

Uso de la Tomografía de Coherencia Óptica Intracoronaria para Caracterización Precisa de la Aterosclerosis

John Coletta¹, Nobuaki Suzuki¹, Bruno R. Nascimento², Hiram G. Bezerra¹, Noah Rosenthal¹, Giulio Guagliumi³, Andrew M. Rollins⁴, Marco A. Costa¹

¹Harrington McLaughlin Heart and Vascular Institute, University Hospitals Case Medical Center, and Case Western Reserve University¹, Cleveland, OH - USA; ²Hospital de Clínicas de la Universidad Federal de Minas Gerais², Belo Horizonte, MG - Brazil; ³Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo, Italy; ⁴Case Western Reserve University³, Cleveland, OH, USA; Biomedical Engineering Department, Case Western Reserve University⁴, Cleveland - USA

Resumen

La Tomografía de Coherencia Óptica (TCO) es una nueva tecnología de imagen basada en interferometría de baja coherencia que utiliza la dispersión de luz casi infrarroja como una fuente de señal para suministrar imágenes transversales vasculares con definición muy superior a la de cualquier otra modalidad disponible. Con una resolución espacial de hasta 10 μm , la TCO ofrece una resolución 20 veces mayor que la ecografía intravascular (EIV), la modalidad actualmente más utilizada para obtener imágenes intracoronarias. La TCO tiene capacidad de suministrar comprensión de las varias fases de la enfermedad aterosclerótica y la respuesta vascular al tratamiento. Estudios han mostrado la capacidad de la TCO para detectar estructuras arteriales y ayudar en la determinación de diferentes constituyentes histológicos. Su capacidad para distinguir diferentes grados de alteraciones ateroscleróticas y los varios tipos de placas, cuando se la compara con la histología, ha sido demostrada recientemente con correlaciones inter e intra observador aceptables para esos hallazgos. La TCO ofrece una resolución endovascular excepcional en tiempo real *in vivo*, que se ha explorado para evaluar las estructuras vasculares y la respuesta al auso del equipamiento. Aunque la profunda continúe siendo una limitación para la caracterización de placa más allá de 2 mm a través de la TCO, una resolución próxima a la histológica puede obtenerse dentro del primer milímetro de la pared del vaso, permitiendo una evaluación extraordinaria de las característica y espesor de la capa fibrosa. Además de ello, la evaluación de la cobertura de neoíntima, patrones de tejido para vástago y aposición de stent pueden ahora ser escrutados para vástagos individuales en la escala de micrones, el llamado análisis a nivel de vástago.

Palabras clave

Tomografía de coherencia óptica, aterosclerosis, vasos coronarios.

Correspondencia: Marco A. Costa •

Harrington McLaughlin Heart and Vascular Institute - University Hospitals Case Medical Center - 11100 Euclid Avenue - Cleveland, Ohio 44106 - USA
E-mail: marco.costa@uhhospitals.org
Artículo recibido el 20/10/08; revisado recibido el 31/10/08; aceptado el 31/10/08.

La TCO llevó la imagen intravascular al nivel de micrones en el análisis vascular *in vivo* y se espera que en breve se vuelva una herramienta valiosa e indispensable para cardiólogos en aplicaciones clínicas e investigación.

Introducción

La Tomografía de Coherencia Óptica (TCO) es una nueva tecnología de imagen que ofrece imágenes transversales tomográficas para estructuras biomédicas con definición mucho mayor que cualquier otra actualmente disponible¹. La capacidad de resolución de la TCO se debe al uso de luz casi infrarroja como su fuente de señal. Los tejidos biológicos tiene limitada absorción de esa frecuencia de luz y refleja o retrodispersa esa energía. Usando esas propiedades, la TCO es capaz de obtener resolución espacial de hasta 10 μm , por lo menos 10 veces más que la obtenida con la ecografía intravascular (EIV)²⁻⁵. Este aumento de la resolución, con todo, tiene lugar a expensas de la penetración en el tejido. La absorción y dispersión de la luz por los tejidos biológicos limita la TCO a una profundidad ≤ 2 mm en el tejido endovascular⁶. Sin embargo, el aumento de la resolución permite una exhibición precisa de los componentes vasculares menores que la capacidad de resolución de la EIV, como por ejemplo, de ateromas de capa fina. Estudios han validado la capacidad de la TCO para identificar y diferenciar de forma precisa componentes ateroscleróticos. Además de las aplicaciones en investigación, la TCO ciertamente tendrá un papel importante en la práctica intervencionista de rutina, ya que ofrece una clara distinción entre lumen e interfase de pared de vaso, lo que no siempre se alcanza con la EIV. La imagen endovascular, en la práctica clínica diaria, se basa esencialmente en las dimensiones transversales del lumen para guiar tanto la indicación como los resultados de la intervención percutánea.

El objetivo de este estudio es describir de forma concisa los aspectos técnicos de la adquisición de imagen por TCO, resumir datos sobre el uso de la TCO en evaluación por imagen de aterosclerosis y arterias coronarias, y presentar nuevos usos de la TCO en modalidades terapéuticas.

Adquisición de la imagen por TCO

El catéter comercialmente disponible en la actualidad

consiste en una fibra óptica de modo único, en un cable hueco con movimiento de rotación o traslación que emite y escanea el rayo de la TCO radialmente a partir del eje del catéter (TCO de dominio de tiempo)⁶. El diámetro del hilo con transductor tiene un tamaño de 0,014 pulgadas. La sonda termina en una fibra óptica, la cual se recubre con una estructura de plástico transparente. La luz es emitida radialmente al tejido endovascular. Una parte de la luz se refleja en las estructuras vasculares y retorna al hilo, el cual también recibe esta señal. La señal retrodispersada se analiza con relación a la intensidad de la señal de retorno, así como el “time-of-flight” (tiempo de vuelo), cuando ésta retorna de la muestra. A medida que se rota el hilo, éste adquiere un flujo continuo de informaciones. Una computadora acoplada procesa las informaciones obtenidas y proporciona una estructura transversal, o biopsia óptica del vaso. La remoción del hilo se realiza en forma mecánica, lo que permite la evaluación longitudinal del vaso objetivo. Las velocidades actuales de remoción de 1mm/s proporcionan aproximadamente de 15 a 30 cuadros por mm. Una gran limitación del procedimiento en la TCO intravascular es la necesidad de desplazar la sangre durante la adquisición de imágenes, debido a la atenuación de la señal causada por las células rojas de la sangre. Actualmente, este desplazamiento se obtiene mediante una presión baja “over-the-wire”, oclusión proximal del balón e infusión de solución de Ringer lactato o solución salina normal durante la remoción. El sistema actual de la TCO consiste en una fibra óptica, un catéter balón de oclusión de baja presión (Helios™ Goodman, Advantec Vascular Corp™ Sunnyvale, CA, EEUU) en un carro móvil del sistema TCO conteniendo el equipamiento de imagen óptica y una computadora para adquisición de señal, análisis y reconstrucción de la imagen (M2CV OCT Imaging System, LightLab, Westford, MA, EEUU). Resultados de estudios demostraron la seguridad de este sistema, con tasas de éxito del procedimiento mayores a las obtenidas con la EIV². No obstante, es crítica una cuidadosa selección de pacientes para una adquisición de imágenes segura y adecuada. Los vasos adecuados para el escaneo por TCO normalmente tienen entre 2,5 y 3,75 mm de diámetro, sin tortuosidad excesiva (< 90° curvatura), sin colaterales visibles y con longitud suficiente para segmentos proximales libres de enfermedad para que el balón sea insuflado.

La próxima generación de los sistemas TCO se basa en óptica del dominio de las frecuencias (OFDI). Los componentes espectrales individuales de la luz de baja coherencia son detectados separadamente, lo que mejora de forma significativa la razón señal/ruido, comparado con la TCO actualmente disponible de “dominio de tiempo”. Utilizando catéteres flexibles, de estrecho diámetro, imágenes con 500 líneas A radiales por cuadro son adquiridas a una tasa de aproximadamente 100 cuadros por segundo, lo que permite la adquisición de imágenes en tiempo real a una velocidad de remoción de 15 mm/s durante el breve desplazamiento de la sangre a través de una única infusión de solución salina, sin necesidad de oclusión del vaso. Estos nuevos sistemas TCO estarán disponibles brevemente, aunque su validación clínica todavía deba ser demostrada. El sistema OFDI M4 de LightLab iniciará en breve un estudio de factibilidad de la FDA. Volcano y Terumo también tiene prototipos del sistema OFDI-TCO que

fueron usados en seres humanos durante demostraciones de casos en vivo en encuentros internacionales y se espera que se vuelvan disponibles en el futuro.

Evaluación de la aterosclerosis vascular

La adquisición de imagen por la TCO utiliza luz con una longitud de onda central de cerca de 1300nm, que produce, basado en interferometría de baja coherencia, imágenes con una resolución axial de hasta 10 μm y resolución lateral de hasta 20 μm . Similar al EIV, estudios *in vitro* e *in vivo* sugieren que la alta definición de la TCO pueda permitir la distinción de estructuras arteriales microscópicas y ayudar en la determinación de diferentes constituyentes histológicos, incluyendo lípidos, calcio y tejido fibroso² (Figuras 1, 2 y 3). En un estudio de aterosclerosis en conejos, Zimarino et al⁷ demostraron en arterias carótidas dañadas, que la TCO era capaz de detectar cambios histológicos ateroscleróticos clasificados más allá del grado III (“pools” de lípidos extracelulares), pero no cambios sutiles (Grados I y II)⁷. La TCO se ha mostrado altamente sensible y específica para caracterizar diferentes tipos de placas ateroscleróticas en arterias coronarias humanas, con variabilidad inter e intra observador muy aceptables. Yabushita et al⁸, examinando 357 segmentos arteriales de 90 cadáveres, demostraron una sensibilidad del 79%, 95% y 90% y especificidad del 97%, 97% y 92% para TCO en la detección de placas fibrosas, fibrocalcificadas y ricas en lípidos, respectivamente, comparada con el análisis histológico². Estudios adicionales de TCO realizados en 76 pacientes demostraron que los coeficientes de correlación intra observador para diámetro luminal mínimo y área luminal mínima eran de 0,999 y 0,999, con porcentaje de error de $2,0 \pm 1,1\%$ y $2,5 \pm 2,4\%$, respectivamente. Los coeficientes de correlación inter observador eran de 0,997 y 0,998, con porcentaje de error de $2,7 \pm 2,1\%$ y $4,6 \pm 6,8\%$, respectivamente⁸.

Con estos datos, los investigadores analizaron la capacidad de la TCO de detectar componentes adicionales de la aterosclerosis. Investigaciones anteriores mostraron que la ruptura de placas en el síndrome coronario agudo es frecuentemente encontrado en el llamado “hombro” de las placas ateromatosas, con un gran centro lipídico y una capa fibrosa fina, llamada “fibroateroma de capa fina” (TCFA)⁹. Fue determinado que el espesor de la capa de la TCFA asociada con al ruptura de la placa era menor de 65 micrones¹⁰, muy por debajo de la capacidad de resolución de la EIV. Kume et al¹¹ demostraron la capacidad de la TCO de medir de forma precisa el espesor de la capa fibrosa, cuando se la compara con el análisis histológico. Estudios de necropsia adicionales mostraron una sensibilidad del 92% y una especificidad del 75% para la detección de TCFA por TCO, cuando se la compara a la histología¹².

El objetivo de la imagen intravascular no es sólo exponer una enfermedad establecida, sino también detectar las etapas iniciales de la enfermedad a fin de que tales áreas sean sometidas a la intervención terapéutica. Estudios anteriores identificaron el papel de la infiltración de macrófagos de placa aterosclerótica y eventos clínicos^{9,13}. Al identificar la varianza de señal en la TCO MacNeill et al¹⁴ demostraron una mayor

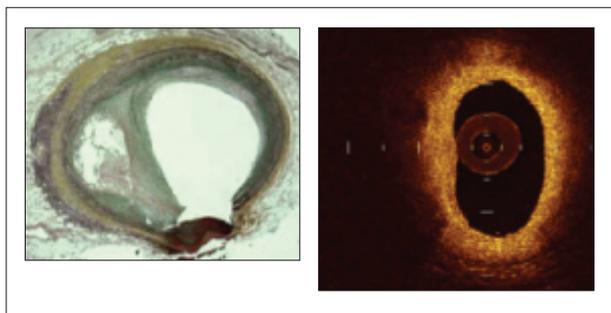


Fig. 1 - Placa rica en lípidos, caracterizada por estructura de señal difusa y débil. Los bordes son irregulares y no están bien delineados. Cortesía de Chenyang Xu y Joseph Schmitt, LightLab Imaging, Inc., Westford, MA

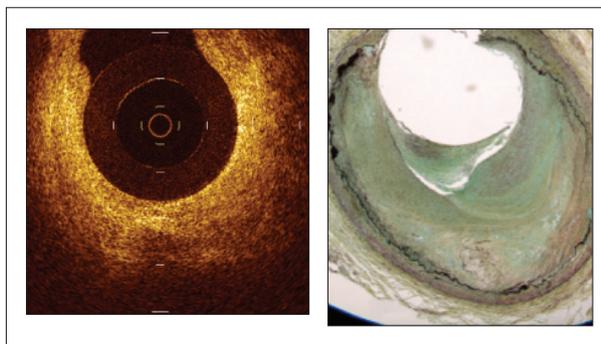


Fig. 3 - Placa fibrótica, definida como tejido homogéneo de alta intensidad. Cortesía de Chenyang Xu y Joseph Schmitt, LightLab Imaging, Inc., Westford, MA

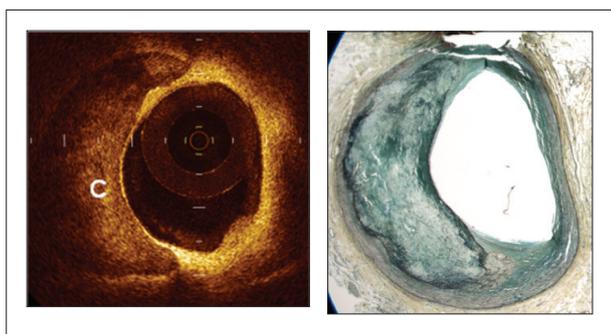


Fig. 2 - Placa calcificada, caracterizada por bordes bien delineados y región de señal focal débil. Cortesía de Chenyang Xu y Joseph Schmitt, LightLab Imaging, Inc., Westford, MA

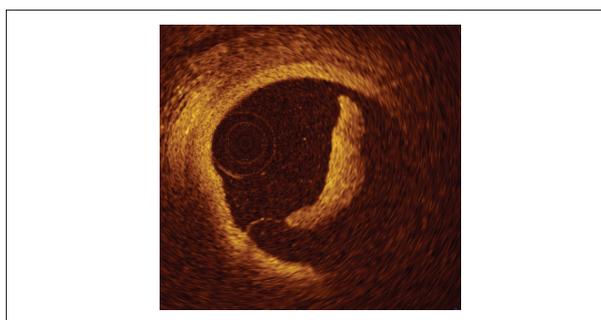


Fig. 4 - Trombo produciendo una estructura rica en señal con retrodispersión en la TCO. En este caso en particular, la mayoría de los trombos está flotando con unión mínima a la pared del vaso.

densidad de macrófagos en placas fibrosas y ricas en lípidos, en pacientes con enfermedad arterial coronaria inestable versus estable. Estudios adicionales establecieron una correlación muy significativa ente la TCO y las medidas histológicas de la densidad de macrófagos en capas fibrosas¹⁵.

La aterosclerosis intensa puede conducir a la ruptura de placa e introducción de constituyentes de la pared vascular en la circulación sanguínea. La capacidad de una modalidad de adquisición de imágenes intravasculares en identificar incluso pequeñas áreas de trombos puede identificar áreas de injuria tisular y una vez más destacar áreas para intervención terapéutica. La capacidad de la TCO para detectar trombosis intravascular (Figura 4) fue estudiada en modelos animales con conejos y mostró buena correlación con los hallazgos histológicos¹⁶. Una investigación seminal post mortem determinando la exactitud de la TCO para detectar trombos mostró la capacidad de la TCO para identificar y diferenciar trombos rojos de blancos¹⁷. En las etapas iniciales de la formación del trombo, constituyentes de las células sanguíneas están aprisionados entre del trombo que se está organizando rápidamente. A medida que el trombo madura, y se vuelve más fibrosos y menos celular, éste cambia de “rojo” para “blanco”. Esta importante distinción puede ayudar a determinar la mejor estrategia terapéutica. Estos impresionantes resultados *in vitro* no pueden ser esperados en la adquisición de imágenes *in vivo*, debido a la sangre, tortuosidad del vaso, posición del hilo y artefactos inducidos por el movimiento. No obstante, esos estudios de validación

proporcionan fuerte apoyo científico a las propiedades de la tecnología de la TCO, que representan un gran avance en el estudio de imágenes endovasculares.

Evaluación por TCO para intervenciones coronarias percutáneas

El impacto del diámetro luminal mínimo (DLM) en los desenlaces clínicos en pacientes con intervención coronaria percutánea (ICP) actual se ha relatado en forma extensa¹⁸. No obstante, la medida del área luminal a través del EIV todavía necesita considerable interpolación manual y puede no ser realista en algunas situaciones clínicas. Por otro lado, el algoritmo de detección de contorno automatizado online (colaboración entre el University Hospitals Case Medical Center Core Laboratory, Cleveland, OH y LightLab Imaging Inc., Westford, MA) permite el delineamiento instantáneo y medidas del área luminal virtualmente sin interferencia del observador debido a la clara diferencia en intensidad entre el lumen y la pared del vaso mostrados por la TCO. La capacidad de la TCO de delinear tales interfases permite una menor interpolación que con otras modalidades de imágenes disponibles clínicamente. De esa forma, la reproducibilidad de las medidas del DLM por TCO ha sido muy buena¹⁹.

Aunque la mayor parte de las medidas de arterias coronarias muestren correlaciones aceptables entre la TCO y la EIV, algunas variables (diámetro luminal mínimo y área luminal mínima) parecen ser subestimadas por la TCO. Se ha propuesto

que esto puede ser el resultado de presión intravascular más baja durante la adquisición de la imagen². Alternativamente, el mayor diámetro de la sonda del EIV puede artificialmente dilatar el lumen, mientras que el hilo menor de la TCO puede mostrar un contorno luminal real sin distorsión.

Evaluación de la cobertura neointimal y aposición de stent

La capacidad de la TCO de ofrecer resolución endovascular sin igual ha sido utilizada para evaluar la respuesta vascular a la instalación de dispositivos. Ahora es posible realizar un análisis a nivel de vástago de stent, al evaluación de la

respuesta vascular en vástagos individuales de stents. Variables tales como crecimiento neointimal y aposición de stents ahora pueden ser escrutadas para vástagos individuales en la escala de micrones. La correlación entre esa evaluación detallada y el desenlace clínico permanece incierta.

Debido al hecho de que la fuente de luz de la TCO no puede penetrar metales, se aconseja cautela en la interpretación de vástagos individuales de stents, ya que la señal de alta intensidad de la imagen de la TCO no representa la morfología del verdadero vástago (Figura 5). Usando el software mencionado anteriormente, se determinó el espesor de la sombra de alta intensidad representando el vástago del stent. Las medidas del espesor de 2.250 vástagos

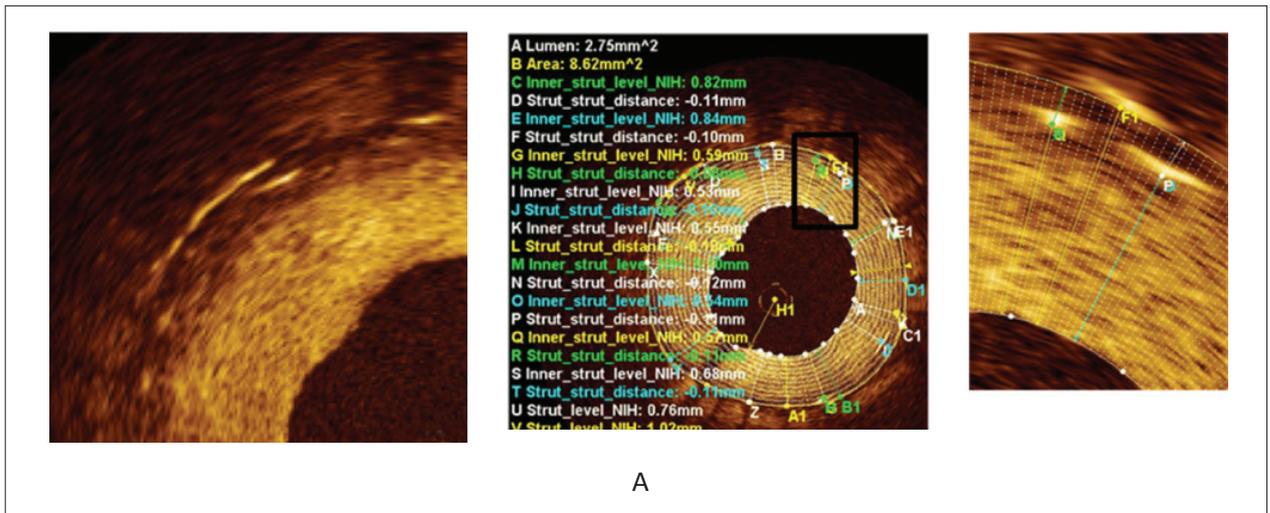


Fig. 5A - Imagen transversal de una región sobrepuesta con área luminal de 2,75 mm² y contorno externo del stent de 8,62 mm². Análisis a nivel de vástago muestra diferentes espesores de neointima. La distancia vástago a vástago también se calcula. (detalle). Las 360 cuerdas permiten el análisis detallado de la distribución neointimal. Cardiovascular Imaging Core Laboratory, Harrington McLaughlin Heart and Vascular Institute, University Hospitals Case Medical Center, Cleveland - Ohio.

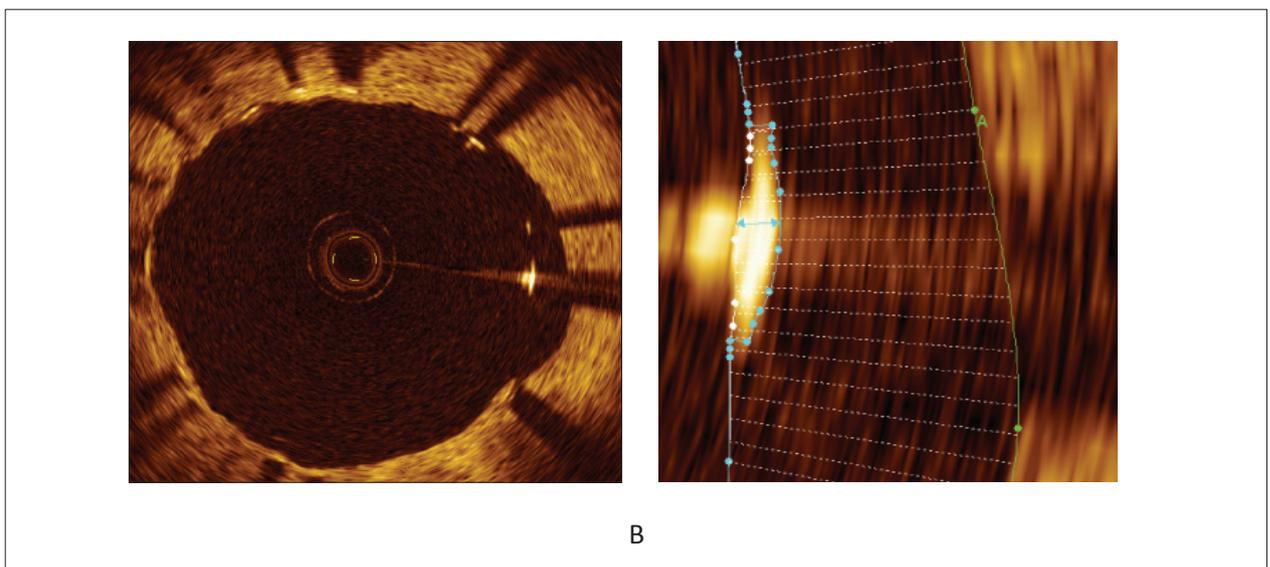


Fig. 5B - Imagen transversal mostrando la aposición incompleta de los vástagos. Por lo menos dos vástagos están involucrados. Aplicando las 360 líneas, la distancia entre el brillo exagerado de la malla del stent (efecto blooming) (azul) y la pared del vaso puede ser automáticamente calculado y los vástagos con aposición incompleta identificados. En este caso en particular, la distancia promedio era de 300 μm, que es más del doble del espesor promedio del vástago. Cardiovascular Imaging Core Laboratory, Harrington McLaughlin Heart and Vascular Institute, University Hospitals Case Medical Center, Cleveland - Ohio.

en 471 imágenes transversales de TCO fueron obtenidas 6 meses después de la implantación del stent Taxus Liberte. Las medidas fueron determinadas a lo largo del vector, cuyo punto inicial estaba localizado en el centroide del vaso. Es interesante observar que el espesor medio medido era de $37 \pm 8 \mu\text{m}$ (20-70 μm) (Suzuki N, Costa MA; datos no publicados), que es definitivamente menor que el espesor real del vástago (97 μm). Este espesor inadecuado del vástago fue observado por otros²⁰. Siendo así, la estructura de alta intensidad no puede representar el espesor del vástago, sino al contrario, es un reflejo de la superficie del vástago. Esto muestra la necesidad de normalización de la interpretación de datos y relato de estrategias.

Datos recientes sugieren que las tasas de aposición incompleta y vástagos no cubiertos son de hasta un 6% (Figura 5) y un 15%, respectivamente, después de la implantación de stents eluidores de fármacos (SEF), más altas que stents de metal no revestidos (SMNR): 0,1% y 1%, respectivamente, en un seguimiento de 3 meses, en su mayoría en segmentos en bifurcación y sobrepuestos^{21,22}. Además de ello, dos años después de la implantación de los stents, la frecuencia de vástagos que permanecieron sin endotelización fue más alta que en el grupo SEF. La creencia de que la cobertura de los vástagos por la TCO es un marcador de endotelización es una extrapolación grosera; el endotelio es una capa única de células microscópicas, que es clínicamente "invisible" incluso para la mejor modalidad de examen de imagen, es decir, la TCO. Además de ello, los segmentos coronarios enfermos, incluso antes de la intervención, están desnudos o presentan

endotelio disfuncional. Independiente de la presencia o ausencia de un endotelio funcional, se ha propuesto que una razón de vástagos no cubiertos para el total de vástagos por imagen transversal de la TCO puede predecir aquellos pacientes en riesgos de trombosis tardía de stent^{21,23-25}. Ello, y muchas otras hipótesis interesantes, ilustran la abundancia potencial de informaciones que pueden ahora obtenerse utilizando la TCO para adquirir imágenes intravasculares.

Agradecimientos

Agradecimientos especiales al LightLab Imaging, a LLC por proporcionar imágenes para este artículo y, por su continuo apoyo y colaboración, agradecemos al Harrington McLaughlin Heart and Vascular Institute, University Hospitals Case Medical Center, Cleveland, Ohio.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

Referencias

- Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991; 254: 1178-81.
- Yamaguchi M, Terashima M, Akasaka T, Hayashi T, Mizuno K, Muramatsu T, et al. Safety and feasibility of an intravascular optical coherence tomography image wire system in the clinical setting. *Am J Cardiol*. 2008; 101: 562-7.
- Jang IK, Bouma BE, Kang DH, Park SJ, Park SW, Seung KB, et al. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 604-9.
- Kawase Y, Hoshino K, Yoneyama R, McGregor J, Hajjar RJ, Jang IK, et al. In vivo volumetric analysis of coronary stent using optical coherence tomography with a novel balloon occlusion-flushing catheter: a comparison with intravascular ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 2005; 31: 1343-9.
- Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, Watanabe N, Toyota E, Neishi Y, et al. Assessment of coronary intima-media thickness by optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. *Circ J*. 2005; 69: 903-7.
- Fujimoto JG. Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging. *Nat Biotechnol*. 2003; 21: 1361-7.
- Zimarino M, Prati F, Pizzicannella ESJ, Fouad T, Filippini A, Rabozzi R, et al. Optical coherence tomography accurately identifies intermediate atherosclerotic lesions - An in vivo evaluation in the rabbit carotid artery. *Atherosclerosis*. 2007; 193: 94-101.
- Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, Aretz HT, Jang IK, Schendorf KH, et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation*. 2002; 106: 1640-5.
- 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.
- Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med*. 1997; 336: 1276-82.
- Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, Okura H, Watanabe N, Toyota E, et al. Measurement of the thickness of the fibrous cap by optical coherence tomography. *Am Heart J*. 2006; 152 (4): 755 e1-4.
- Kume T, Okura H, Kawamoto T, Akasaka T, Toyota E, Watanabe N, et al. Relationship between coronary remodeling and plaque characterization in patients without clinical evidence of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2008; 197 (2): 799-805.
- Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang TY, Mannan P, Smialek J, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core: a frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation*. 1996; 93: 1354-63.
- MacNeill BD, Jang IK, Bouma BE, Iftimia N, Takano M, Yabushita H, et al. Focal and multi-focal plaque macrophage distributions in patients with acute and stable presentations of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44 (5): 972-9.
- Tearney GJ, Yabushita H, Houser SL, Aretz HT, Jang IK, Schendorf KH, et al. Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography. *Circulation*. 2003; 107: 113-9.
- Meng L, Lu B, Zhang S, Yv B. In vivo optical coherence tomography (OCT) of experimental thrombosis in a rabbit carotid model. *Heart*. 2008; 94 (6): 777-80.

17. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, Ogasawara Y, Watanabe N, Toyota E, et al. Assessment of coronary arterial thrombus by optical coherence tomography. *Am J Cardiol.* 2006; 97: 1713-7.
18. Sonoda S, Morino Y, Ako J, Terashima M, Hassan AH, Bonneau HN, et al. Impact of final stent dimensions on long-term results following sirolimus-eluting stent implantation: serial intravascular ultrasound analysis from the sirius trial. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 1959-63.
19. Suzuki Y, Guagliumi G, Sirbu V, Suzuki N, Friedman J, Steinbrecher R, et al. Validation of a novel automated optical coherence tomography analysis system for evaluation of vascular healing after DES implantation. *Am J Cardiol.* 2007; 100: 140L.
20. Tanigawa J, Barlis P, Di Mario C. Intravascular optical coherence tomography: optimisation of image acquisition and quantitative assessment of stent strut apposition. *Eurointerv.* 2007; 3: 128-36.
21. Takano M, Inami S, Jang IK, Yamamoto M, Murakami D, Seimiya K, et al. Evaluation by optical coherence tomography of neointimal coverage of sirolimus-eluting stent three months after implantation. *Am J Cardiol.* 2007; 99 (8): 1033-8.
22. Xie Y, Takano M, Yamamoto M, Okamatsu K, Inami S, Seimiya K, et al. Comparison of neointimal coverage by optical coherence tomography of a sirolimus-eluting stent versus a bare-metal stent three months after implantation. *Am J Cardiol.* 2008; 102 (1): 27-31.
23. Takano M, Xie Y, Murakami D, Inami S, Yamamoto M, Ohba T, et al. Various optical coherence tomographic findings in restenotic lesions after sirolimus-eluting stent implantation. *Int J Cardiol.* 2009; 134 (2): 263-5.
24. Finn AV, Joner M, Nakazawa G, Kolodgie F, Newell J, John MC, et al. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation.* 2007; 115: 2435-41.
25. Takano M, Yamamoto M, Inami S, Murakami D, Seimiya K, Ohba T, et al. Long-term follow-up evaluation after sirolimus-eluting stent implantation by optical coherence tomography: do uncovered struts persist? *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51 (9): 968-9.