

Uso da Tomografia de Coerência Ótica Intracoronariana para Caracterização Precisa da Aterosclerose

Use of Optical Coherence Tomography for Accurate Characterization of Atherosclerosis

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

Harrington McLaughlin Heart and Vascular Institute, University Hospitals Case Medical Center, and Case Western Reserve University¹, Cleveland, OH, USA; Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais², Belo Horizonte, MG, Brazil; Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo, ItalyCase Western Reserve University³, Cleveland, OH, USA; Biomedical Engineering Department, Case Western Reserve University⁴, Cleveland, USA

Resumo

A Tomografia de Coerência Ótica (TCO) é uma nova tecnologia de imagem baseada em interferometria de baixa coerência que utiliza a dispersão de luz quase-infravermelha como uma fonte de sinal para fornecer imagens transversais vasculares com definição muito superior à de qualquer outra modalidade disponível. Com uma resolução espacial de até 10 μ m, a TCO fornece uma resolução 20 vezes maior do que o ultrassom intravascular (USIV), a modalidade atualmente mais utilizada para obter imagens intra-coronárias. A TCO tem uma capacidade de fornecer um entendimento das várias fases da doença aterosclerótica e a resposta vascular ao tratamento. Estudos tem mostrado a capacidade da TCO em detectar estruturas arteriais e ajudar na determinação de diferentes constituintes histológicos. Sua capacidade de distinguir diferentes graus de alterações ateroscleróticas e os vários tipos de placas, quando comparada à histologia, tem sido recentemente demonstrada com correlações inter e intra-observador aceitáveis para esses achados. A TCO fornece uma resolução endovascular excepcional em tempo real *in vivo*, que tem sido explorada para avaliar as estruturas vasculares e a resposta ao uso do equipamento. Embora a profundidade permaneça uma limitação para a caracterização de placa além de 2 mm através da TCO, uma resolução próxima à histológica pode ser obtida dentro do primeiro milímetro da parede do vaso, permitindo uma avaliação extraordinária das características e espessura da capa fibrosa. Além disso, a avaliação da cobertura de neointima, padrões de tecido para-haste e aposição de stent podem agora ser escrutinizados para hastes individuais na escala de microns, a assim chamada análise em nível de haste.

A TCO levou a imagem intravascular ao nível de micron na análise vascular *in vivo* e espera-se que breve se torne uma ferramenta valiosa e indispensável para cardiologistas em aplicações clínicas e de pesquisa.

Palavras-chave

Tomografia de coerência ótica, aterosclerose, vasos coronários.

Correspondência: 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
Artigo recebido em 20/10/08; revisado recebido em 31/10/08; aceito em 31/10/08.

Introdução

A Tomografia de Coerência Ótica (TCO) é uma nova tecnologia de imagem que fornece imagens transversais tomográficas para estruturas biomédicas com definição muito maior do que qualquer outra atualmente disponível¹. A capacidade de resolução da TCO é devido ao uso de luz quase infravermelha como sua fonte de sinal. Os tecidos biológicos tem limitada absorção dessa frequência de luz e reflete ou retrodispersa essa energia. Usando essas propriedades, a TCO é capaz de obter resolução espacial de até 10 μ m, pelo menos 10 vezes aquela obtida com o ultrassom intravascular (USIV)²⁻⁵. Esse aumento da resolução, entretanto, acontece a expensas da penetração no tecido. A absorção e dispersão da luz pelos tecidos biológicos limita a TCO a uma profundidade \leq 2mm no tecido endovascular⁶. Entretanto, o aumento da resolução permite uma exibição precisa dos componentes vasculares menores do que a capacidade de resolução do USIV, como por exemplo, de ateromas de capa fina. Estudos tem validado a capacidade da TCO em identificar e diferenciar de forma precisa componentes ateroscleróticos. Além das aplicações em pesquisa, a TCO certamente terá um papel importante na prática intervencionista de rotina, já que fornece uma clara distinção entre lúmen e interface de parede de vaso, o que não é sempre alcançado com o USIV. A imagem endovascular, na prática clínica diária, é essencialmente baseada nas dimensões transversais do lúmen para guiar tanto a indicação quanto os resultados da intervenção percutânea.

O objetivo desse estudo é descrever de forma concisa os aspectos técnicos da aquisição de imagem por TCO, resumir dados sobre o uso da TCO em avaliação por imagem de aterosclerose e artérias coronárias e apresentar novos usos da TCO em modalidades terapêuticas.

Aquisição da Imagem por TCO

O cateter atualmente comercialmente disponível consiste em uma fibra ótica de modo único em um cabo oco com movimento de rotação ou translação que emite e escaneia o raio da TCO radialmente a partir do eixo do cateter (TCO de domínio de tempo)⁶. O diâmetro do fio com transdutor tem um tamanho de 0,014 polegadas. A sonda termina em uma fibra ótica, a qual é recoberta por uma estrutura de plástico transparente. A luz é emitida radialmente ao tecido endovascular. Uma parte da luz é refletida das estruturas vasculares e retorna ao fio, o qual

Artigo de Revisão

também recebe esse sinal. O sinal retrodissipado é analisado em relação à intensidade do sinal de retorno, bem como o “time-of-flight” (tempo de voo), quando ele retorna da amostra. À medida que o fio é rotado, ele adquire um fluxo contínuo de informações. Um computador acoplado processa as informações obtidas e fornece uma estrutura transversal, ou biópsia ótica do vaso. A remoção do fio é feita de forma mecânica, o que permite a avaliação longitudinal do vaso-alvo. As velocidades atuais de remoção de 1mm/s fornecem aproximadamente 15 a 30 quadros por mm. Uma grande limitação do procedimento na TCO intravascular é a necessidade de deslocar o sangue durante a aquisição de imagens, devido à atenuação do sinal causada pelas células vermelhas do sangue. Atualmente, este deslocamento é obtido através de uma pressão baixa “over-the-wire”, oclusão proximal do balão e infusão de solução de Ringer lactato ou solução salina normal durante a remoção. O sistema atual da TCO consiste de uma fibra ótica, um cateter balão de oclusão de baixa pressão (Helios™ Goodman, Advantec Vascular Corp™ Sunnyvale, CA, EUA) em um carro móvel do sistema TCO contendo o equipamento de imagem ótica e um computador para aquisição de sinal, análise e reconstrução da imagem (M2CV OCT Imaging System, LightLab, Westford, MA, EUA). Resultados de estudos demonstraram a segurança desse sistema, com taxas de sucesso do procedimento maiores do que as obtidas com o USIV². Entretanto, uma cuidadosa seleção de pacientes é crítica para uma aquisição de imagens segura e adequada. Os vasos adequados para o escaneamento por TCO normalmente tem entre 2,5 e 3,75 mm de diâmetro, sem tortuosidade excessiva (< 90° curvatura), sem colaterais visíveis e com comprimento suficiente de segmentos proximais livres de doença para que o balão seja insuflado.

A próxima geração dos sistemas TCO é baseada em ótica do domínio das frequências (OFDI). Os componentes espectrais individuais da luz de baixa coerência são detectados separadamente, o que melhora de forma significativa a razão sinal/ruído, comparado à TCO atualmente disponível de “domínio de tempo”. Utilizando-se cateteres flexíveis, de diâmetro estreito, imagens com 500 linhas A radiais por quadro são adquiridas a uma taxa de aproximadamente 100 quadros por segundo, o que permite a aquisição de imagens em tempo real a uma velocidade de remoção de 15 mm/s durante o breve deslocamento de sangue através de uma única infusão de solução salina, sem a necessidade de oclusão do vaso. Esses novos sistemas TCO estarão disponíveis brevemente, embora sua validação clínica ainda precise ser demonstrada. O sistema OFDI M4 da LightLab brevemente iniciará um estudo de viabilidade da FDA. Volcano e Terumo também tem protótipos do sistema OFDI-TCO que foram usados em seres humanos durante demonstrações de casos ao vivo em encontros internacionais e espera-se que se tornem disponíveis no futuro.

Avaliação da Aterosclerose Vascular

A aquisição de imagem pela TCO utiliza luz com um comprimento de onda central de cerca de 1.300nm, que produz, baseado em interferometria de baixa coerência, imagens com uma resolução axial de até 10 μm e resolução lateral de até 20μm. Similar ao USIV, estudos *in vitro* e *in vivo* sugerem que a alta definição da TCO possa permitir a distinção de estruturas arteriais microscópicas e ajudar na determinação

de diferentes constituintes histológicos, incluindo lipídios, cálcio e tecido fibroso² (Figuras 1, 2 e 3). Em um estudo de aterosclerose em coelhos, Zimarino e cols.⁷ demonstraram em artérias carótidas danificadas, que a TCO era capaz de detectar mudanças histológicas ateroscleróticas classificadas além do grau III (“pools” de lipídios extracelulares), mas não mudanças sutis (Graus I e II)⁷. A TCO tem se mostrado altamente sensível e específica para caracterizar diferentes tipos de placas ateroscleróticas em artérias coronárias humanas, com variabilidade inter- e intra-observador muito aceitáveis. Yabushita e cols⁸, examinando 357 segmentos arteriais de 90 cadáveres, demonstraram uma sensibilidade de 79%, 95% e 90% e especificidade de 97%, 97% e 92% para TCO na detecção de placas fibrosas, fibrocalcificadas e ricas em lipídios, respectivamente, comparada à análise histológica². Estudos adicionais de TCO realizados em 76 pacientes demonstraram que os coeficientes de correlação intra-observador para diâmetro luminal mínimo e área luminal mínima eram de 0,999 e 0,999, com porcentagem de erro de 2,0 ± 1,1% e 2,5 ± 2,4%, respectivamente. Os coeficientes de correlação inter-observador eram de 0,997 e 0,998, com porcentagem de erro de 2,7 ± 2,1% e 4,6 ± 6,8%, respectivamente⁸.

Com esses dados, os investigadores analisaram a capacidade da TCO de detectar componentes adicionais da aterosclerose. Investigações anteriores mostraram que a ruptura de placas na síndrome coronária aguda é frequentemente encontrada no chamado “ombro” das placas ateromatosas, com um grande centro lipídico e uma capa fibrosa fina, chamada de “fibroateroma de capa fina” (TCFA)⁹. Foi determinado que a espessura da capa da TCFA associada com a ruptura da placa era menor que 65 microns¹⁰, bem abaixo da capacidade de resolução do USIV. Kume e cols.¹¹ demonstraram a capacidade da TCO de medir de forma precisa a espessura da capa fibrosa, quando comparada à análise histológica. Estudos de necrópsia adicionais mostraram uma sensibilidade de 92% e uma especificidade de 75% para a detecção de TCFA por TCO, quando comparada à histologia¹².

O objetivo da imagem intravascular não é apenas expor uma doença estabelecida, mas também detectar os estágios iniciais da doença a fim de que tais áreas sejam submetidas à intervenção terapêutica. Estudos anteriores identificaram o papel da infiltração de macrófagos de placas ateroscleróticas e eventos clínicos^{9,13}. Ao identificar a variância de sinal na TCO, MacNeill e cols.¹⁴ demonstraram uma maior densidade de macrófagos em placas fibrosas e ricas em lipídios, em pacientes com doença arterial coronariana instável *versus* estável. Estudos adicionais estabeleceram uma correlação muito significativa entre a TCO e as medidas histológicas da densidade de macrófagos em capas fibrosas¹⁵.

Aterosclerose intensa pode levar à ruptura de placa e introdução de constituintes da parede vascular na circulação sanguínea. A capacidade de uma modalidade de aquisição de imagens intravasculares em identificar mesmo pequenas áreas de trombos pode identificar áreas de injúria tecidual e mais uma vez destacar áreas para intervenção terapêutica. A capacidade da TCO em detectar trombose intravascular (Figura 4) foi estudada em modelos animais com coelhos e mostrou boa correlação com os achados histológicos¹⁶. Investigação seminal pós-morte determinando a acurácia da TCO em

detectar trombos mostrou a capacidade da TCO em identificar a diferença entre trombos vermelhos e brancos¹⁷. Nos estágios iniciais da formação do trombo, constituintes das células sanguíneas são aprisionados dentro do trombo que está se organizando rapidamente. À medida que o trombo amadurece, e se torna mais fibroso e menos celular, ele muda de “vermelho” para “branco”. Essa importante distinção pode ajudar a determinar a melhor estratégia terapêutica. Esses impressionantes resultados *in vitro* não podem ser esperados na aquisição de imagens *in vivo*, devido ao sangue, tortuosidade do vaso, posição do fio e artefatos induzidos por movimento. Entretanto, esses estudos de validação fornecem forte apoio científico às propriedades especiais da tecnologia da TCO, que representam um grande avanço no estudo de imagens endovasculares.

Avaliação por TCO para intervenções coronárias percutâneas

O impacto do diâmetro luminal mínimo (DLM) nos desfechos clínicos em pacientes com intervenção coronária percutânea (ICP) atual tem sido relatado de forma extensa¹⁸. Entretanto, a medida da área luminal através do USIV ainda necessita de considerável interpolação manual e pode não ser realista em algumas situações clínicas. Por outro lado, o algoritmo de detecção de contorno automatizado online (colaboração entre o University Hospitals Case Medical Center Core Laboratory, Cleveland, OH e LightLab Imaging Inc., Westford, MA) permite o delineamento instantâneo e a medidas da área luminal virtualmente sem interferência do observador devido à clara diferença em intensidade entre o lúmen e a parede do vaso mostrados pela TCO. A capacidade da TCO em delinear tais interfaces permite uma menor interpolação do que com outras modalidades de imagens disponíveis clinicamente. Dessa forma, a reprodutibilidade das medidas do DLM pela TCO tem sido muito boa¹⁹.

Embora a maior parte das medidas de artérias coronárias mostrem correlações aceitáveis entre a TCO e o USIV, algumas variáveis (diâmetro luminal mínimo e área luminal mínima) parecem ser subestimados pela TCO. Tem sido proposto que isto pode ser o resultado de pressão intravascular mais baixa durante a aquisição da imagem². Alternativamente, o maior diâmetro da sonda do USIV pode artificialmente dilatar o lúmen, enquanto o fio menor da TCO pode mostrar um contorno luminal real sem distorção.

Avaliação da cobertura neointimal e aposição de stent

A capacidade da TCO em fornecer resolução endovascular sem igual tem sido utilizada para avaliar a resposta vascular à instalação de dispositivos. Agora é possível realizar análise no nível de haste de stents, a avaliação da resposta vascular em hastes individuais de stents. Variáveis tais como crescimento neointimal e aposição de stents agora podem ser escrutinizadas para hastes individuais na escala de microns. A correlação entre essa avaliação detalhada e o desfecho clínico permanece incerta.

Devido ao fato de a fonte de luz da TCO não poder penetrar metais, aconselha-se cautela na interpretação de hastes individuais de stents, já que o sinal de alta intensidade

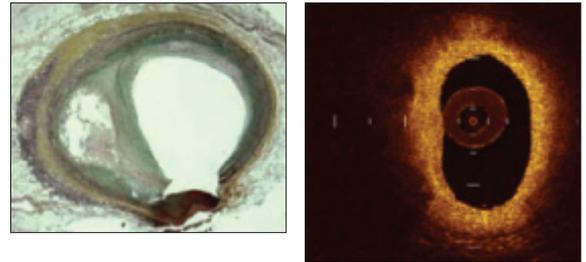


Figura 1 - Placa rica em lipídios, caracterizada por estrutura de sinal difuso e fraco. As bordas são irregulares e não estão bem delineadas. Cortesia de Chenyang Xu e Joseph Schmitt, LightLab Imaging, Inc., Westford, MA.

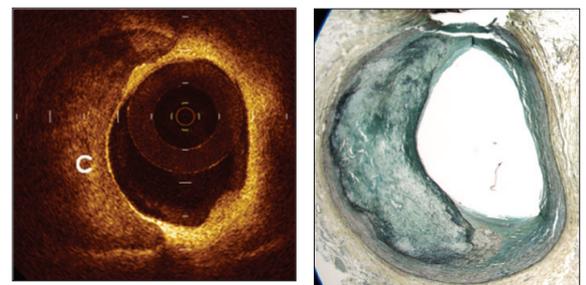


Figura 2 - Placa calcificada, caracterizada por bordas bem delineadas e região de sinal focal fraco. Cortesia de Chenyang Xu e Joseph Schmitt, LightLab Imaging, Inc., Westford, MA.

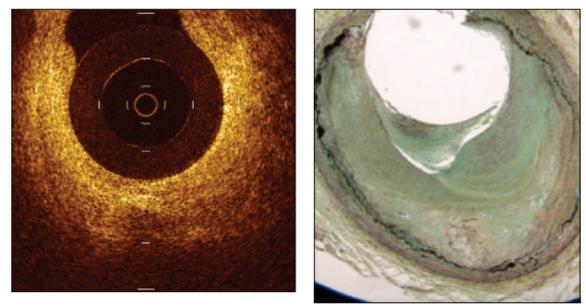


Figura 3 - Placa fibrótica, definida como tecido homogêneo de alta intensidade. Cortesia de Chenyang Xu e Joseph Schmitt, LightLab Imaging, Inc., Westford, MA.



Figura 4 - Trombo produzindo uma estrutura rica em sinal com retrodispersão na TCO. Neste caso em particular, a maioria dos trombos está flutuando com ligação mínima à parede do vaso.

Artigo de Revisão

da imagem da TCO não representa a morfologia da verdadeira haste (Figure 5). Usando o software mencionado anteriormente, a espessura da sombra de alta intensidade representando a haste do stent foi determinada. As medidas da espessura de 2,250 hastes em 471 imagens transversais de TCO foram obtidas 6 meses após a implantação do *stent* Taxus Liberte. As medidas foram determinadas ao longo do vetor, cujo ponto inicial estava localizado no centróide do vaso. É interessante observar que a espessura média medida era de $37 \pm 8 \mu\text{m}$ ($20\text{-}70 \mu\text{m}$) (Suzuki N, Costa MA; dados não publicados), o que é definitivamente menor do que a real espessura da haste ($97 \mu\text{m}$). Esta inadequada espessura de haste foi observada por outros²⁰. Sendo assim, a estrutura de alta intensidade não pode representar a espessura

da haste, mas ao invés disso, é um reflexo da superfície da haste. Isto mostra a necessidade de padronização da interpretação de dados e relato de estratégias.

Dados recentes sugerem que as taxas de aposição incompleta e hastes não-cobertas são de até 6% (Figura 5) e 15%, respectivamente, após a implantação de stents eluidores de fármacos (SEF), mais altas do que stents de metal não revestidos (SMNR): 0,1% e 1%, respectivamente, em um acompanhamento de 3 meses, na sua maioria em segmentos em bifurcação e sobrepostos^{21,22}. Além disso, dois anos após a implantação dos stents, a frequência de hastes que permaneceram sem endotelização foi mais alta do que no grupo SEF. A crença de que a cobertura das hastes pela TCO é

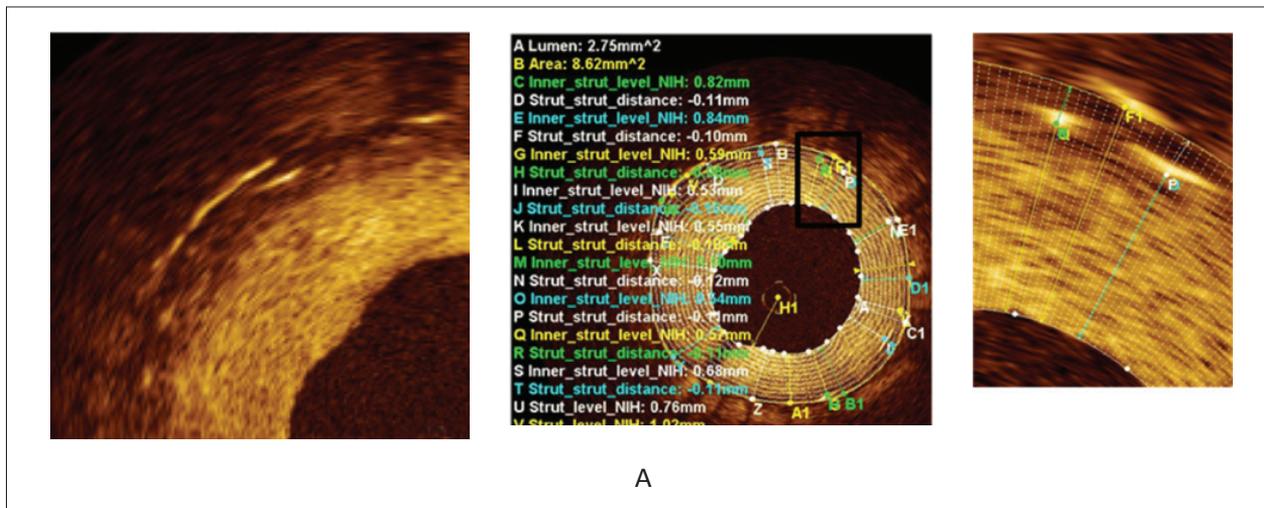


Figura 5A - Imagem transversal de uma região sobreposta com área luminal de $2,75 \text{ mm}^2$ e contorno externo do stent de $8,62 \text{ mm}^2$. Análise em nível de haste mostra diferentes espessuras de neo-intima. A distância haste-a-haste também é calculada. (detalhe). As 360 cordas permitem a análise detalhada da distribuição neo-intimal. Cardiovascular Imaging Core Laboratory, Harrington McLaughlin Heart and Vascular Institute, University Hospitals Case Medical Center, Cleveland – Ohio.

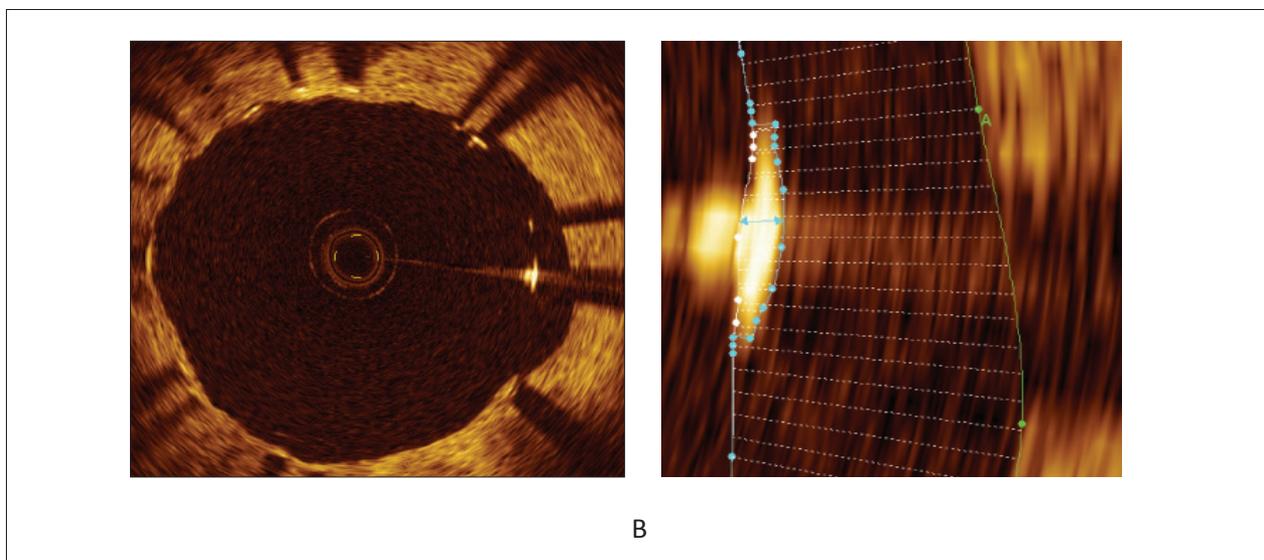


Figura 5B - Imagem transversal mostrando a aposição incompleta das hastes. Pelo menos duas hastes estão envolvidas. Aplicando as 360 linhas, a distância entre o brilho exagerado da malha do stent (efeito blooming) (azul) e a parede do vaso pode ser automaticamente calculada e as hastes com aposição incompleta identificadas. Neste caso em particular, a distância média era $300 \mu\text{m}$, o que é mais do que o dobro da espessura média da haste. Cardiovascular Imaging Core Laboratory, Harrington McLaughlin Heart and Vascular Institute, University Hospitals Case Medical Center, Cleveland – Ohio.

um marcador de endotelização é uma extrapolação grosseira; o endotélio é uma camada única de células microscópicas, que é clinicamente “invisível” mesmo para a melhor modalidade de exame de imagem, isto é, a TCO. Além disso, os segmentos coronários doentes, mesmo antes da intervenção, são desnudos de ou apresentam endotélio disfuncional. Independente da presença ou ausência de um endotélio funcional, tem sido proposto que uma razão de hastes não-cobertas para o total de hastes por imagem transversal da TCO pode predizer aqueles pacientes em risco de trombose tardia de *stent*^{21,23-25}. Isto, e muitas outras hipóteses interessantes, ilustram a abundância potencial de informações que podem agora ser obtidas utilizando-se a TCO para adquirir imagens intravasculares.

Agradecimentos

Agradecimentos especiais ao LightLab Imaging, a LLC por fornecer imagens para este artigo e, por seu contínuo apoio

e colaboração, agradecemos ao Harrington McLaughlin Heart and Vascular Institute, University Hospitals Case Medical Center, Cleveland, Ohio.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991; 254: 1178-81.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Fujimoto JG. Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging. *Nat Biotechnol*. 2003; 21: 1361-7.
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.
8. Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, Aretz HT, Jang IK, Schlenker KH, et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation*. 2002; 106: 1640-5.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. MacNeill BD, Jang IK, Bouma BE, Ifimia 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.
15. Tearney CJ, Yabushita H, Houser SL, Aretz HT, Jang IK, Schlenker KH, et al. Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography. *Circulation*. 2003; 107: 113-9.
16. 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, Okamoto 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 C, 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.