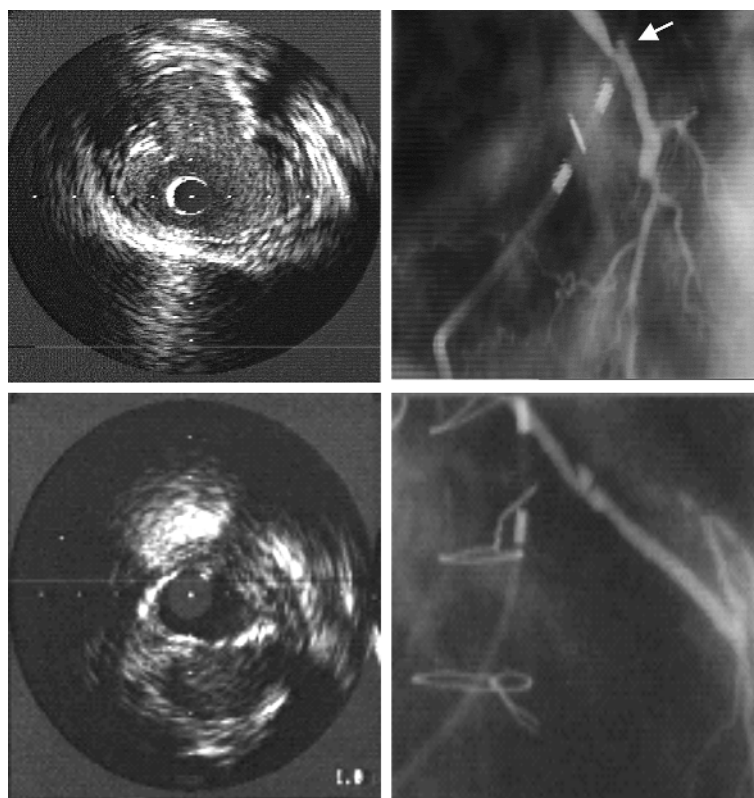
Rozwój zmian w żylnych pomostach aortalno-wieńcowych jest przyspieszoną i złośliwą formą miażdżycy. Patomorfologicznie blaszki w pomostach żylnych cechującą się obecnością większej liczby komórek piankowa-



Ryc. 6. Odległość pękniętej blaszki miażdżycowej od ujścia gałęzi przedniej zstępującej (według Pręgowski i wsp. Am Heart J, in press)

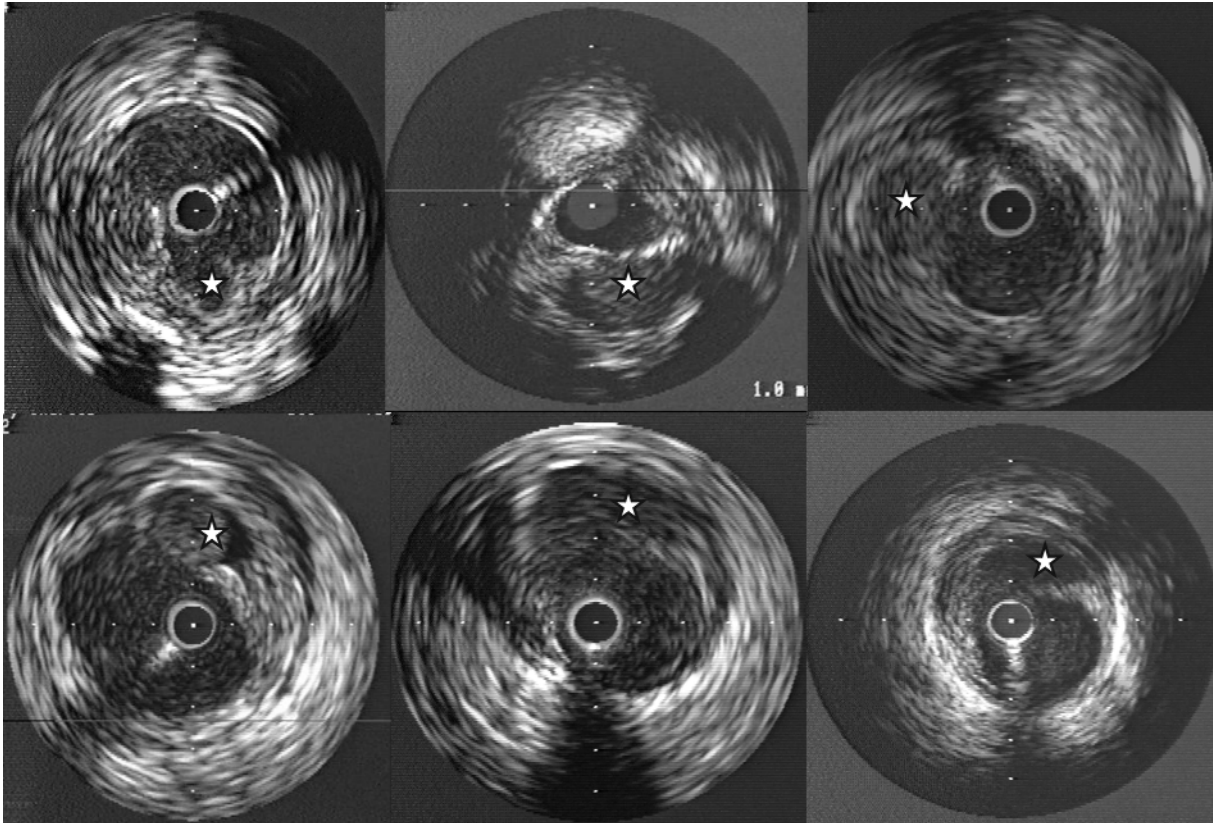
Fig. 6. Distances from site of plaque rupture to the LAD ostium

tych oraz komórek zapalnych [32–34]. Mają cieńszą lub nieobecną czapkę włóknistą i przez to są bardziej niestabilne i łatwiej pękają [32]. Ostatnio ukazała się publikacja, opisująca *in vivo*, z zastosowaniem IVUS pęknięte blaszki w pomostach aortalno-wieńcowych [21]. Zmiany pęknięte wykryto w 9,7% badanych pomostów żylnych (głównie w starych pomostach; wszystkie



Ryc. 7. Pęknięta blaszka w pomoście żylnym widoczna w IVUS oraz odpowiadający jej obraz angiograficzny

Fig. 7. Ruptured plaque in the saphenous vein graft. Angiographic and corresponding IVUS appearance



Ryc. 8. Obraz pękniętych blaszek miażdżycowych w żylnych pomostach aortalno-wieńcowych. Morfologia podobna jak pękniętej blaszki w natywnej tętnicy wieńcowej. Gwiazdki znajdują się w jamie pękniętej blaszki

Fig. 8. Ruptured plaques in saphenous vein grafts. Rupture morphology is similar as in native coronaries. An asterisk is located in the plaque cavity

> roku; średni wiek pomostu >12 lat). Stwierdzono, że są związane z występowaniem ostrych zespołów wieńcowych. Do czynników ryzyka występujących częściej u chorych z pękniętymi blaszkami w pomostach żylnych należała hipercholesterolemia i nadciśnienie tętnicze. Z gromadnym występowaniem pękniętych blaszek w pomostach związana natomiast była cukrzyca. Angiograficznie pęknięte blaszki miały złożoną morfologię w 95% (ryc. 7.). W badaniu IVUS cechy pękniętych blaszek w pomostach aortalno-wieńcowych zbliżone były do cech pękniętych zmian w tętnicach natywnych: dodatnia przebudowa, ekscentryczność, obecność zwapnień i podobna wielkość jamy pęknięcia (2,9 mm²) [34] (ryc. 8.).

Ograniczenia badania IVUS

Badanie IVUS jest procedurą inwazyjną. Istnieje prawdopodobieństwo uszkodzenia ściany tętnicy podczas manewrowania liderem lub sondą IVUS w naczyniu wieńcowym, którego morfologia może przypominać pękniętą blaszkę miażdżycową. Czułość sondy IVUS może być zbyt mała, aby obrazować małe jamy w pękniętych blaszkach. Jama po pęknięciu blaszki miażdżycowej

może być wypełniona skrzepliną i przez to niewidoczna w badaniu.

Podsumowanie

Badania IVUS obrazujące pękniętą blaszkę miażdżycową dostarczyły wiedzy o biologii niestabilnej zmiany miażdżycowej oraz potwierdziły *in vivo* wiedzę uzyskaną na podstawie badań autopsyjnych. Najważniejsze bezpośrednie implikacje praktyczne, wynikające z badań IVUS pękniętych blaszek miażdżycowych:

- 1) zmiany pęknięte, niepowodujące istotnego zawężenia światła tętnicy mogą być leczone zachowawczo, ponieważ takie postępowanie nie jest związane ze zwiększoną częstością incydentów sercowo-naczyniowych w obserwacji,
- 2) interwencja wieńcowa na pękniętej blaszce miażdżycowej jest częściej związana z istotnym uwolnieniem enzymów martwicy mięśnia sercowego (wzrost CK-MB >3x ULN [górną granicę normy]) niż interwencja na zmianie bez cech pęknięcia w IVUS,
- 3) chorzy leczeni implantacją stentu z powodu zmiany z cechami pęknięcia w badaniu IVUS mają większą

częstość incydentów sercowo naczyniowych w rocznej obserwacji w porównaniu z chorymi leczonymi implantacją stentu do zmiany niepękniętej.

Piśmiennictwo

- Naghavi M, Libby P, Falk E i wsp. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003; 108: 1664-1672.
- Naghavi M, Libby P, Falk E i wsp. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation* 2003; 108: 1772-1778.
- Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary Plaque Disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-671.
- Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP i wsp. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1262-1275.
- 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.
- Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000; 83: 361-366.
- Zamorano J, Erbel R, Ge J i wsp. Spontaneous plaque rupture visualized by intravascular ultrasound. *Eur Heart J* 1994; 15: 131-133.
- Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD i wsp. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1478-1492.
- Ge J, Chirillo F, Schwedtmann J i wsp. Screening of ruptured plaques in patients with coronary artery disease by intravascular ultrasound. *Heart* 1999; 81: 621-627.
- Ge J, Haude M, Gorge G i wsp. Silent healing of spontaneous plaque disruption demonstrated by intracoronary ultrasound. *Eur Heart J* 1995; 16: 1149-1155.
- Von Birgelen C, Klinkhart W, Mintz GS i wsp. Size of emptied plaque cavity following spontaneous rupture is related to coronary dimensions, not to the degree of lumen narrowing. A study with intravascular ultrasound in vivo. *Heart* 2000; 84: 483-488.
- Von Birgelen C, Klinkhart W, Mintz GS i wsp. Plaque distribution and vascular remodeling of ruptured and nonruptured coronary plaques in the same vessel: an intravascular ultrasound study in vivo. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1864-1870.
- Maehara A, Patel NS, Harrison LB i wsp. Morphologic and angiographic features of coronary plaque rupture detected by Intravascular Ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 904-906.
- Rioufol G, Finet G, Ginon I i wsp. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome. A three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002; 106: 804-808.
- Moriuchi M, Saito S, Takaiwa Y i wsp. Assessment of plaque rupture by intravascular ultrasound. *Heart Vessels* 1997; Suppl 12: 178-181.
- Hong MK, Mintz GS, Lee CW i wsp. Comparison of coronary plaque rupture between stable angina and acute myocardial infarction: a three-vessel intravascular ultrasound study in 235 patients. *Circulation* 2004; 24: 110: 928-933.
- Fujii K, Kobayashi Y, Mintz GS i wsp. 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.
- Hong MK, Mintz GS, Lee CW i wsp. The site of plaque rupture in native coronary arteries: a three-vessel intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 261-265.
- Pregowski J, Tyczynski P, Mintz GS i wsp. Intravascular ultrasound assessment of the spatial distribution of ruptured coronary plaques in the left anterior descending artery. *Am Heart J* (in press).
- Tyczynski P, Pregowski J, Mintz GS i wsp. Intravascular ultrasound assessment of ruptured atherosclerotic plaques in left main coronary arteries. *Am J Cardiol* 2005; 96: 794-798.
- Pregowski J, Tyczynski P, Mintz GS i wsp. Incidence and Clinical Correlates of Ruptured Plaques in Saphenous Vein Grafts: An Intravascular Ultrasound Study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1974-1979.
- Fujii K, Carlier SG, Mintz GS i wsp. Intravascular ultrasound study of patterns of calcium in ruptured coronary plaques. *Am J Cardiol* 2005; 96: 352-357.
- Ohlmann P, Kim SW, Mintz GS i wsp. Cardiovascular Events in Patients With Coronary Plaque Rupture and Non-Significant Stenosis. *Am J Cardiol* (in press).
- Tanaka A, Shimada K, Sano T i wsp. Multiple plaque rupture and C-reactive protein in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1594-1599.
- Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW i wsp. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994; 94 (6): 2493-2503.
- Brown DL, Hibbs MS, Kearney M i wsp. Identification of 92-kD gelatinase in human coronary atherosclerotic lesions. Association of active enzyme synthesis with unstable angina. *Circulation* 1995; 91: 2125-2131.
- De Kleijn DP, Sluijter JP, Smit J i wsp. Furin and membrane type-1 metalloproteinase mRNA levels and activation of metalloproteinase-2 are associated with arterial remodeling. *FEBS Lett* 2001; 501: 37-41.
- Richardson PD, Davies MJ, Born GV. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1989; 2: 941-944.
- Fujii K, Carlier SG, Mintz GS i wsp. Creatine kinase-MB enzyme elevation and long-term clinical events after successful coronary stenting in lesions with ruptured plaque. *Am J Cardiol* 2005; 95: 355-359.
- Mintz GS, Maehara A, Bui AB i wsp. Multiple versus single coronary plaque ruptures detected by intravascular ultrasound in stable and unstable angina pectoris and in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1333-1335.
- Rioufol G, Gilard M, Finet G i wsp. Evolution of spontaneous atherosclerotic plaque rupture with medical therapy: long-term follow-up with intravascular ultrasound. *Circulation* 2004; 110: 2875-2880.
- Motwani JG, Topol EJ. Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition, and prevention. *Circulation* 1998; 97: 916-931.
- Lie JT, Lawrie GM, Morris GC Jr. Aortocoronary bypass saphenous vein graft atherosclerosis. Anatomic study of 99 vein grafts from normal and hyperlipoproteinemic patients up to 75 months postoperatively. *Am J Cardiol* 1977; 40: 906-914.
- Kalan JM, Roberts WC. Morphologic findings in saphenous veins used as coronary arterial bypass conduits for longer than 1 year: necropsy analyses of 53 patients, 123 saphenous veins, and 1865 five-millimeter segments of veins. *Am Heart J* 1990; 119: 1164-1184.
- Pregowski J, Tyczynski P, Mintz GS i wsp. Comparison of Ruptured Plaques in Native Coronary Arteries and in Saphenous Vein Grafts: An Intravascular Ultrasound Study. *Am J Cardiol* (in press).