

ENFERMEDAD CORONARIA Y PLACA VULNERABLE. ¿CAMBIARÁ LA HISTOLOGÍA VIRTUAL SU ENFRENTAMIENTO?

DR. CARLOS CAORSI S.
JEFE LABORATORIO CARDIOVASCULAR INVASIVO.
DEPARTAMENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.
CLÍNICA LAS CONDES.
ccaorsi@clinicalascondes.cl

RESUMEN

Desde hace varias décadas hemos contado con técnicas funcionales y de imágenes para evaluar las obstrucciones en las arterias coronarias de pacientes cardiovasculares. Desafortunadamente, estas técnicas permiten identificar y tratar sólo un pequeño porcentaje de pacientes en riesgo. A partir de la fisiopatología sabemos que sólo un 20% de los eventos coronarios agudos son causados por lesiones obstructivas, en cambio 70% se deben a lesiones no CRÍTICAS. Es más, la mayoría de los pacientes con episodios agudos, resultado de lesiones no CRÍTICAS son previamente asintomático.

Actualmente se sabe que la enfermedad coronaria no sólo involucra la obstrucción vascular, sino que también otros aspectos como, inflamación, vulnerabilidad de la placa y remodelamiento vascular.

Este artículo revisa estos últimos dos conceptos y propone una aproximación utilizando técnicas de imágenes emergentes que nos permiten evaluar la composición y vulnerabilidad de la placa. Finalmente, se presenta un caso clínico que demuestra los potenciales beneficios de la utilización de esta nueva aproximación.

SUMMARY

For several decades, we have had at our disposal many functional and imaging techniques to evaluate cardiovascular patients, looking for obstruction in coronary arteries.

Unfortunately, these techniques help in identifying and treating only a surprisingly small percentage of patients at risk. From pathophysiology we know, that only 20% of acute coronary events are caused by obstructive lesions, while 70% are due to non-obstructive lesions. Moreover, most patients whose acute episodes result from non-obstructive lesions are previously asymptomatic.

Our current understanding is that coronary artery disease not only involves vascular obstruction, but also other aspects such as, inflammation, plaque vulnerability and vascular remodelling.

This article first discusses these two latter concepts, and outlines an approach using emerging imaging techniques which allow us to assess plaque composition and vulnerability. Finally, a clinical case is presented which demonstrates the potential benefits of using this new approach.

Keywords: Coronary artery disease, Coronary stenosis, Intravascular Ultrasonography, Virtual Histology.

INTRODUCCIÓN

Hace una década se esperaba que el tratamiento de la dislipidemia y la hipertensión eliminarían la enfermedad coronaria hacia fines del siglo XX. Posteriormente sin embargo, estas predicciones optimistas debieron ser revisadas. Se espera que la enfermedad cardiovascular

sea la principal causa de muerte global dentro de los próximos 15 años, debido al rápido aumento de la prevalencia en los países desarrollados y Europa del Este, además de la creciente incidencia de obesidad y diabetes en el mundo occidental.

La enfermedad cardiovascular causa el 38% de todas las muertes en Norteamérica y es la causa más común de muerte en europeos bajo los 65 años de edad y la segunda causa de muerte en mujeres. Estos factores determinan la necesidad de revisar la enfermedad cardiovascular y considerar nuevas estrategias para la predicción, prevención y tratamiento (1).

Cada año, más de 19 millones de personas experimentan un evento cardíaco súbito (síndrome coronario agudo (SCA) y/o muerte cardíaca súbita). La gran mayoría de estos pacientes no presentan síntomas previos (2).

¿Cómo se explica que una gran cantidad de eventos cardiovasculares se presenten en pacientes asintomáticos?

ENFERMEDAD CORONARIA: NO SÓLO UNA PATOLOGÍA OBSTRUCTIVA DE LOS VASOS ARTERIALES

Hace más de tres décadas, se consideraba la aterosclerosis como una enfermedad en que se producían acúmulos blandos de lípidos; estos depósitos formados en la superficie de las arterias crecían hasta restringir y finalmente obstruir el vaso, determinando el evento cardiovascular

como el infarto agudo del miocardio. Actualmente, se conocen mejor los mecanismos responsables, jugando por ejemplo la inflamación un rol fundamental. Se reconoce ahora a las arterias como un órgano dinámico y no sólo como conductos inanimados. Así, conceptualmente la placa aterosclerótica se desarrolla “dentro” más que “en” la pared arterial (3).

A pesar de que hace bastante tiempo sabemos que los SCA se producen a partir de lesiones no severamente obstructivas, en el “mundo real” los cardiólogos intervencionistas continuamos tratando sólo las lesiones que funcionalmente o por su magnitud son obstructivas. Nuestros sentidos no dudan ante la necesidad de tratar una lesión que obstruye un 95% del lumen de un vaso, o una lesión que luego de una prueba funcional ha demostrado ser suficientemente importante como para producir isquemia. Sin embargo, se nos hace muy difícil evaluar una lesión intermedia (entre 50-70%), una lesión blanda, probablemente con un proceso inflamatorio muy activo, con mayor riesgo de accidentarse y terminar en un infarto.

La ruptura de la placa es la causa más frecuente de complicación, determinando $\approx 70\%$ de los infartos agudos al miocardio o muertes súbitas, de estas placas, sólo el 20% son estenosantes u obstructivas. Dentro del árbol coronario coexisten diferentes tipos de placas vulnerables que determinan la evolución de la enfermedad. Figura 1.

FIGURA 1. TIPOS DE PLACA VULNERABLE

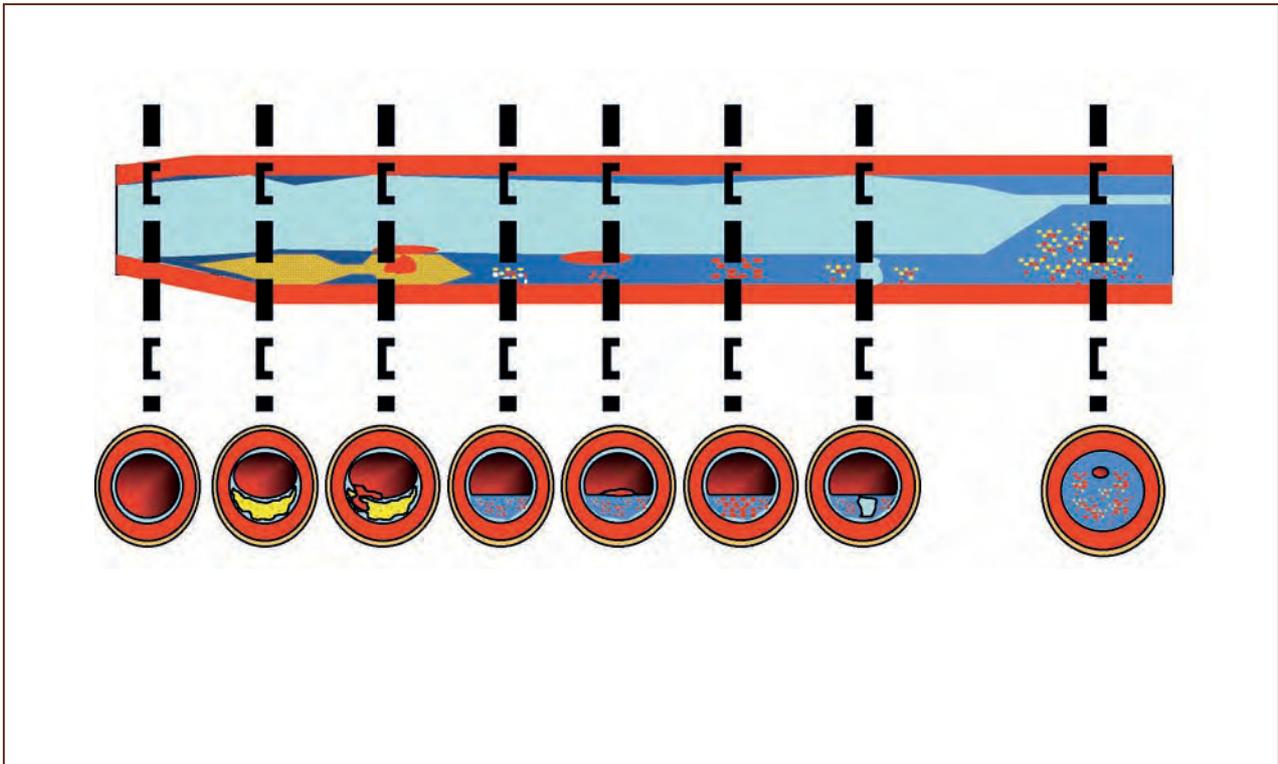


TABLA 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE PLACA VULNERABLE, BASADOS EN EL ESTUDIO DE LAS PLACAS CULPABLES

Criterios mayores
Inflamación activa (monocitos/macrófagos cel. T)
Capa fina con "core" lipídico grande
Denudación endotelial ya agregación plaquetaria superficial
Fisura de placa
Estenosis > 90%
Criterios menores
Nódulo superficial calcificado
Resplandor amarillo
Hemorragia intraplaca
Disfunción endotelial
Remodelamiento expansivo (positivo)

Varios investigadores han demostrado la presencia de más de una placa vulnerable en pacientes en riesgo de eventos cardiovasculares. Mann y Davies (4), y Burke (5) en autopsias, Goldstein et al (6) en estudios angiográficos, Nissen y Rioufol et al (7,8) con ultrasonido intracoronario (IVUS) y Bufón et al (9) midiendo mieloperoxidasa en neutrófilos, encontraron múltiples placas con probabilidad de ruptura o ruptura de placas en una gran variedad de pacientes cardiovasculares.

Son diversos los criterios propuestos para establecer las características de la placa vulnerable. Tabla 1.

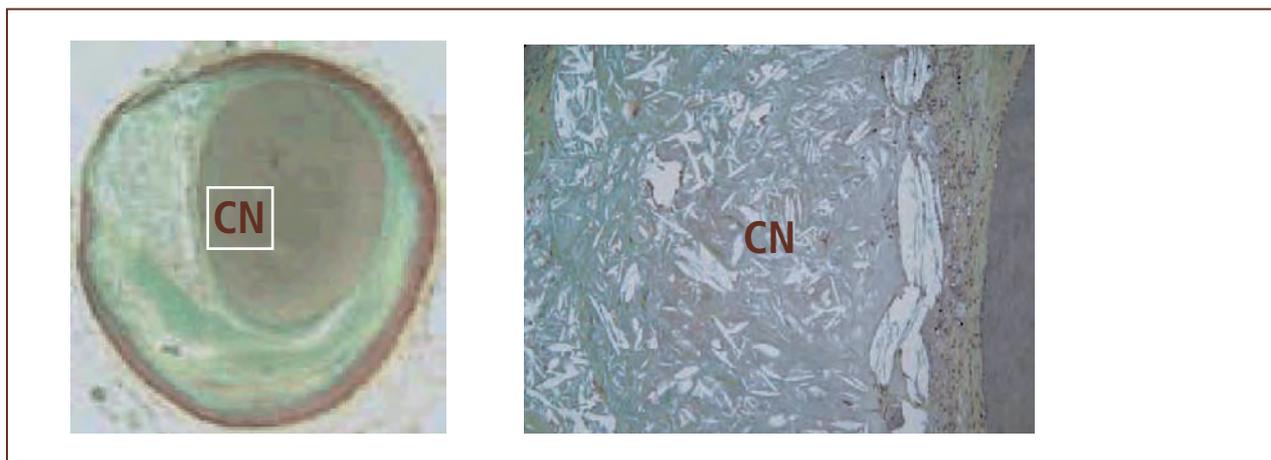
FIBROATEROMA DE CAPA FINA (FACF)

Se sabe que la composición es un determinante clave de la probabilidad de eventos clínicos secundarios a una lesión ATE. Los ateromas de capa fina con un gran core avascular, hipo-celular son particularmente susceptibles de romperse y determinar una oclusión del vaso. Figura 2.

Una evaluación cuidadosa sistemática en las series de víctimas de muerte súbita, sugieren que la ruptura de los FACF eran la causa precipitante del 60% de los trombos coronarios agudos. Es más, 70% de estos pacientes tenían otros FACFs que no se habían roto. (11)

Virmani et. al. definió el ateroma de capa fina como el que tiene un grosor de < 65 μm . Esta definición derivó de los estudios de series morfológicas de 41 placas rotas, en las cuales el 95% de las capas tenían un grosor de < 64 μm . La capa fibrosa fina se diferencia de la capa fibrosa precoz por la pérdida de células musculares lisas, matriz extracelular e infiltrados inflamatorios. El core necrótico bajo la capa fibrosa fina es generalmente hemorrágico y/o calcificado, con abundante vasa vasorum. Algunas series demuestran que, en 200 muertes súbitas,

FIGURA 2. CORTE HISTOLÓGICO DE FIBROATEROMA DE CAPA FINA, CORE NECRÓTICO SIGNIFICATIVO



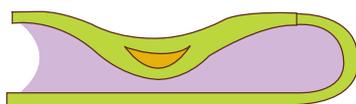
Fibroateroma de capa fina, sin efecto hemodinámico con un core necrótico excéntrico, relativamente grande y cubierto por una capa fibrosa delgada < 65 μm
Hart 2004;90;1385-1391. Kolodgie F.D. et al.

FIGURA 3. REMODELAMIENTO VASCULAR

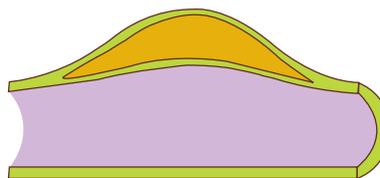
(Un proceso fisiológico autolimitado de síntesis y degradación de matriz proteica mantiene la integridad de la pared arterial)

Los mediadores claves de este balance:

CMLVs
fibroblastos
proteasas degradadoras, (MMPs y
cathepsinas)



Remodelamiento constrictivo
Placa estenótica



Remodelamiento expansivo excesivo
Capa fibroateroma delgada

CMLVs reguladas

Promotores crecimiento:

PDGF, ET - 1; VEGF, angiotensina II

Moléculas inhibitorias de crecimiento:

TGF- , NO, IFN-

ULTRASONIDO INTRAVASCULAR (IVUS)

El ultrasonido intravascular (IVUS), es una técnica basada en un catéter que entrega imágenes de cortes seccionales de alta resolución de los vasos coronarios in vivo. En la práctica diaria, el IVUS es un método generalizado para la visualización del lumen coronario, pared vascular y formación de la placa ATE (12). La arteria coronaria es cateterizada selectivamente y se avanza un transductor miniatura que emite ultrasonido de alta frecuencia (20 – 50 MHz). En la medida en que el transductor se mueve a través de la arteria, los reflejos ultrasónicos son convertidos electrónicamente a imágenes de cortes seccionales.

Desde hace dos décadas un nuevo paradigma de la aterosclerosis ha emergido. Inicialmente la placa ATE, se acomoda en la pared arterial, produciendo una expansión hacia fuera de la pared (remodelamiento positivo) (13) Figura 3.

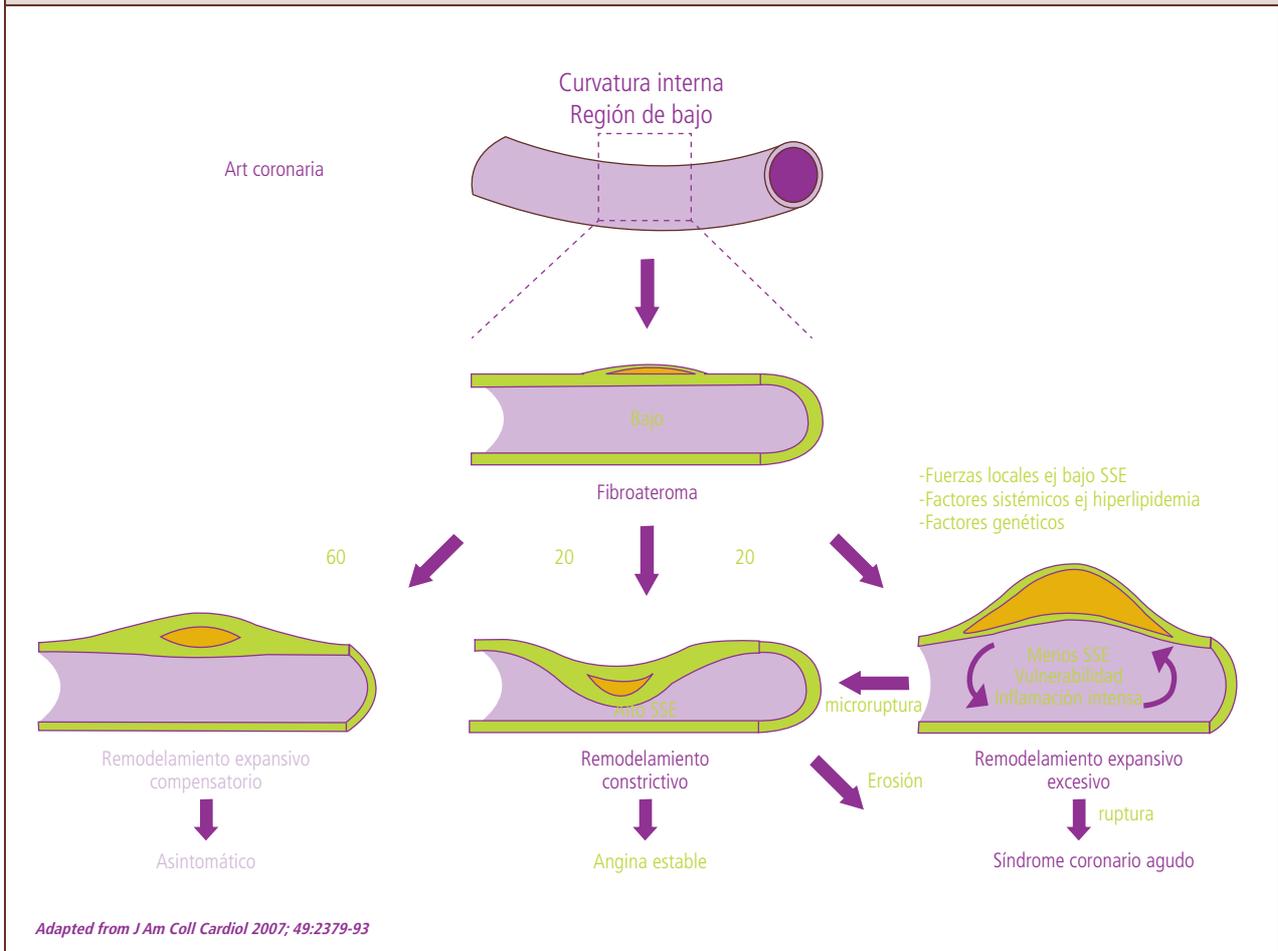
Es así que la estenosis angiográfica no se detecta durante las etapas tempranas de la acumulación, hasta que la masa de placa ocupa la totalidad de la pared, de esta forma, a pesar de que el remodelamiento positivo no afecta el flujo, puede ser inestable y puede contribuir al inicio de los síndromes coronarios agudos.

El mejor entendimiento de la aterogénesis ha destacado las limitaciones inherentes a la técnica angiográfica para el estudio de ATE coronaria.

La angiografía entrega una visión en dos dimensiones del lumen arterial, pero sin visualización de la pared vascular. Por lo tanto, como resultado del remodelamiento positivo la angiografía falla en detectar la ATE en etapas precoces o cuando toda la arteria está comprometida por enfermedad ATE. La estimación visual de la angiografía está sujeta a gran variación, llevando a una significativa subestimación de la severidad de las lesiones como se ha demostrado en estudios post-mortem.

A pesar de su uso generalizado, esta técnica está parcialmente limitada por su naturaleza invasiva. La seguridad del IVUS ha sido examinada con más de 3500 pacientes, con un bajo nivel de complicaciones (14-

FIGURA 4. SHEAR STRESS ENDOTELIAL / INFLAMACIÓN



16). La principal complicación es la disección y cierre agudo del vaso, lo cual ocurre en 0.5% de los procedimientos, casi todos los pacientes con intervención intracoronaria simultánea (14,16). Sin embargo su uso está aumentando significativamente, sobre todo para lograr una adecuada liberación de los stent, lo que en definitiva reduce el riesgo de trombosis, llegando en algunos centros a que el 66% de los stent sean liberados bajo IVUS.

REMODELAMIENTO VASCULAR

La naturaleza y significado clínico de una placa aterosclerótica depende no sólo de la formación y progresión de la aterosclerosis (ATE), sino también de la respuesta de remodelamiento vascular a la ATE (17,18).

Un proceso fisiológico autolimitado de síntesis y degradación de matriz proteica mantienen la integridad de la pared arterial. Los mediadores claves de este balance son las células productoras de matriz, principalmente, células musculares lisas vasculares (CMLVs) y fibro-

blastos y las proteasas degradadoras, principalmente MMPs y cathepsinas (19,20).

La función de las CMLVs es regulado por un equilibrio dinámico entre promotores de crecimiento (p. ej. PDGF, ET-1; VEGF, angiotensina II) y moléculas inhibitorias del crecimiento (p. ej. TGF- β , NO, IFN- γ) Figura 3.

Aunque el mecanismo fisiopatológico involucrado en el remodelamiento de la pared arterial no es del todo conocido, la interrelación dinámica entre el medio hemodinámico local y la biología de la pared parece muy importante (19). Son muchos los factores que determinan el proceso de remodelamiento.

Remodelamiento Expansivo (Positivo)

Es el proceso por el cual la pared arterial crece en respuesta a la formación de la placa ATE local, o a alteraciones hemodinámicas.

Glagov et.al. (13) fue el primero en demostrar en arterias coronarias humanas que la presencia de placas ATE dentro de la pared arterial producían un crecimiento excéntrico del vaso, de tal forma que el lumen se mantenía preservado (p.ej. remodelamiento compensatorio expansivo). Estudios más recientemente indican que a pesar de que el 60% arterias coronarias ATE con estenosis menor exhiben un remodelamiento expansivo compensatorio, aproximadamente 20% exhiben un remodelamiento expansivo excesivo, de tal manera que tanto el vaso, como el lumen son mayores que las áreas vecinas no comprometidas (21,22) Figura 4.

Un bajo "shear stress" endotelial (SSE) determina el desarrollo focal de placa, y en medio de un ambiente de SSE continuamente bajo, la pared adyacente comienza a inflamarse y adquiere los productos enzimáticos que inclinan la balanza hacia la degradación de matriz de células endoteliales (ECM). En este ambiente, la lámina elástica interna es sometida a una severa fragmentación y el proceso aterosclerótico se extiende hacia la media, degradando el colágeno y las fibras de elastina, promoviendo de esta manera la expansión arterial y la acomodación de la placa en crecimiento. Figura 4.

Factores sistémicos (p.ej. magnitud de la hiperlipidemia, hiperglicemia, e hipertensión) además de factores genéticos pueden interactuar con SSE bajo y modular la excesiva expansión y acomodación de la placa en crecimiento (23).

Remodelamiento Constrictivo (Negativo)

Cuando el proceso fibroproliferativo predomina ante la inflamación y subsecuente degradación de matriz, la pared aterosclerótica del vaso se vuelve constrictiva (remodelamiento negativo), produciendo la estenosis del lumen vascular (24).

Aproximadamente 20% aun de coronarias levemente enfermas exhibe remodelamiento constrictivo, sugiriendo que la constricción vascular ocurre en directa respuesta al crecimiento de la placa (25) Figura 4. El bajo SSE no parece jugar un rol fundamental en la fisiopatología del remodelamiento.

De acuerdo a los conceptos de placa vulnerable y remodelamiento vascular, es fundamental contar con algún método que nos permita in vivo y en tiempo real evaluar estos procesos. Además, controlar la evolución en el tiempo y conocer el desarrollo de los procesos fisiopatológicos parece fundamental. Una nueva tecnología que abre una nueva perspectiva está hoy disponible.

ULTRASONIDO INTRAVASCULAR - HISTOLOGÍA VIRTUAL.

espectral de radiofrecuencia del ultrasonido conocido como histología virtual (HV) da la oportunidad de caracterizar la morfología de la placa (28-31). La gran ventaja de la HV es que se basa en un "device" que es práctico de utilizar en el escenario clínico y que genera una evaluación en tiempo real de la morfología de la placa.

De hecho, la tecnología de IVUS con HV ha demostrado tener una exactitud in vitro de 80 – 92% cuando se utilizó para identificar los cuatro tipos de placa aterosclerótica (fibrosa, fibrolipídica, calcio denso y core necrótico). La sensibilidad y especificidad se mantiene para esta técnica también en los mismos rangos. Algunos estudios demostraron una alto grado de certeza diferenciando lesiones necróticas calcificadas y regiones fibrolipídicas (89.5, 92.8%) (28). La identificación de la placa que tiene un alto riesgo de producir un evento clínico va sin duda a crear nuevas oportunidades de tratar antes del comienzo, los síndromes coronarios agudos (SCA). Estas técnicas claramente van a ganar importancia en el estudio de la composición de la placa.

La Capacidad de Detectar Placas Vulnerables

Hasta hace poco, no existía una técnica que permitiera identificar los FACH in vivo. Sin embargo, la HV ha demostrado su potencial de entregar información cuantitativa detallada tanto de la composición de la placa en general como de la relación anatómica de los componentes específicos de la placa y su relación con el lumen vascular (28).

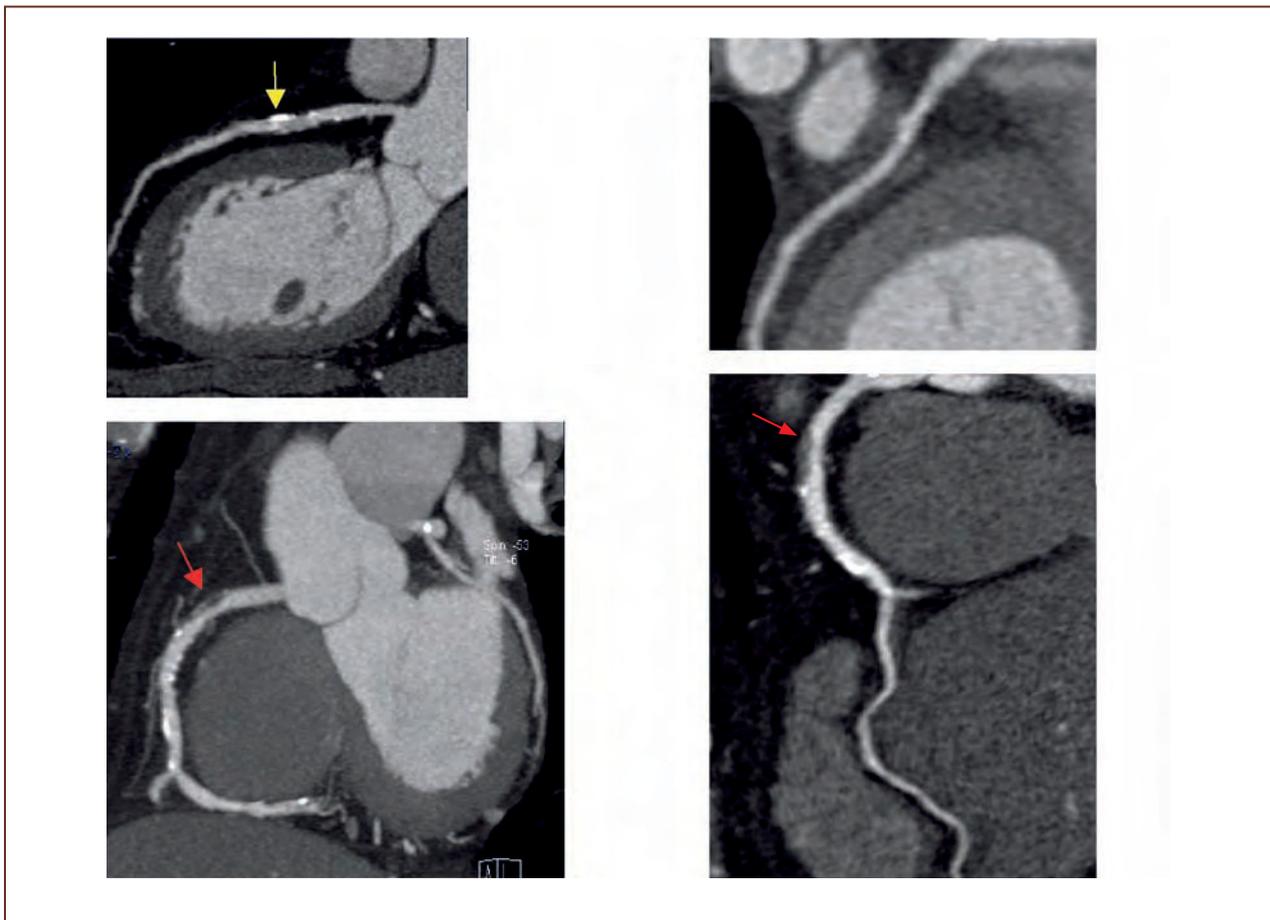
La vulnerabilidad de la placa a la ruptura ya la hemos definido y esta representada por el FACH. Por lo tanto, su identificación es un importante objetivo clínico y puede ayudar a entender la historia natural de la enfermedad y dar herramientas para evaluar los efectos de las diversas intervenciones y terapias farmacológicas.

La emergente cantidad de evidencia validando la detección y progresión de la ATE coronaria por IVUS como un marcador secundario de eventos cardiovasculares futuros, sugiere su uso en estudios clínicos (32). Es más, el IVUS va a ser una técnica particularmente atractiva para estos propósitos, dada su capacidad de detectar la enfermedad en etapas precoces (ej. ATE angiográficamente silente), lo cual puede preceder a eventos futuros.

Existe creciente evidencia de los estudios clínicos que el aumento de la placa medido por IVUS es un predictor de eventos cardiovasculares futuros, lo que valida su utilización como un end point secundario en los estudios que evalúan terapias farmacológicas nuevas (33). Con esto probablemente ya no sean necesarios estudios con gran número de pacientes para evaluar el resultado de una terapia. Es así que la Food and Drug Administration FDA pronto revisará los resultados obtenidos con IVUS para la aprobación de nuevas drogas. (34)

Rodriguez-Granillo et. al. (35) demostraron que era común con HV el hallazgo del FACH en lesiones no-culpables de pacientes que van a intervenciones percutáneas en otros vasos. Asimismo, la prevalencia de FACH fue significativamente más alta en pacientes que se presentaron

FIGURA 5. ANGIOTAC CORONARIO



con SCA comparado con pacientes con angor crónico estable.

Estudios in vivo establecieron que un proceso de inestabilidad multifocal está presente en los SCA. Rioufol et. al. encontró al menos una placa rota remota de la lesión culpable en 80% de los pacientes y de la arteria culpable en un 71% de los pacientes (8). Estos hallazgos en SCA apoyan la teoría de que los SCA son procesos multifocales.

CASO CLÍNICO

Paciente de 60 años de edad, ex fumador, sin otros factores de riesgo cardiovascular personales. Con antecedente familiares de enfermedad coronaria (padre infarto agudo al miocardio) y hermano portador de Diabetes Mellitus 2. Asintomático cardiovascular, sedentario.

A raíz de un examen preventivo se realiza un ECG que demostró un BIRD. Ecocardiograma demuestra una leve dilatación de la aurícula iz-

FIGURA 6.

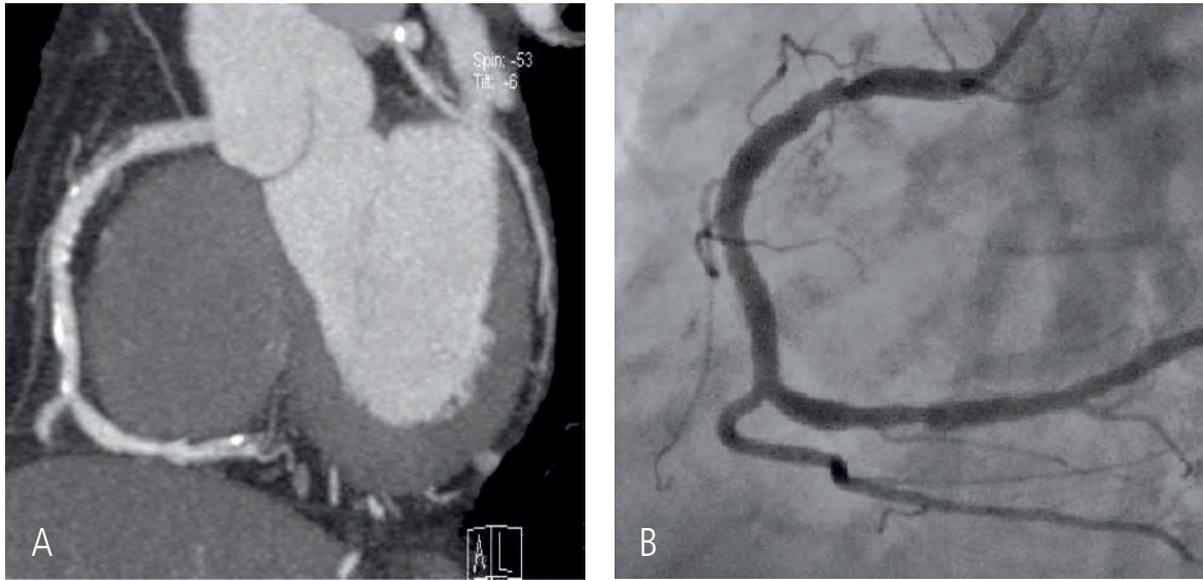


Figura A) coronaria derecha, angioTac, lesión 50-60%. B) coronaria derecha angiografía, lesión 40-50%.

FIGURA 7

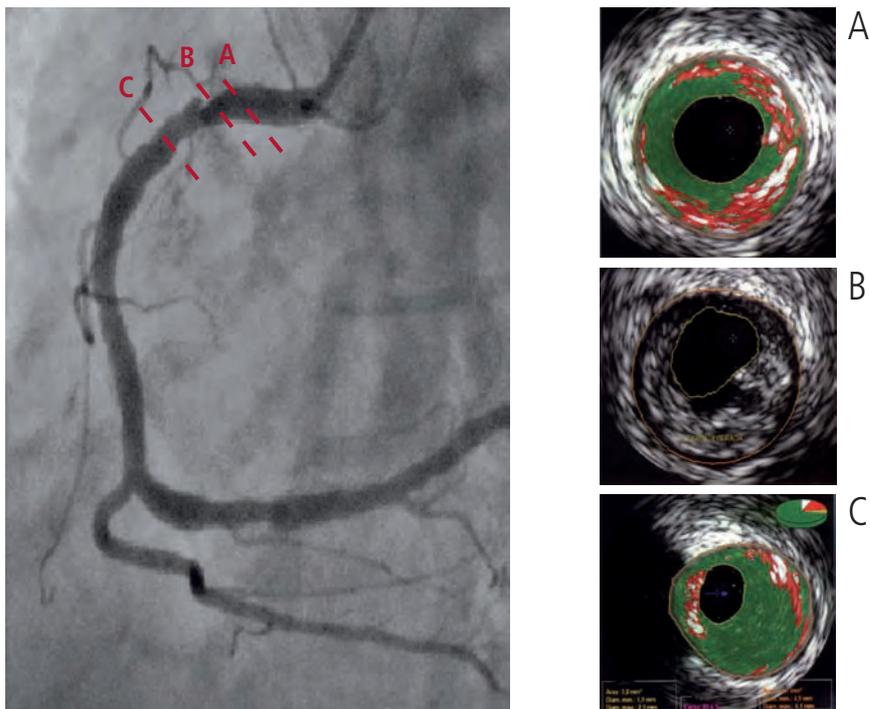


Figura 7. Angiografía de arteria coronaria derecha, cortes en tres puntos. A) IVUS-HV a nivel del corte seccional, "core necrótico". B) IVUS a nivel de corte seccional, placa ulcerada. C) IVUS-HV corte seccional, placa fibrosa, con obstrucción significativa del lumen.

Considerando que se trataba de una lesión blanda, al angioTAC se decide realizar un IVUS-HV. Como se puede observar, en esta lesión se encontraron tres características que la hacen una placa de alto riesgo y vulnerable. Al inicio de la lesión (figura 7 A) se encontró un 32.5% de core necrótico, constituyéndose en un FACH. En la imagen (B), se puede observar en el corte una imagen ulcerada de la placa. Finalmente en la imagen (C), se observa un fibroateroma estable pero que es obstructivo, estrechando el lumen del vaso a 3.8 mm², (< 4.0mm² es lesión severa) y con una carga de placa de 85.4%.

Este caso ejemplifica como en un paciente asintomático, con pruebas funcionales negativas y con una angiografía con una lesión moderada, presenta una placa obstructiva al IVUS-HV, altamente compleja y vulnerable.

CONCLUSIONES

Se espera que esta y otras técnicas dirigidas a evaluar la composición de la placa permitan un estudio fisiopatológico in vivo que permita entender en mayor profundidad los procesos que determinan la aterogénesis.

En el futuro estas técnicas pueden llegar a tener el potencial de evaluar los efectos de las terapias farmacológicas en la composición de la placa y ayudar la toma de decisiones en el caso de terapias endovasculares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hansson G. K., Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.
2. Myerburg RJ, Interian A Jr, Mitrani RM, et al. Frequency of sudden cardiac death and profiles of risk. *Am J Cardiol.* 1997;80:10F-19F.
3. Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms *Am J Clin Nutr* 2006;83(suppl):456S- 60S.
4. Mann J, Davies MJ. Mechanisms of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption. *Heart.* 1999;82:265-268.
5. Burke AP, Farb A, Malcom GT, et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med.* 1997;336:1276-1282.
6. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, et al. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2000;343:915-922.
7. Nissen SE. Who is at risk for atherosclerotic disease? Lessons from intravascular ultrasound. *Am J Med.* 2002;112(suppl 8A):27S-33S.

8. Rioufol G, Finet G, Ginon I, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome. *Circulation.* 2002;106:804-808.
9. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, et al. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med.* 2002;347:5-12.
10. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol.* 2001;16:285-29.
11. 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.
12. Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation* 2001;103:604-16.
13. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316:1371-5.
14. Guedes A, Keller PF, L'Allier PL, et al. Long-term safety of intravascular ultrasound in nontransplant, nonintervened, atherosclerotic coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:559-64.
15. Batkoff BW, Linker DT. Safety of intracoronary ultrasound: data from a multicenter European registry. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996;38:238-41.
16. Hausmann D, Erbel R, Alibelli-Chemarin MJ, et al. The safety of intracoronary ultrasound. A multicenter survey of 2207 examinations. *Circulation* 1995;91:623-30.
17. Nakamura M, Nishikawa H, Mukai S, et al. Impact of coronary artery remodeling on clinical presentation of coronary artery disease: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:63-9.
18. Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, Crowe TD, Nissen SE, Tuzcu EM. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 2000;101:598-603.
19. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res* 2002;90:251-62.
20. Liu J, Sukhova GK, Sun JS, Xu WH, Libby P, Shi GP. Lysosomal cysteine proteases in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1359-66.
21. Feldman CL, Coskun AU, Yeghiazarians Y, et al. Remodeling

characteristics of minimally diseased coronary arteries are consistent along the length of the artery. *Am J Cardiol* 2006;97:13–6.

22. Sipahi I, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Paradoxical increase in lumen size during progression of coronary atherosclerosis: observations from the REVERSAL trial. *Atherosclerosis* 2006;189:229–35.

23. Chatzizisis YS, Jonas M, Coskun AU, et al. Low endothelial shear stress (ESS) leads to expansive remodeling of atherosclerotic coronary subsegments: an in-vivo followup IVUS study (abstr). *J Am Coll Cardiol* 2007;49 Suppl:335^a

24. Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Popma JJ, Leon MB. Contribution of inadequate arterial remodeling to the development of focal coronary artery stenoses. An intravascular ultrasound study. *Circulation* 1997;95:1791–8.

25. Hirose M, Kobayashi Y, Mintz GS, et al. Correlation of coronary arterial remodeling determined by intravascular ultrasound with angiographic diameter reduction of 20% to 60%. *Am J Cardiol* 2003;92:141–5.

26. Potkin BN, Bartorelli AL, Gessert JM, et al. Coronary artery imaging with intravascular high-frequency ultrasound. *Circulation* 1990;81:1575–85.

27. Yock PG, Linker DT. Intravascular ultrasound. Looking below the surface of vascular disease. *Circulation* 1990;81:1715–8.

28. 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.

29. Nair A, Kuban BD, Obuchowski N, Vince DG. Assessing spectral algorithms to predict atherosclerotic plaque composition with normalized and raw intravascular ultrasound data. *Ultrasound Med Biol* 2001;27:1319–31.

30. Moore MP, Spencer T, Salter DM, et al. Characterisation of coronary atherosclerotic morphology by spectral analysis of radiofrequency signal: in vitro intravascular ultrasound study with histological and radiological validation. *Heart* 1998;79:459–67.

31. Watson RJ, McLean CC, Moore MP, et al. Classification of arterial plaque by spectral analysis of in vitro radio frequency intravascular ultrasound data. *Ultrasound Med Biol* 2000;26:73–80.

32. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, et al. Intravascular ultrasound in cardiovascular medicine. *Circulation* 2006;114:e55–9.

33. Böse D, Von Birgelen C, Erbel R. Intravascular Ultrasound for the Evaluation of Therapies Targeting Coronary Atherosclerosis *JACC* Vol.

49, No. 9, 2007

34. Brown B G, Xue-Qiao Zhao. Gold Standard Surrogate for Clinically Relevant Atherosclerosis Progression? *J Am Coll Cardiol* 2007;49:933–8.

35. Rodriguez-Granillo GA, García-García H M, Mc Fadden E P, Valgimigli M, et al. In Vivo Intravascular Ultrasound-Derived Thin-Cap Fibroatheroma Detection Using Ultrasound Radiofrequency Data Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2038–42.