

Intracoronary optical coherence tomography

V. Sirbu¹, *L. Ciobanu², G. Guagliumi¹, O. Valsecchi¹, I. Popovici², M. Popovici²

¹Hospital of Holy Pope Giovanni XXIII, Bergamo, Italy

²Department of Interventional Cardiology, Institute of Cardiology, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: Cancelaria2004@mail.ru. Manuscript received, July 01, 2013; accepted October 10, 2013

Abstract

The cardiovascular departments of the hospital of Holy Pope Giovanni XXIII in Bergamo, Italy and of the Institute of Cardiology in Chisinau, the Republic of Moldova have a fruitful history of collaboration in the field of interventional cardiology and intracoronary imaging in particular. We have recently expanded our collaboration by adding the method of Optical Coherence Tomography (OCT) into the armamentarium of imaging in the catheterization laboratory. OCT is an innovative, real time, tomographic imaging modality able to visualize tissues at microstructure level. It delivers the rays of near-infrared light through the wall of the coronary artery using small diameter optical fibres. The light that illuminates the vessel is absorbed and backscattered or reflected by the structures of the tissues with different degrees of density, thus creating an image with an axial resolution of 10-20 μm . This technology allows acquiring high definition images of long segments of coronaries for a few seconds. For the time being, OCT is mainly used in the researches, providing insights into the pathophysiology of the atherosclerotic plaque and the vascular response to stenting. It also has a potential for clinical application, such as pre-interventional evaluation of coronary arteries, procedures guidance and follow-up assessment of vascular healing after the stent implantation. A joined database has been created by the two institutions in an effort to study *in vivo* the morphology of the coronary arteries in different pathologies. This review is focused on the potential fields of application of OCT in different clinical and scientific institutions.

Key words: optical coherence tomography, percutaneous coronary intervention, coronary stent.

Tomografia prin coerență intracoronariană

Introducere

Departamentul de Patologie Cardiovasculară al Spitalului "Ospedale Papa Giovanni XXIII" din or. Bergamo (Italia) și Laboratorul de Cateterism Cardiac al Institutului de Cardiologie, Chișinău (Moldova) au o istorie importantă de colaborare în domeniul cardiologiei intervenționale și al imagisticii arterelor coronariene. Recent capitolele de colaborare au fost suplimentate cu Tomografia de Coerență Optică (Optical Coherence Tomography-OCT), care a fost inclusă în lista tehnicilor de imagistică coronariană utilizate în laboratoarele noastre. A fost creată și o baza de date comună, care la momentul actual, conține informații referitoare la 600 de proceduri efectuate cu utilizarea acestei tehnici, într-un efort de a studia morfologia arterelor coronariene a cordului în diverse situații clinice. Articolul dat reprezintă o privire de ansamblu asupra posibilităților domeniului de aplicație clinică și științifică a OCT.

Introducerea intervențiilor coronariene percutane (PCI) a avut un impact revoluționar în raport cu evoluția patologiei coronariene (CAD), în ultimele decenii angiografia coronariană devenind "standardul de aur" pentru stabilirea prezenței, localizării și severității leziunilor arterelor coronariene epicardice. Marele merit al acestei tehnologii este reducerea evaluării patologiei aterosclerotice la un singur parametru ușor de cuantificat: severitatea stenozei. Metodele de *imaging* intracoronarian permit vizualizarea din interior a vasului tratat (în cazul dat - a arterelor coronariene) și oferă oportunitatea de a analiza patologia nu doar de pe poziția profilului lumenului vascular obținut la angiografie. Ultrasunetul intracoronarian (IVUS) și angioscopia au fost primele metode, care au oferit informații suplimentare cu privire la morfologia interioară

a arterei coronare „*in vivo*” și în timp real. Tomografia prin coerență optică (OCT) este o metodă inovativă sub aspectul că permite vizualizarea peretelui vasului studiat la nivel de microstructură. OCT folosește raze infraroșii (laser) cu o lungime de undă de 1300 nm, care scanează peretele vascular și realizează imagini cu o rezoluție axială de 10-20 de microni. Practic, se obține o adevărată „biopsie optică” cu posibilitatea de a analiza peretele vascular cu rezoluție microscopică în timp real (fig. 1). Deoarece se bazează pe o analiză subtilă a morfologiei leziunilor și realizează măsurări precise, această nouă tehnologie are potențialul de a depăși multe dintre limitările tehnicilor precedente. Rezoluția de excepție a OCT crează condiții ideale pentru măsurarea proprietăților țesutului vascular [1]. Diferite tipuri de țesuturi au diferite proprietăți optice. Acest fapt face din OCT o unealtă deosebit de utilă pentru studierea țesuturilor pe modele experimentale *ex vivo*, în condițiile laboratorului de anatomie patologică, cât și *in vivo* în timp real, urmărind evoluția plăcii în diferite etape de aterogeneză, precum și răspunsul țesutului vascular la implantarea stentului coronarian sau răspunsul la terapia farmacologică [1, 2, 3]. Această nouă modalitate imagistică are potențialul de a elucida mecanismul de eșec al procedurii de implantare a stentului pe termen lung, cât și de a ghida strategia operatorie în cazuri complicate. Noua tehnologie permite obținerea de imagini de înaltă definiție de segmente lungi de arteră coronariană în doar câteva secunde. Astfel de caracteristici ale vasului precum diametrul minim, segmentele de referință, cuantificarea stenozelor devin instantaneu disponibile după efectuarea scanării OCT. Această tehnică a devenit o unealtă utilă la etapele de preprocedură, pentru a obține informații detaliate cu privire la natura și amploarea

reală a patologiei aterosclerotice, date care ajută la structurarea strategiei de tratament, atât imediat după procedura de implantare de stent, când permite evaluarea răspunsului vasului tratat, cât și ulterior (fig. 2) pentru urmărirea rezultatelor curative de durată [5].

Examinarea arterelor coronariene în timpul intervențiilor electiv: cu cât mai complexă este intervenția planificată, cu atât mai utile pot fi informațiile obținute cu ajutorul acestei metode. Publicațiile recente demonstrează pentru acestea o sensibilitate și specificitate comparabilă cu analiza histologică pentru caracterizarea tipului de plăci coronariene [6]. Identificarea plăcii cu risc pentru embolizare distală rămâne o provocare în timpul procedurilor de angioplastie percutană și implantarea de stent, astfel că specificarea morfologică a plăcilor existente are implicații prognostice. Plăcile care prezintă un important conținut lipidic se regăsesc la originea complicațiilor periprocedurale severe. Așa-numitul *no reflow*, absența fluxului de sânge în artera coronariană după procedura de implantare de stent, survenită prin embolizarea distală a conținutului lipidic al plăcii, reprezintă un fenomen evitabil [7, 8]. Cunoașterea repartizării topografice a plăcii calcifice în arterele coronariene poate ajuta la planificarea operației, sugerând uneori necesitatea folosirii tehnicilor particulare (așa-numitele tehnici de aterectomie rotațională (fig. 3). În cazul în care este abordată o leziune la nivelul arterelor coronariene, OCT permite o evaluare atentă a anatomiei segmentului ce conține leziunea, se pot determina parametrii dimensionali ai vasului principal, gradul de răspândire a patologiei în ramul secundar, gradul de calcifiere și unghiul *run-off* de origine a ramului secundar. Aceste caracteristici sunt esențiale în alegerea strategiei și instrumentelor, care ar putea oferi cele mai bune rezultate cu rate de complicație minime [9]. Modalitățile recente de reconstrucție și vizualizare tridimensională oferă informații spectaculoase în acest sens. Cunoașterea extinderii reale a patologiei aterosclerotice în vasul studiat ajută în alegerea lungimii corecte a stentului, iar cunoașterea diametrelor segmentelor de referință (segmentul sănătos al vasului studiat) ajută la selectarea diametrului corect al stentului, evitând astfel de complicații cum ar fi poziționarea stentului pe o placă, disecția vasului tratat sau aplicarea unui stent subdimensionat.

Evaluarea arterelor coronariene în timpul Sindromului Coronarian Acut. În timpul infarctului miocardic acut cu evidențe angiografice de ocluzie a arterei coronariene, înlăturarea trombilor și stabilizarea hemodinamică cu recuperarea adecvată a fluxului sanguin coronarian este o condiție importantă atât pentru pacient, cât și pentru operator. Angiografia comportă o posibilitate limitată de identificare a leziunii responsabile pentru ocluzia vasului, în schimb OCT oferă șansa de a face distincția dintre unele particularități morfologice cu importanță diagnostică, cum ar fi ruptura plăcii cu tromboză ulterioară, spasmul coronarian, disecția coronariană spontană, hematumul intramural sau eroziunea endotelială (fig. 4). Folosind această tehnologie în timpul infarctului miocardic acut, înainte de implantarea stentului, unii cercetători au demonstrat coexistența mai multor plăci

vulnerabile în același vas [10]. Identificarea mai multor plăci rupte în timpul sindromului coronarian condiționează operatorul să adopte o atitudine mai agresivă de tratament, folosind farmacologia adjuvantă, dozașe mai mari de antiagregante plachetare, statine etc.

Evaluarea rezultatelor imediate ale procedurii de implantare a stentului coronarian. OCT oferă informații complete cu privire la interacțiunea între vasul tratat și stentul aplicat [11]. În era folosirii stenturilor metalice, rezultatul procedurii de stenting putea fi compromis pe termen de durată din cauza restenozei – creșterea exagerată a țesutului intrastent cu revenirea simptomatologiei anginoase. La momentul actual, stenturile acoperite cu substanță citostatică (DES - *drug eluting stent*) sunt preferate în aproape 80% de proceduri, cu scopul evitării acestei complicații. Deși DES-urile au dat rezultate mai bune privitor la restenoza pe termen îndelungat, au apărut preocupări privind tromboza DES-urilor, o complicație care invocă un nou infarct miocardic în teritoriul tratat. Respectiv, și procedura de implantare optimă a stentului a devenit o exigență de valoare majoră [12]. Astfel de parametri, cum ar fi apozitia perfectă la peretele vasului, indicii de expansiune și simetricitate, patologia reziduală a segmentului de referință, poate da o idee cu privire la calitatea generală a intervenției efectuate (fig. 5). Cuantificarea acestor date poate fi importantă în prezicerea rezultatelor de durată după PCI. Un procent relativ mare de imperfecțiuni tehnice, după implantarea stentului, s-a raportat în segmentele de suprapunere a mai multor stenturi, în prezența leziunilor calcificate severe, la aplicarea stenturilor lungi (fig. 6). Acești parametri au fost identificați ca predictorii de tromboză tardivă a stentului DES [12, 13]. Prin folosirea sistematică a OCT, Ozaki a demonstrat, că apozitia incompletă a stentului la peretele vasului este mai frecvent cauzată de imperfecțiunile tehnice în timpul operației, decât de cauze dobândite ca urmare a procesului de remodelare pozitivă a vasului tratat. O evaluare mai detaliată a vasului cu ajutorul acestei tehnici microscopice demască inclusiv leziuni minime, cum ar fi proeminența țesutului intrastent, disecția vasului de către marginile stentului, prezența microtrombilor reziduali. Studii recente au arătat că disecțiile arterelor coronariene cu obstrucționarea fluxului sanguin au fost asociate cu rezultate negative [5].

Evaluarea în timp a răspunsului vascular la implantarea stentului. O evaluare precisă a proceselor de endotelizare cât și a răspunsurilor vasculare la implantarea stentului poate ajuta în stratificarea riscului posibilelor complicații la pacienții tratați prin angioplastie. Livrarea constantă în peretele vasului a inhibitorilor puternici ai ciclului celular prin intermediul DES blochează migrația celulelor musculare netede și proliferarea țesutului, ca răspuns la lezarea vasului în timpul procedurii [14]. Cantitatea și distribuția țesuturilor care acoperă stenturile medicale este în mare parte sub limita de rezoluție a ultrasunetului intracoronarian și a angiografiei. Studiile de patologie umană au observat prezența segmentelor de stent descoperite și cu apozitie incompletă la peretele vascular în cazul pacienților decedați prin tromboză de stent (TS) [15] - o complicație cu o incidență anuală de 0,4-0,6% în prima gene-

rație de DES [30]. Un studiu recent, folosind co-registrarea *ex vivo* între OCT și histologie, a demonstrat o sensibilitate și o specificitate excelentă pentru OCT în detectarea segmentelor de stent cu lipsa de țesut [16] (fig. 7B). Și în cazul studiului efectuat de noi, la acest subiect; s-a confirmat prezența acestui fenomen *in vivo* la pacienții tratați pentru tromboză tardivă a stentului medicat [17]. Deși segmente de stent descoperite și flotante în lumenul vasului au fost raportate și la pacienți asimptomatici după implantarea DES, poziționarea acestui fenomen în segmentele lungi pare să dețină un rol important (fig. 7).

Reacțiile de hipersensibilitate segmentară a vasului.

Deși prezintă o incidență rară, acestea sunt cauza constituirii micro-ambientului trombogen, care se poate complica cu tromboza stentului [18]. Polimerii non-degradabili (purători de substanțe citostatice în stenturile medicate) s-au dovedit a fi implicați în evocarea reacțiilor de hipersensibilitate localizată, cauzând remodelarea pozitivă a vasului, tratat cu stenturi medicate, acoperite cu sirolimus, iar stenturile acoperite cu paclitaxel s-au dovedit a fi declanșatoare a necrozei mediei și a tunicii musculare, fapt care poate duce la dilatare arterială și depunere excesivă de fibrină [14]. Caracteristicile optice ale țesuturilor inflamate din jurul celulelor stentului au un aspect specific, ușor de determinat prin OCT. În cazurile noastre de tromboză tardivă a stenturilor medicate, procentul ridicat de leucocite eozinofile în trombusul aspirat și examinat histologic, a fost asociat cu suprafața neregulată a lumenului vasului, cu formarea cavitațiilor în jurul stentului și cu atenuarea semnalului optic din OCT [17]. Astfel, OCT posedă capacitatea unică de identificare în timp real a hipersensibilității locale și a proceselor de inflamație mediate celular. Totuși, este nevoie de date care provin din studii cu date numeroase de evidență sub acest aspect pentru a valida afirmația de mai sus.

Procesul de neoateroscleroză accelerată. Alte mecanisme în plus la întârzierea endotelizării și toxicității vasculare, pot avea rol etiologic în complicațiile survenite la distanță după tratamentul cu stent. Folosind angioscopia, Higo constată, la 10 luni de la implantarea stentului medicat, o creștere de 35% în neointima cu aspect patologic, observație pentru care a emis ipoteza că dezvoltarea neoaterosclerozei accelerate este parțial cauzată de prezența stentului medicat [19]. Această ipoteză a fost confirmată de studii de patologie umană, care au depistat progresiunea accelerată a plăcii aterosclerotice după implantarea DES [15]. Ateroscleroza accelerată, detectată prin OCT, prezintă un aspect specific, cu segmente de atenuare a semnalului optic din cauza acumulării de lipide, co-localizate cu semnale intense luminoase focale, care la rândul-le sugerează prezența macrofagilor activați și a cristalelor de colesterol.

Concluzii

Tomografia prin coerență optică intracoronariană permite vizualizarea perfectă, în timp real, a micro-ambientului vascular cu o rezoluție unică disponibilă la momentul actual. Detalii anterior inaccesibile vizând arhitectura plăcii aterosclerotice și răspunsul vascular la implantarea stentului pot fi acum ușor observate și cuantificate. Acest fapt permite

înțelegerea în profunzime a procesului de evoluție a patologiei coronariene cu adoptarea metodelor adecvate de tratament. Progresele în tehnologia OCT au permis extinderea ariei de aplicare a acesteia, atât ca instrument de cercetare, cât și ca unealtă importantă de diagnostic și de ghidare a procedurii de implantare percutană a stentului coronarian.

Legendele figurilor

Figura 1. Prezentarea schematică a principiilor de funcționare a OCT. Tehnologia OCT folosește raze infraroșii pentru scanarea peretelui arterei coronare. Pentru acest scop se utilizează fibrele optice cu diametru mic, care sunt introduse în lumenul arterei. Undele laser sunt absorbite și reflectate de către diferite tipuri de țesuturi, iar aceasta permite obținerea unei imagini de mare rezoluție a vasului studiat (10-20μm).

Figura 2. Evaluarea arterei coronariene până și imediat după tratamentul cu angioplastie și stent. Identificarea automată a conturului vascular cu ajutorul algoritmului dedicat, cuantificarea extinderii patologiei aterosclerotice, determinarea diametrelor segmentelor sănătoase și comparația acestora cu segmentele afectate. Reconstrucția longitudinală a vasului (A). Imagini în secțiune transversală a vasului cu identificarea segmentelor sănătoase (B și D) și a celor patologice (C). Aceeași arteră coronariană, după tratamentul cu angioplastie percutană și aplicare de stent în reconstrucția longitudinală (A1), reprezentarea în secțiuni transversale (B1-D1) cu evidența secțiunii cu aria de secțiune transversală minimală (C1).

Figura 3. Plăci aterosclerotice cu morfologie diversă și caracteristici specifice ale semnalului optic în OCT. A – placă fibrotică cu acumulări moderate de lipide și risc minim de ruptură și embolizare distală a materialului în cazul implantării unui stent coronarian. B – placă cu conținut important de material lipidic (TCFA) și risc avansat de embolizare distală a materialului și de complicații periprocedurale în timpul implantării de stent. C – placă cu conținut important de material calcificat, care se extinde pe 270° de circumferință vasculară și care necesită tehnici particulare de angioplastie cu aplicarea aterectomiei rotaționale. D – placă fibrotică disecată, care a cauzat protruziunea materialului rezidual în lumen printre celulele stentului implantat.

Figura 4. Microambianța vasculară evaluată cu ajutorul OCT în timpul Sindromului Coronarian Acut: A - placă cu conținut lipidic important, evidențe de ruptură (asterix) și prezența materialului trombotic (săgeată); B – stenoză severă a arterei coronariene de către o placă calcificată (asterix) și prezența materialului trombotic (săgeată); C – eroziune endotelială (asterix) cu material trombotic pe suprafață; D – disecția tunicii interne a arterei coronariene cu poarta de intrare (asterix) a lumenului fals creat (săgeată), hematocintramural care reduce lumenul vasului; E – hemoragie spontană în tunica medie a vasului (asterix), care reduce lumenul vasului și nu are poartă de intrare.

Figura 5. Exemple de complicații în timpul procedurii, identificate cu ajutorul OCT. (A) – disecția unei plăci de către stent (săgeată); (B) – stentul care nu este bine expansivat și nu este atașat la peretele arterei; (C) – stent care nu

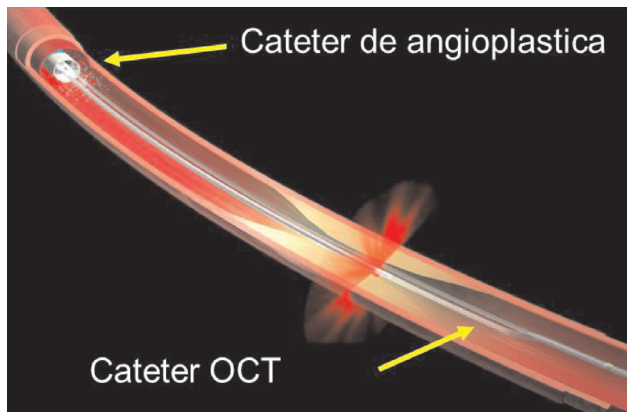


Fig. 1. Prezentarea schematică a modalității de funcționare a OCT.

este bine expansionat din cauza prezenței unei plăci calificate (asterix); (D) – embolizarea materialului de placă în OST-ul unui ram și compromiterea fluxului sanguin (săgeată); (E) - ruptura tunicii medii a arterei coronariene de către un stent supraexpansat (săgeată).

Figura 6. Evaluarea leziunii aterosclerotice la nivelul bifurcației trunchiului comun cu artera descendentă anterioară și circumflexă (leziune complexă la nivelul bifurcației; pre-procedural, imediat după implantarea stentului coronarian și la 9 luni distanță după procedură. A – segmentul arterei coronariene distale, tratat cu stent (A1) și rezultat bun la distanța de 9 luni (A2); B – segmentul coronarian la nivelul bifurcației cu arie de secțiune transversală minimă și stenoză importantă, cu rezultat bun imediat după aplicarea stentului și a metodei de “kissing” – (B1) acest rezultat se menține perfect la distanța de 9 luni (B2); C – segmentul coronarian proximal (C1) – cu rezultat perfect după implantarea stentului și cu menținerea unui bun rezultat la distanță (C2). **Figura 7.**

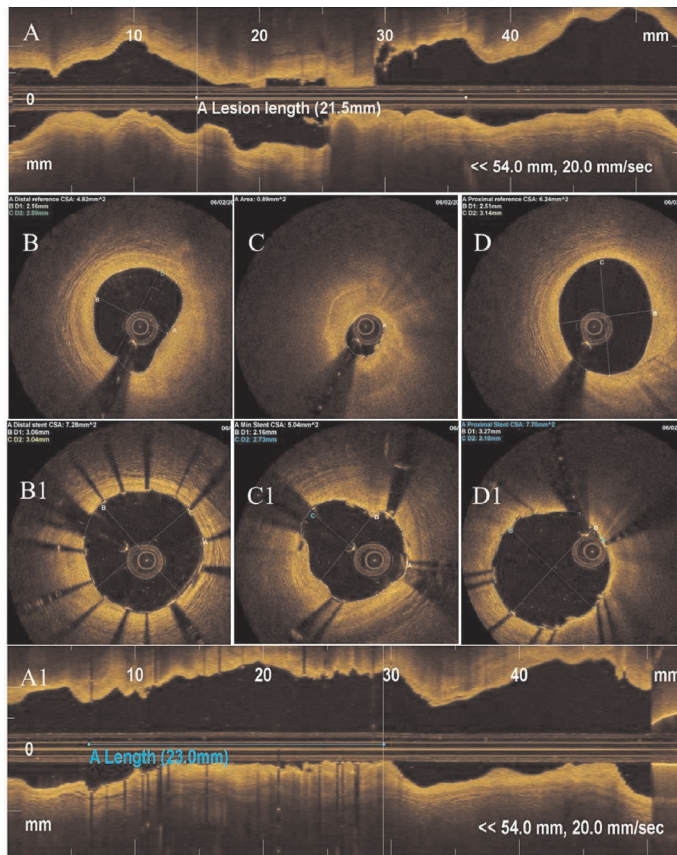


Fig. 2. Evaluarea arterei coronariene până și imediat după tratamentul cu angioplastie și implant de stent.

Diferite scenarii de interacțiune între stent și vasul tratat, identificate la distanță după tratamentul prin angioplastie percutană. A – evidențe de țesut cu caracteristici optice de omogenitate și cu aspect regulat (endotelizare fiziologică a

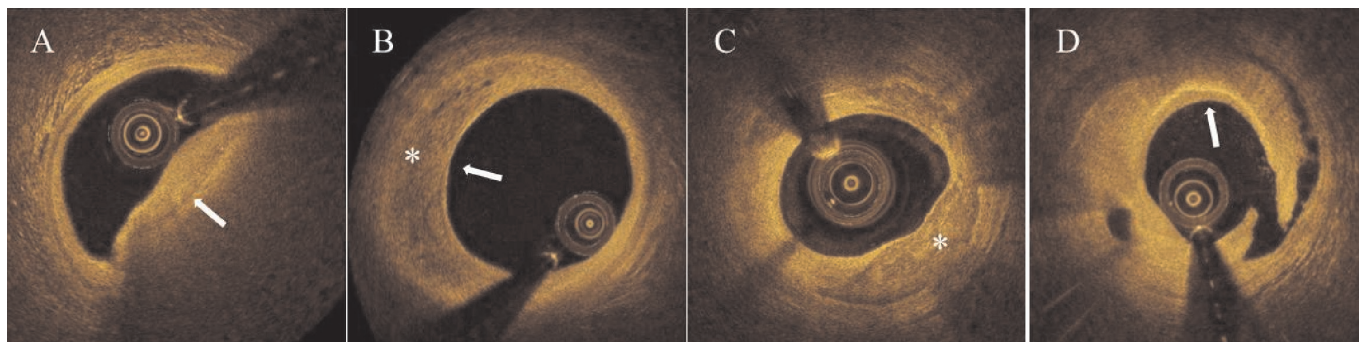


Fig. 3. Plăci aterosclerotice cu morfologie diversă și caracteristici specifice ale semnalului optic în OCT.

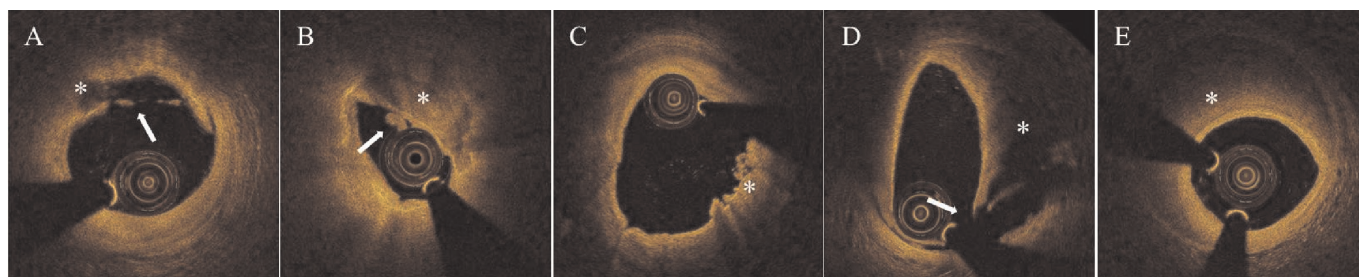


Fig. 4. Microambianța vasculară evaluată cu ajutorul OCT în timpul Sindromului Coronarian Acut.

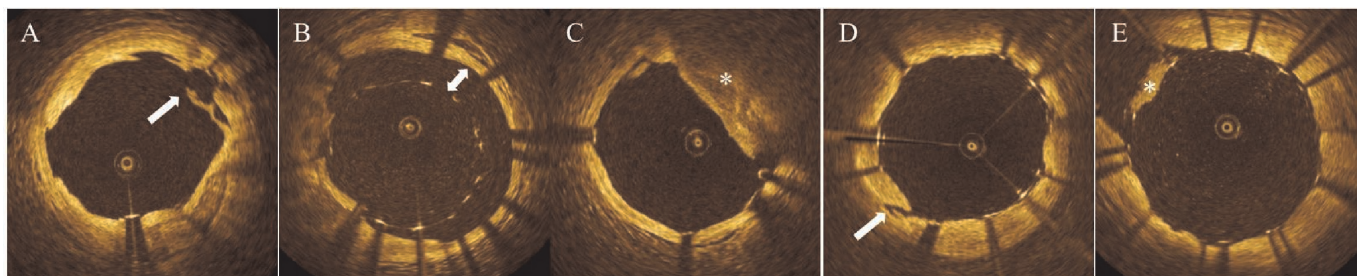


Fig. 5. Exemple de complicații în timpul procedurii, identificate cu ajutorul OCT.

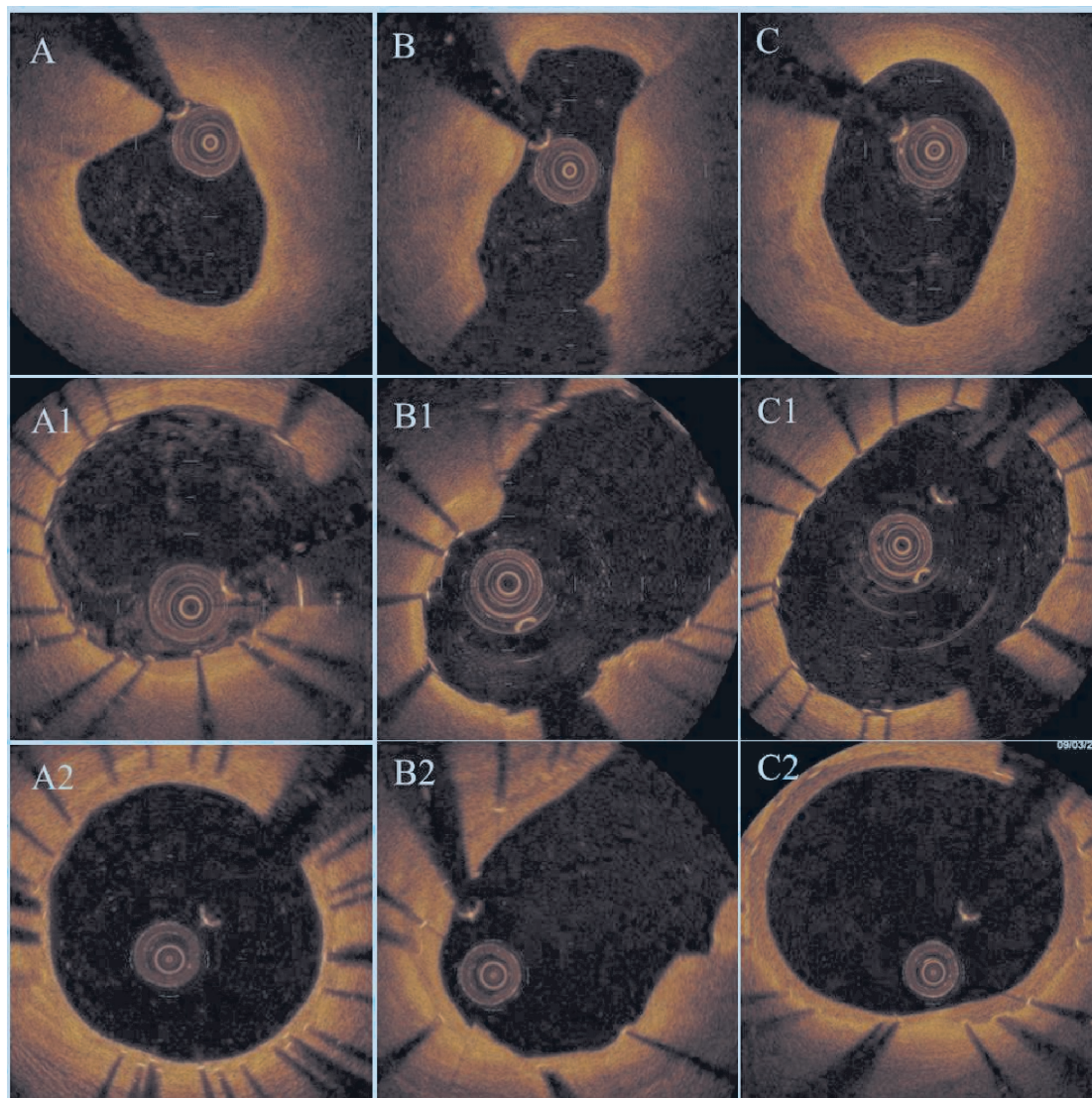


Fig. 6. Evaluarea leziunii aterosclerotice la nivelul bifurcației Trunchiului Comun cu Artera Descendentă Anterioară și Circumflexă (Medina 1,1,1) pre-procedural, imediat după implantarea stentului coronarian și la 9 luni distanță după procedură.

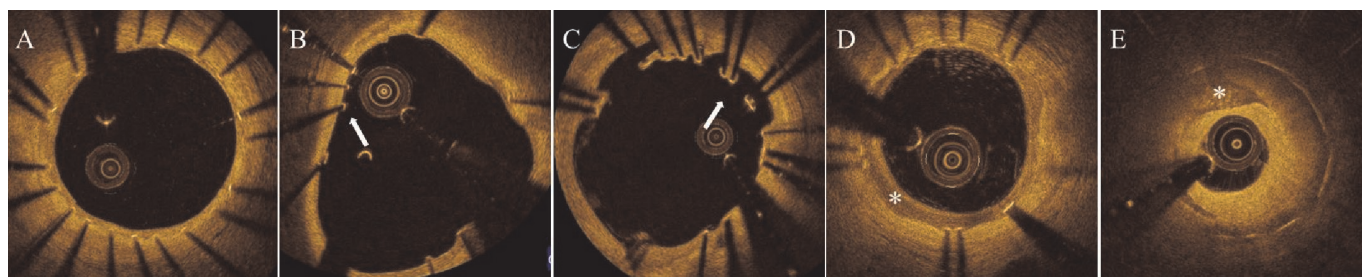


Fig. 7. Diferite scenarii de interacțiune între stent și vasul tratat, identificate la distanță, după tratamentul prin angioplastie percutană.

stentului); B – evidențe de cantitate minimă de țesut care acoperă stentul (orele 8-12) și celule metalice neacoperite (săgeată) prin lipsa endotelizării stentului din cauza efectului citotoxic excesiv al stentului medicat; C – celulele stentului care nu contactează cu peretele vasului (săgeată); D – evidențe de fibrină (ce demonstrează endotelizarea defectuoasă, patologică a stentului), anunțată prin atenuarea semnalului optic; E – proces de restenoză intrastent, cauzat de accelerarea procesului aterosclerotic indus de către stentul medicat (asterix).

References

1. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, et al. Assessment of coronary arterial plaque by optical coherence tomography. *Am J Cardiol.* 2006;97:1172-1175.
2. Murata A, Wallace-Bradley D, Tellez A, et al. Accuracy of optical coherence tomography in the evaluation of neointimal coverage after stent implantation. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3:76-84.
3. Takarada S, Imanishi T, Kubo T, et al. Effect of statin therapy on coronary fibrous-cap thickness in patients with acute coronary syndrome: assessment by optical coherence tomography study. *Atherosclerosis.* 2009;202:491-497.
4. Tanaka A, Imanishi T, Kitabata H, et al. Lipid-rich plaque and myocardial perfusion after successful stenting in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study. *Eur Heart J.* 2009;30:1348-1355.
5. Attizzani GF, Patrício L, Bezerra HG. Optical coherence tomography assessment of calcified plaque modification after rotational atherectomy. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011. doi: 10.1002/ccd.23385
6. Kyono H, Guagliumi G, Sirbu V, et al. Optical coherence tomography (OCT) strut-level analysis of drug-eluting stents (DES) in human coronary bifurcations. *EuroIntervention.* 2010;6:69-77.
7. Kubo T, Imanishi T, Takarada S, et al. Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction: ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:933-939.
8. Kitabata H, Kubo T, Akasaka T. Identification of multiple plaque ruptures by optical coherence tomography in a patient with acute myocardial infarction: a three-vessel study. *Heart.* 2008;94:544.
9. Kubo T, Imanishi T, Takarada S, et al. Implication of plaque color classification for assessing plaque vulnerability: a coronary angiography and optical coherence tomography investigation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008;1:74-80.
10. Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of Drug-Eluting Stents in Humans: Delayed Healing and Late Thrombotic Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:193-202.
11. Prati F, Capodanno D, Pawlowski T, et al. Local delivery versus intracoronary infusion of abciximab in patients with acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3:928-34.
12. Guagliumi G, Sirbu V. Optical coherence tomography: high resolution intravascular imaging to evaluate vascular healing after coronary stenting. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008;72:237-47.
13. Holmes DR Jr, Kereiakes DJ, Garg S, et al. Stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:1357-1365.
14. Ozaki Y, Okumura M, Ismail TF, et al. The fate of incomplete stent apposition with drug-eluting stents: an optical coherence tomography-based natural history study. *Eur Heart J.* 2010;31:1470-1476.
15. Gonzalo N, Serruys PW, Okamura T, et al. Optical coherence tomography assessment of the acute effects of stent implantation on the vessel wall: a systematic quantitative approach. *Heart.* 2009;95:1913-1919.
16. Wessely R, Blaich B, Belaiba RS, et al. Comparative characterization of cellular and molecular anti-restenotic profiles of paclitaxel and sirolimus. Implications for local drug delivery. *Thromb Haemost.* 2007;97:1003-1012.
17. Nakazawa G, Vorpahl M, Finn AV, et al. One step forward and two steps back with drug-eluting-stents: from preventing restenosis to causing late thrombosis and nouveau atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2:625-628.
18. Guagliumi G, Sirbu V, Musumeci G, et al. Examination of the in vivo mechanisms of late drug-eluting stent thrombosis: findings from optical coherence tomography and intravascular ultrasound imaging. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;12-20.
19. Guagliumi G, Costa MA, Sirbu V, et al. Strut coverage and late malapposition with paclitaxel-eluting stents compared with bare metal stents in acute myocardial infarction: optical coherence tomography substudy of the Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) Trial. *Circulation.* 2011;123:274-281.
20. Nakano M, Vorpahl M, Otsuka F, et al. Ex vivo assessment of vascular response to coronary stents by optical frequency domain imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5:71-82.
21. Cook S, Wenaweser P, Togni M, et al. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation.* 2007;115:2426-2434.
22. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus eluting stent: should we be cautious? *Circulation.* 2004;109:701-705.
23. Higo T, Ueda Y, Oyabu J, et al. Atherosclerotic and thrombogenic neointima formed over sirolimus drug-eluting stent: an angiographic study. *J Am Coll Cardiol Img.* 2009;2:616-24.
24. Kume T, Okura H, Kawamoto T, et al. Images in cardiovascular medicine. Fibrin clot visualized by optical coherence tomography. *Circulation.* 2008;118:426-427.
25. Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, et al. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1314-1322.