

Tomografia a coerenza ottica

Olivia Manfrini, Michela Slucca, Raffaele Bugiardini

Dipartimento di Medicina Interna, Cardioangiologia, Epatologia, Università degli Studi "Alma Mater", Bologna

Key words:

Coronary arteries;
Imaging techniques;
Optical coherence
tomography.

Optical coherence tomography (OCT) is a recently developed technology capable of micron-scale imaging. Its high resolution (10-20 μm) makes intravascular OCT imaging the most interesting method for assessing atherosclerotic plaque microstructure in patients suffering from coronary artery disease. OCT allowed measurement of the thickness of the plaque fibrous cap, as well as identification of intima, media, and external elastic membrane in patients with normal coronary arteries. However, significant limitations still exist, including poor penetration in non-transparent tissue.

The aim of this review is to give an update on OCT on the basis of the existing literature, with an overview of the strong and weak features of this technique.

(G Ital Cardiol 2007; 8 (1): 28-33)

© 2007 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 22 giugno 2006; nuova stesura il 22 settembre 2006; accettato il 29 settembre 2006.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Olivia Manfrini

Dipartimento di Medicina
Interna,
Cardioangiologia,
Epatologia (Padiglione 11)
Università degli Studi
"Alma Mater"

Via Massarenti, 9
40138 Bologna

E-mail:

olivia.manfrini@unibo.it

Introduzione

L'avanzamento delle conoscenze sui meccanismi fisiopatologici delle sindromi coronariche acute, e in particolare l'osservazione autoptica che non è la severità di una stenosi quanto la composizione e la struttura di una lesione aterosclerotica (presenza di infiammazione, voluminoso *core* lipidico e sottile cappuccio fibroso) a conferire il maggiore rischio di progredire verso un evento acuto, ha posto il problema di riuscire ad identificare le lesioni aterosclerotiche con queste caratteristiche.

Nell'ultimo decennio, numerose tecniche di immagine si sono sviluppate con l'obiettivo di identificare tali lesioni, tra queste la tomografia a coerenza ottica (*optical coherence tomography*, OCT). Grazie all'utilizzo di un raggio luminoso vicino alla banda dei raggi infrarossi, l'OCT consente di arrivare ad una definizione di immagine di circa 10-20 μm , ovvero una risoluzione circa 20 volte superiore all'ecografia, alla tomografia assiale computerizzata e alla risonanza magnetica¹.

L'OCT, sebbene sia una tecnica molto promettente, non è esente da limitazioni e aspetti negativi. In questo articolo gli autori illustreranno le caratteristiche positive e i limiti dell'OCT per studio della parete di un vaso arterioso sulla base di quella che è stata la loro esperienza personale e di quanto è apparso nei pochi lavori scientifici fino ad oggi prodotti in letteratura.

Genesi delle immagini

Il primo utilizzo dell'OCT come strumento diagnostico *in vivo* fu verso la fine degli anni '90 per lo studio non invasivo della superficie retinica interna e degli strati adiacenti. Solo recentemente si è iniziato ad indagare sul suo possibile impiego in ambito cardiovascolare.

L'OCT funziona tramite una tecnica di misurazione ottica chiamata interferometria a bassa coerenza. Il principio di funzionamento dell'interferometria è simile a quello dell'ecografia, differenziandosi per il fatto di sfruttare la riflessione di onde luminose da parte delle diverse strutture biologiche piuttosto che la riflessione delle onde acustiche¹. La caratteristica principale consiste nel fatto che la velocità della luce vicino alla banda degli infrarossi è quasi un milione di volte più veloce di quella del suono, consentendo la misurazione di strutture e distanze dell'ordine di 10-20 μm , contro i 110-300 μm degli ultrasuoni. Le immagini sono quindi generate secondo il principio della rifrazione. Esiste una sorgente luminosa (diodo) che produce un fascio di luce avente una lunghezza d'onda di 1280-1300 nm. Quando la luce incontra il materiale biologico, una nube di elettroni di quest'ultimo oscilla alla frequenza dei fotoni incidenti. Questa oscillazione emette a sua volta fotoni, e grazie ad uno strumento chiamato interferometro ha origine l'immagine.

Tomografia a coerenza ottica ed ecografia intravascolare

Sia per il principio con cui viene generata l'immagine, sia per le modalità di applicazione per lo studio della parete dei vasi, l'OCT ricorda molto l'ecografia intravascolare (IVUS). Come l'IVUS, anche l'OCT per le applicazioni vascolari è una tecnica di tipo invasivo. Il segnale, una volta generato, deve essere condotto attraverso una sonda in prossimità del tessuto da esaminare.

Dal punto di vista pratico, per lo studio della parete di un vaso, è necessario introdurre un catetere all'interno del lume fino al segmento che si desidera studiare. Quando la macchina viene messa in azione, la sonda libera un fascio di luce, la luce viene in parte assorbita dal tessuto, e in parte riflessa. La luce riflessa viene poi captata dalla stessa sonda che ha inviato il segnale, ed è trasmessa all'interferometro che processa il segnale dando origine in tempo reale alle immagini.

Le immagini che l'OCT e l'IVUS riescono a creare si differenziano per alcune caratteristiche (Tabella 1). L'IVUS riesce a produrre l'immagine di un tessuto posto fino ad una profondità di 1.5 cm. L'OCT invece può generare immagini solo quando il tessuto è posto ad una profondità massima di 3 mm. L'IVUS riesce agevolmente a delineare i confini di una placca, ma non consente di misurare lo spessore del cappuccio sovrastante la placca, e non consente di identificare alcuni dettagli strutturali come l'intima, la media e l'avventizia, perché il suo potere risolutivo è in genere 200-300 μm . Al contrario, l'utilizzo dei raggi infrarossi, mediante OCT, consente la visualizzazione di microstrutture, fino a strutture subcellulari di 4-20 μm^1 . Compatibilmente con il limite della profondità, nel campo visivo dell'OCT, l'OCT risulta superiore all'IVUS nella caratterizzazione delle placche aterosclerotiche, anche quando l'IVUS è integrata dalla funzione di *integrated backscatter* che ne aumenta la sensibilità diagnostica².

IVUS e OCT si integrano tra loro bene, possono essere eseguite nella stessa seduta angiografica, ed il loro utilizzo in successione è simile al lavoro che svolge l'istopatologo, quando utilizzando il microscopio passa ad un ingrandimento maggiore.

Relazione tra tomografia a coerenza ottica e istologia

L'analisi qualitativa delle immagini dell'OCT si basa sui risultati degli studi sul cadavere. In letteratura esistono pochi lavori che indagano la corrispondenza tra l'immagine istologica di una lesione e l'immagine OCT³⁻⁵. L'intima è definita da una luminosità molto intensa vicino al lume, la tunica media da un segnale meno evidente, e l'avventizia da un segnale nuovamente luminoso ed eterogeneo. Nei vasi indenni da lesioni (Figura 1) l'OCT identifica chiaramente la struttura a tre strati delle pareti arteriose. La mancata identifica-

Tabella 1. Confronto tra ecografia intravascolare (IVUS) e tomografia a coerenza ottica (OCT).

	IVUS	OCT
Definizione	200-350 μm . In assenza di calcio riesce a visualizzare fino a circa 1.5 cm di profondità	<i>Caratteristiche tecniche</i> 10-20 μm . In genere riesce a visualizzare solo fino a 2.5 mm circa di profondità
Modalità di impiego	L'ecografia non è disturbata dalla presenza dei globuli rossi, quindi lunghi segmenti dell'albero coronarico possono essere visualizzati senza interruzione durante il trascinamento retrogrado del catetere	La presenza dei globuli rossi interferisce con l'acquisizione delle immagini, quindi solo brevi segmenti dell'albero coronarico possono essere visualizzati senza interruzione durante il trascinamento retrogrado del catetere
Tessuto calcifico	Area iperecogena con cono d'ombra posteriore	<i>Criteri qualitativi di lettura</i> Area iporiflettente e disomogenea con bordi ben delineati
Tessuto lipidico	Area ipoecogena ed omogenea	Area iporiflettente ed omogenea con bordi sfumati
Tessuto fibroso	Area spesso di aspetto disomogeneo e di ecogenicità intermedia (più ecogena del tessuto lipidico e meno ecogena del tessuto calcifico)	Area iper-riflettente occasionalmente con cono d'ombra posteriore

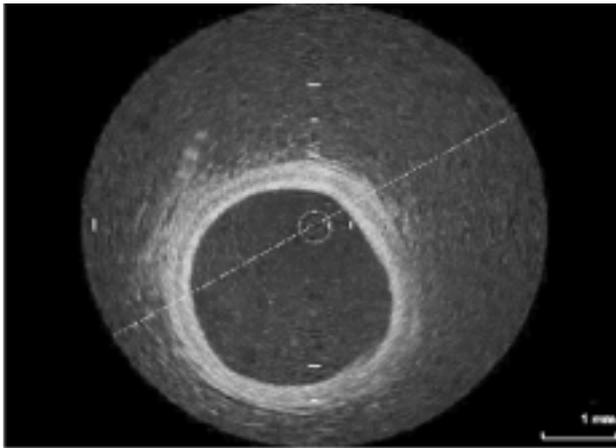


Figura 1. L'immagine mostra la sezione trasversale di un'arteria coronaria circonflssa di un paziente di 54 anni. In questo segmento dell'albero coronarico il processo aterosclerotico è ancora in una fase precoce. Dalle ore 8 alle ore 3 la tunica intima (molto riflettente), la media (iporiflettente), e l'avventizia (molto riflettente) sono ancora ben visibili. Tuttavia dalle ore 3 alle ore 8, la tipica struttura a tre strati della parete arteriosa non è già più visualizzabile, segno di iniziale aterosclerosi.

zione dei tre strati è il primo segno di aterosclerosi di un vaso. La placca fibrosa ha un aspetto brillante, talvolta seguito da cono d'ombra. Una placca ricca di lipidi, viceversa, ha un aspetto scuro con bordi sfumati. La placca calcifica presenta un aspetto scuro, ma a margini netti, ben delineati.

Yabushita et al.³ hanno validato in cieco i criteri sopra menzionati su un set di 357 lesioni. Nel loro studio l'OCT presentava valori molto elevati di sensibilità (>70%), specificità (>90%), valore predittivo positivo (>74%) e negativo (>91%) per le lesioni fibrose, fibrocalcifiche e/o ricche di lipidi.

Risultati non altrettanto ottimistici sono emersi da un altro studio⁴. Gli autori, utilizzando come *gold standard* di riferimento la classificazione istologica proposta dall'American Heart Association, hanno documentato che solo due quinti delle lesioni con un abbondante contenuto lipidico riconosciute al microscopio ottico come fibroateroma, durante l'analisi delle immagini OCT venivano classificate come tali. Poiché circa un quinto delle lesioni classificate all'istologia come fibroateroma fu catalogato dall'analisi OCT come lesione fibrosa, e le restanti furono catalogate come lesioni fibrocalcifiche, la sensibilità (45%), la specificità (83%) e i valori predittivo positivo (77%) e negativo (54%) per il fibroateroma furono alquanto inferiori. Gli errori di classificazione (microscopio ottico vs OCT) erano dovuti a: 1) scarso potere di penetrazione dell'OCT, che non consente di visualizzare aree ricche di lipidi poste in profondità, ovvero al di là di uno spesso cappuccio fibroso (>1.5-2 mm); 2) ridotta capacità di differenziare il calcio dal tessuto lipidico sulla base della valutazione dei bordi (bordo netto vs sfumato) dell'area scura. Gli autori analizzarono anche placche complicate dalla presenza di piccoli trombi, per queste ultime la sensibilità e la specificità della tecnica erano

del 100%. Il dato estremamente interessante è stato che, quando gli autori hanno classificato le immagini OCT in placche stabili e placche ad elevato rischio di instabilità (per la presenza o meno di un'area fibrosa <150 μm in prossimità del lume), tutte le lesioni istologicamente stabili furono riconosciute dall'OCT come tali. Gli autori conclusero che dal punto di vista morfologico l'OCT è in grado riconoscere agevolmente le lesioni complicate da trombi, e le lesioni stabili, mentre una maggiore incertezza esiste quando una lesione appare all'OCT potenzialmente vulnerabile, poiché una lesione con un'area iporiflettente in prossimità del lume potrebbe essere lipidica (instabile), ma altresì calcifica (stabile).

L'elevata definizione dell'OCT nell'eseguire accurate misure quantitative ha trovato conferma anche sul modello animale⁶.

Tomografia a coerenza ottica e infiammazione

Uno degli obiettivi più importanti nella gestione del paziente con cardiopatia ischemica è la stratificazione del rischio di eventi acuti. Il rischio di eventi è secondario non solo alla presenza di un sottile cappuccio fibroso e un largo *core* lipidico, ma anche alla presenza di infiammazione focale o diffusa a livello dell'albero coronarico. Al fine di rilevare *in vivo* un possibile processo infiammatorio nello spessore di una placca aterosclerotica, sono in fase di studio diverse tecniche intravascolari. La termografia si basa sul principio che dove esiste infiammazione esiste un aumento della temperatura. La tecnica, dopo una fase di iniziale entusiasmo, ha subito una fase di arresto, sia per la difficoltà ad eseguire accurate misure della temperatura della parete di diversi segmenti coronarici, sia per la comparsa in letteratura di numerosi lavori che documentano un possibile stato infiammatorio pancoronarico⁷. La palpografia, invece, si basa sul principio che il processo infiammatorio porta ad un assottigliamento del cappuccio fibroso, e che il differente grado di stiramento della parete (che è in parte in relazione al contenuto della placca) fornisce un'indicazione sul grado di vulnerabilità delle lesioni. Risultati preliminari dimostrano che le placche con abbondante tessuto lipidico presentano, ai bordi, aree di forte stiramento del cappuccio fibroso. La tecnica è ancora in fase molto sperimentale⁸. L'istologia virtuale è tra le tecniche menzionate quella che al momento sta suscitando il maggiore interesse. La tecnica si basa sullo stesso principio dell'IVUS, tuttavia l'analisi delle radiofrequenze anziché dare origine ad un'immagine (nella scala dei grigi, come avviene nell'IVUS), fornisce un disegno virtuale caratterizzato da colori contrastanti (in relazione al grado di assorbimento e rifrazione del segnale) che rappresentano le differenti componenti strutturali della placca⁹. Mentre le metodiche fino a qui citate permettono una rilevazione solo indiretta del

processo infiammatorio, da un recente studio, eseguito al Massachusetts General Hospital, sembra che l'OCT consenta di quantizzare la presenza dei macrofagi all'interno delle lesioni aterosclerotiche *in vivo*^{10,11}. I dati raccolti con l'OCT hanno confermato il dato istologico che i pazienti con recente sindrome coronarica acuta presentano una densità macrofagica maggiore rispetto ai pazienti con angina stabile. Inoltre, l'OCT ha rilevato che nei pazienti con recente evento acuto: 1) la densità dei macrofagi delle lesioni colpevoli correla direttamente con la densità dei macrofagi delle lesioni non colpevoli; 2) nella lesione colpevole dell'evento acuto, la densità dei macrofagi è superiore rispetto alle altre lesioni dell'albero coronarico dello stesso paziente¹¹. Se i risultati di questo studio saranno validati da altri gruppi di ricerca, si può ipotizzare che l'OCT possa divenire uno strumento di grande utilità per definire la prognosi e guidare la terapia di molti pazienti.

Tomografia a coerenza ottica e stent

L'OCT riesce a visualizzare lo stent con una risoluzione e un contrasto ineguagliabili (Figura 2)¹². È possibile documentare ogni piccola irregolarità delle maglie dello stent^{12,13}. Si può verificare, la presenza di tessuto che protrude all'interno del vaso^{12,14}, di trombosi endoluminale^{12,15}, di piccole dissezioni¹², e di rotture di placca non evidenziabili con l'ecografia e/o la coronarangiografia¹⁶. La definizione della macchina può consentire di valutare nel dettaglio la proliferazione

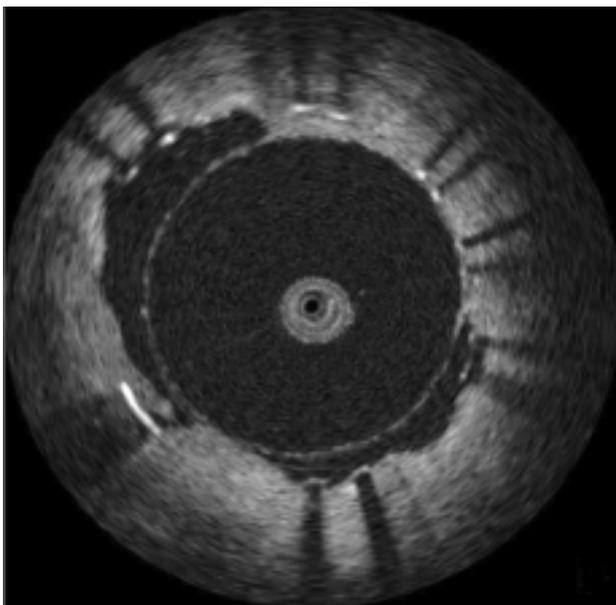


Figura 2. L'immagine che proponiamo è stata eseguita subito dopo angioplastica, con la guida imaging della tomografia a coerenza ottica posta all'interno del palloncino da angioplastica. Nella fotografia, le maglie dello stent si individuano con grande facilità. Si noti peraltro che le maglie dello stent non sono distribuite in modo regolare, in particolare dalle ore 6 alle ore 11 si visualizza un'unica maglia.

neointimale nei processi di ristenoisi^{17,18}, e la presenza nella neointima di neorivascolarizzazione¹⁹.

Poiché l'OCT è in grado di documentare ogni piccola irregolarità nelle maglie di uno stent, non è escluso che il suo impiego possa anche introdurre dei problemi medico-legali, qualora la ristenoisi di un vaso possa essere ricondotta all'impiego di uno stent che presenta difetti di fabbricazione. L'utilizzo dell'OCT per lo studio degli stent è comunque già iniziato. Un recente lavoro ha confrontato la distribuzione delle maglie dello stent Cypher e Taxus posizionati con differenti inclinazioni su un modello che minasse varie situazioni anatomiche. Gli stent Cypher hanno mostrato di mantenere una distribuzione delle maglie più regolare degli stent Taxus. Gli autori hanno concluso ipotizzando che è verosimile che gli stent Cypher possano garantire un rilascio più regolare del farmaco¹³.

Caratteristiche tecniche della tomografia a coerenza ottica

In commercio esiste al momento solo un unico apparecchio (LightLab Imaging, Westford, MA, USA) per eseguire l'OCT vascolare. Il sistema è costituito da quattro unità: una macchina (*optical imaging engine*) che genera, trasmette, riceve e rielabora il segnale ottico; un computer con idoneo sistema software che converte le informazioni ricevute dall'*optical imaging engine* in immagine digitale, consente la contemporanea visualizzazione sullo schermo delle immagini, serve per lo storage delle stesse, e controlla la *patient interface unit*; uno strumento di interfaccia (*patient interface unit*) tra il catetere di imaging e l'*optical imaging engine*, che fa ruotare le fibre ottiche all'interno dell'*imaging catheter* per l'acquisizione delle immagini trasversali, esegue l'*automatic pullback* (0.5 oppure 1 mm/s) per l'acquisizione delle immagini della sezione longitudinale del vaso e consente il controllo dell'acquisizione delle immagini da parte del medico in sala emodinamica; infine, l'*imaging catheter*, un catetere dal diametro di 0.014-0.019" che conduce la luce all'interno del vaso, riceve la luce riflessa dai tessuti biologici e trasmette il segnale.

Modalità di imaging

Il principale problema nella realizzazione dell'imaging della parete del vaso mediante OCT è la presenza del sangue. Infatti, la presenza di globuli rossi disturba a tal punto il segnale da rendere l'immagine non interpretabile. Per ovviare questo problema sono state sperimentate due tecniche.

La prima prevede la contemporanea infusione in arteria di soluzione salina. La seconda prevede l'acquisizione dell'immagine mediante un palloncino da angioplastica.

Imaging con infusione di soluzione salina

In questo caso viene introdotto in arteria il catetere guida, sul quale scorre il catetere OCT. Una volta posizionata l'estremità distale del catetere OCT (con controllo radiologico) si procede ad infusione manuale di soluzione salina (8-10 ml) e alla contemporanea acquisizione delle immagini (Figura 3). Il campo rimane privo di sangue per pochi secondi (2-6 s). Azionando il sistema di trascinamento indietro automatico si riescono a visualizzare circa 6 mm (range 4-12 mm) di vaso in sezione longitudinale²⁰. La definizione in profondità delle immagini è influenzata principalmente dalla distanza catetere-lesione (maggiore è la distanza dalla parete minore è la definizione), e quindi dal calibro del vaso e dal grado di stenosi.

Imaging con palloncino da angioplastica

In questo caso viene introdotto in arteria il catetere guida, sul catetere guida si fa scorrere il catetere con il palloncino, poi il catetere guida viene rimosso, e sostituito dall'imaging wire OCT (sotto controllo radiologico). L'acquisizione delle immagini è eseguita durante il gonfiaggio del palloncino, il quale libera il campo visivo dalla presenza dei globuli rossi (Figura 2). Il tempo di ischemia è notevolmente superiore (46 ± 26 s, range 15-94 s), e conseguentemente la lunghezza del segmento studiato (30-190 mm)²¹. Il gonfiaggio del palloncino può essere con pallone semi-compiante a bassa pressione (0.5-1.0 atm), oppure con un regolare palloncino da angioplastica (6-10 atm). Nel primo caso, la sonda imaging dell'OCT si trova a valle del palloncino

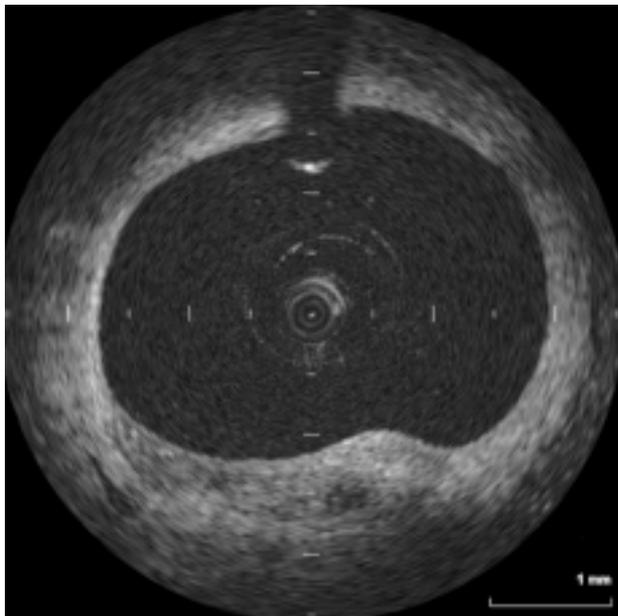


Figura 3. L'immagine è stata ottenuta durante l'infusione di soluzione fisiologica. Si tratta del tratto prossimale dell'arteria discendente anteriore di un paziente di 58 anni. Il vaso ha un diametro di 3.5×2.75 mm. Alle ore 6 si documenta una lieve stenosi del vaso. La placca aterosclerotica presenta un'area iporiflettente compatibile con core lipidico posta in profondità nella parete del vaso (distanza con il lume $310 \mu\text{m}$). La membrana elastica esterna dalle ore 3 alle ore 9 non è visualizzabile. Alle ore 12 è presente un artefatto generato dalla guida del catetere.

ed è necessario eseguire una contemporanea infusione di soluzione salina, per detergere completamente il campo visivo dalla presenza dei globuli rossi, ma il gonfiaggio a bassa pressione con il pallone semi-compiante garantisce l'integrità della parete vascolare. Nel secondo caso la sonda imaging si trova all'interno del palloncino, pertanto l'infusione di soluzione fisiologica non è necessaria; la tecnica però è da utilizzare solo per lo studio di segmenti in cui si esegue una contemporanea angioplastica, poiché il gonfiaggio del palloncino ad elevate pressioni produce una distorsione delle microstrutture della parete del vaso²¹.

Conclusioni

L'OCT è una nuova attraente modalità di imaging in grado di fornire una caratterizzazione dei tessuti biologici con una definizione *in vivo* molto maggiore di qualsiasi altra tecnica diagnostica. È verosimile che nel prossimo futuro, in numerosi campi della medicina, l'OCT possa drasticamente cambiare il modo di esplorare e di trattare molte patologie da parte di medici, ricercatori e scienziati.

L'OCT può essere utilizzato per lo studio delle pareti di un vaso al fine di caratterizzare le lesioni aterosclerotiche. L'OCT vascolare è una tecnica di imaging invasiva. Tale caratteristica ne limita l'utilizzo, e di per sé esclude che si possa pensare all'OCT come tecnica diagnostica per una prevenzione primaria della cardiopatia ischemica acuta. Al momento, non esistono studi prospettici che correlino la prognosi dei pazienti ad informazioni relative alla struttura delle lesioni aterosclerotiche ottenute mediante OCT.

Riassunto

La tomografia a coerenza ottica (OCT) è una nuova tecnica per l'imaging in grado di fornire una definizione di circa $10\text{-}20 \mu\text{m}$. Dato il suo alto potere risolutivo, l'OCT intravascolare è la tecnica di imaging più promettente per lo studio della microstruttura delle placche aterosclerotiche *in vivo*. L'OCT consente di misurare lo spessore del sottile cappuccio fibroso delle lesioni aterosclerotiche, e di visualizzare la tunica intima, la tunica media e la membrana elastica esterna se il vaso è integro da lesioni. Tuttavia, l'OCT non è esente da limitazioni, prima tra tutte, lo scarso potere di penetrazione in presenza di tessuti non trasparenti.

In questo articolo gli autori illustrano le caratteristiche positive, e i limiti dell'OCT per studio della parete di un vaso arterioso sulla base di quella che è stata la loro esperienza personale e di quanto è apparso in letteratura.

Parole chiave: Arterie coronarie; Tecniche di immagine; Tomografia a coerenza ottica.

Bibliografia

1. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254: 1178-81.

2. Kawasaki M, Bouma BE, Bressner J, et al. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography and integrated backscatter intravascular ultrasound images for tissue characterization of human coronary plaques. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 81-8.
3. Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation* 2002; 106: 1640-5.
4. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, et al. Assessment of coronary arterial plaque by optical coherence tomography. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1172-5.
5. Manfrini O, Mont E, Leone O, et al. Sources of error and interpretation of plaque morphology by optical coherence tomography. *Am J Cardiol* 2006; 98: 156-9.
6. Cilingiroglu M, Oh JH, Sugunan B, et al. Detection of vulnerable plaque in a murine model of atherosclerosis with optical coherence tomography. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 67: 915-23.
7. Toutouzas K, Drakopoulou M, Stefanadi E, Siasos G, Stefanadis C. Intracoronary thermography: does it help us in clinical decision making? *J Interv Cardiol* 2005; 18: 485-9.
8. Schaar JA, van der Steen AF, Mastik F, Baldewsing RA, Serruys PW. Intravascular palpography for vulnerable plaque assessment. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (Suppl): C86-C91.
9. Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, et al. Accuracy of in vivo coronary plaque morphology assessment: a validation study of in vivo virtual histology compared with in vitro histopathology. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2405-12.
10. Tearney GJ, Yabushita H, Houser SL, et al. Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography. *Circulation* 2003; 107: 113-9.
11. MacNeill BD, Jang IK, Bouma BE, et al. Focal and multifocal plaque macrophage distributions in patients with acute and stable presentations of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 972-9.
12. Bouma BE, Tearney GJ, Yabushita H, et al. Evaluation of intracoronary stenting by intravascular optical coherence tomography. *Heart* 2003; 89: 317-20.
13. Suzuki Y, Ikeno F, Yeung AC. Drug-eluting stent strut distribution: a comparison between Cypher and Taxus by optical coherence tomography. *J Invasive Cardiol* 2006; 18: 111-4.
14. Jang IK, Tearney G, Bouma B. Visualization of tissue prolapse between coronary stent struts by optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. *Circulation* 2001; 104: 2754.
15. Lim VY, Buellesfeld L, Grube E. Images in cardiology. Optical coherence tomography imaging of thrombus protrusion through stent struts after stenting in acute coronary syndrome. *Heart* 2006; 92: 409.
16. Raffel OC, Jang IK. Incidental finding of a ruptured thin-cap fibroatheroma by optical coherence tomography. *Eur Heart J* 2006; 27: 2393.
17. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, et al. Visualization of neointima formation by optical coherence tomography. *Int Heart J* 2005; 46: 1133-6.
18. Takano M, Jang IK, Mizuno K. Neointimal proliferation around malapposed struts of a sirolimus-eluting stent: optical coherence tomography findings. *Eur Heart J* 2006; 27: 1763.
19. Regar E, van Beusekom HM, van der Giessen WJ, Serruys PW. Images in cardiovascular medicine. Optical coherence tomography: findings at 5-year follow-up after coronary stent implantation. *Circulation* 2005; 112: e345-e346.
20. Jang IK, Bouma BE, Kang DH, 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.
21. Manfrini O, Miele NJ, Sharaf BL, McNamara E, Williams DO. Qualitative results of intracoronary imaging during balloon inflation with optical coherence tomography. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 60A.