

Nuove metodiche diagnostiche intracoronariche

Francesco Prati, Fabrizio Imola, Maria Cera

*Emodinamica e Cardiologia Interventistica
Ospedale San Giovanni-Addolorata - Roma*

Riassunto

È nozione comune che l'infarto del miocardio sia spesso causato da restringimenti coronarici di grado lieve e, in alcuni casi, da minime irregolarità parietali non evidenziabili alla coronarografia.

Il cardiologo interventista ha però a disposizione tecniche invasive intravascolari che danno informazioni complementari a quelle offerte dalla coronarografia e che consentono lo studio della placca aterosclerotica e, in modo indiretto dell'infiammazione. L'ecografia intracoronarica (IVUS) offre informazioni abbastanza accurate sulla composizione dell'aterosclerosi. Tuttavia, alcuni dettagli come la definizione dell'area lipidica o lo spessore della capsula fibrosa non sono rilevabili, essendo al di là delle capacità risolutive della tecnica. Anche il rilievo delle placche ulcerate con sovrapposizione trombotica non è agevole. Negli ultimi anni si sono rese disponibili nuove tecniche invasive per lo studio dell'aterosclerosi coronarica, tra cui l'Optical Coherence Tomography (OCT) e l'elastografia.

L'OCT si basa sull'emissione di luce ad infrarossi e consente immagini delle arterie aventi una risoluzione a 30-50 volte superiore a quella dell'IVUS. Recenti studi in vivo hanno dimostrato che la tecnica permette un adeguato studio dei pools lipidici e della capsula fibrosa. Immagini di questo tipo, nel contesto di esami diagnostici e di procedure interventistiche, aiuteranno nella comprensione della genesi delle sindromi coronariche acute e probabilmente consentiranno di individuare segmenti coronarici a rischio di infarto miocardico.

Summary

In recent years new invasive imaging modalities have been developed to define the anatomical characteristics of the unstable and vulnerable coronary lesions. Although IVUS offers qualitative details on plaque composition, in terms of hard and soft components and calcifications, some plaque details such as the definition of lipid pools areas or the thickness of fibrous cap are below the pathological resolution of intravascular ultrasound. Also the pathologic characteristics of disrupted plaques, such as ulcerations and thrombotic apposition on fissured plaque, are not easily visualized by IVUS. In the last years novel techniques of intravascular imaging have been developed to ameliorate the characterization of atherosclerotic plaques. Optical Coherence Tomography (OCT) and elastography are the most promising.

The OCT is a novel technique, based on infrared light emission, that generates images with micro scale resolution. The improvement in the resolution in comparison to IVUS is noteworthy; in fact, longitudinal resolution is increased about 30 times. In recent in-vivo studies it was shown that the technique permits an adequate visualization of superficial lipid pools, delimited by fibrous cap. The use of these techniques, that provide additional information on plaque composition and inflammation, will likely provide new insights into the pathophysiology of acute coronary events.

Parole chiave: Placche coronariche vulnerabili, Ecografia intravascolare

Key words: Vulnerable coronary lesions, Optical Coherence Tomography, Intravascular ultrasound

Introduzione

È nozione comune che l'infarto del miocardio sia spesso causato da restringimenti coronarici di grado lieve e, in alcuni casi, da minime irregolarità parietali non evidenziabili alla coronarografia.

La placca diventa instabile quando, una volta ulcerata o più raramente in seguito a processi erosivi, si complica con una sovrapposizione trombotica,

causando le sindromi coronariche acute. Purtroppo il cardiologo non ha a disposizione una tecnica di "imaging" in grado di svelare in modo non invasivo, quegli aspetti morfologici indicativi di ulcerazione di placca, o meglio in grado di identificare le lesioni instabili. Per lo stesso motivo al momento non esiste una tecnica non invasiva che evidenzii le lesioni coronariche, al momento quiescenti, ma in grado di causare eventi coronarici acuti, in altri termini le

lesioni "vulnerabili". Il cardiologo interventista ha però a disposizione tecniche invasive intravascolari che danno informazioni complementari a quelle offerte dalla coronarografia e che consentono lo studio della placca aterosclerotica e, in modo indiretto dell'infiammazione.

Le tecniche di "imaging"

L'angiografia coronarica

L'angiografia rimane la tecnica "gold standard" nella valutazione della malattia coronarica, anche se con le limitazioni di una metodica "luminale" che non studia la placca aterosclerotica e la parete vasale. La revisione della letteratura e soprattutto l'attenta lettura di studi recenti evidenzia che la maggior parte degli eventi ischemici acuti sono dovuti infatti alla instabilizzazione di lesioni epicardiche emodinamicamente non significative e spesso non rilevabili dall'angiografia.

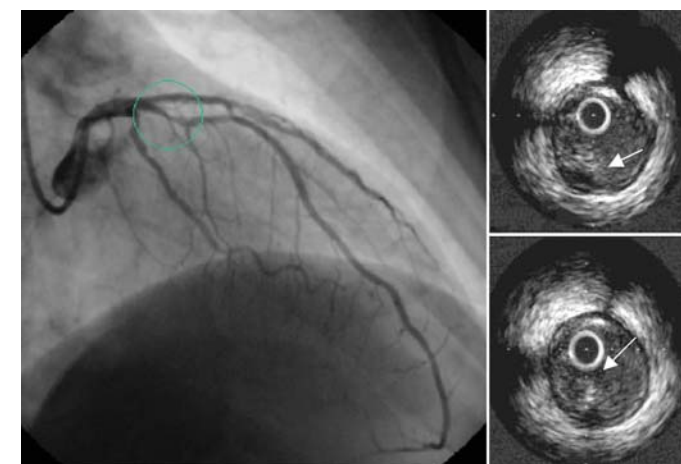


Fig. 1 - L'angiogramma (riquadro a sinistra) mostra una stenosi sub-occlusiva nell'arteria discendente anteriore (circolo). Le immagini IVUS, bidimensionale (riquadro in alto) e tridimensionale (riquadro in basso a destra), rivelano una placca aterosclerotica con grande "core" lipidico e segni di rottura (freccie).

L'ecografia intravascolare (IVUS)

Introdotta circa 10 anni fa, l'ultrasonografia (IVUS) si è imposta come una metodica in grado di fornire delle informazioni relative alla composizione della placca aterosclerotica. La tecnica richiede l'introduzione di sonde intracoronariche ad emissione di ultrasuoni aventi un diametro inferiore ai 6 F ed offre immagini con una risoluzione intorno ai 150 μ . L'IVUS distingue le placche aterosclerotiche in lesioni a composizione prevalentemente lipidica, fibrosa e calcifica¹⁻⁴.

L'IVUS identifica i depositi di calcio con una sensibilità e specificità significativamente superiore all'angiografia. Tuttavia, la presenza del calcio ostacola lo studio delle lesioni coronariche poiché non consente la visualizzazione delle componenti della placca collocate più esternamente. Le componenti lipidiche vengono invece rilevate dall'IVUS con

minore accuratezza, come confermato da studi di validazione istologica condotti con sonde IVUS a 20-30 MHz.

In effetti, l'aspetto ultrasonografico indicativo di "pool" lipidico, una zona ecotrasparente delimitata da tessuto fibroso, si può prestare a differenti interpretazioni e talvolta essere confusa con l'ecotrasparenza (ombra acustica graduale) che si accompagna alla presenza di tessuto fibroso-denso.

L'utilizzo di sonde a 40 MHz ha comunque migliorato la definizione dei "pools" lipidici, come documentato da studi in-vitro e da esperienze in-vivo.

Secondo la nostra esperienza, i "pools" lipidici vengono identificati con sonde a 40 MHz con una sensibilità e specificità rispettivamente del 67% e 94%⁵.

Nonostante la tecnica presenti delle limitazioni nella definizione delle componenti dell'aterosclerosi, si può affermare che l'IVUS rappresenti un passo avanti nello studio delle lesioni a rischio di rottura. Rimane infatti l'unica metodica in grado di caratterizzare la placca aterosclerotica a tutto spessore e di

valutare la parete esterna (avventiziale) dell'arteria. Non va comunque dimenticato che la risoluzione dell'IVUS non permette di identificare i "pools" lipidici con assoluta certezza e non consente di misurare lo spessore della capsula fibrosa o l'area della formazione lipidica, elementi importanti per una corretta identificazione della placca aterosclerotica vulnerabile.

Anche lo studio delle placche aterosclerotiche "instabili" è reso possibile dalla tecnica IVUS (Fig. 1). Non va però dimenticato che l'individuazione ultrasonografica degli elementi anatomici distintivi delle lesioni complicate, come le fissurazioni o più semplicemente le erosioni e la sovrapposizione del trombo, non è agevole. In casi fortunati il trombo appare come una massa a bassa ecoriflettenza che aggetta nel lume vasale ed ha un aspetto ed un'ecodensità non omogenea (talvolta scintillante)⁴.

Nonostante queste limitazioni l'IVUS ha contribuito alla acquisizione di importanti nozioni fisiopatologiche nelle sindromi coronariche acute.

Studi IVUS condotti nell'uomo hanno definito le lesioni responsabili di infarto miocardico. Il rilievo di rottura di placca era un evento più raro rispetto alle stime anatomico-patologiche e presentava marcate variazioni⁶⁻⁹. La rottura di placca era infatti rilevabile nel 15,8% secondo Kotani⁶, nel 37,5% secondo Riouful⁷, nel 55,6% secondo Sano⁸ ed infine nel 66% dei casi nel lavoro di Hong et al.⁹. Tali differenze possono in parte essere giustificate dal diverso periodo di osservazione delle lesioni coronariche con la metodica IVUS, che variava da poche ore a 4 settimane. Tuttavia, a nostro modo di vedere, le disparità riportate dagli studi riflettono soprattutto i limiti della metodica nell'individuare correttamente le placche instabili.

Per confermare i dati emersi da studi istologici e clinici, Riouful et al.⁷ hanno studiato l'incidenza di rottura di placca in sedi diverse dalla lesione culprit. Analizzando i tre rami coronarici principali, hanno osservato la rottura di placca nel 79% dei casi. Più recentemente Hong et al.⁹ hanno confrontato l'incidenza di rottura di placca nelle sindromi coronariche acute e nelle forme stabili di angina.

Secondo gli Autori l'incidenza di rottura di placca si verificava nel 66% delle lesioni culprit nelle sindromi coronariche acute e nel 27% dei pazienti con angina stabile ($p < 0,001$). Nelle sedi non culprit le percentuali erano rispettivamente del 17% e del 5% ($p < 0,008$).

Negli ultimi anni è stata proposta una teoria che vede nel rimodellamento positivo delle lesioni coronariche un elemento che favorisce la rottura delle

placche aterosclerotiche. Il rimodellamento positivo delle coronarie, descritto per la prima volta da Glagov nel 1987¹⁰, consiste nell'espansione segmentaria asimmetrica della parete vascolare in corrispondenza della placca aterosclerotica, con conseguente incremento dell'area vasale rispetto ad un segmento di riferimento (Fig. 2). Meno frequentemente si osserva il comportamento opposto, conosciuto come rimodellamento negativo e caratterizzato dalla riduzione dell'area vasale a livello della placca aterosclerotica^{2, 4, 11}. Più studi hanno infatti evidenziato una correlazione tra la presenza di lesioni responsabili di sindrome coronarica acuta ed il fenomeno del rimodellamento¹²⁻¹⁴.

La correlazione tra il rimodellamento coronarico ed il quadro clinico è indubbiamente di interesse, ma va ricordato che alla dilatazione compensatoria delle coronarie concorrono altre cause. Ad esempio, si è recentemente osservato che il rimodellamento è condizionato in modo importante da fattori meccanici¹⁵. In particolare, le placche aterosclerotiche eccentriche, che in sezione trasversale aggettano verso il miocardio, non presentano il rimodellamento poiché il muscolo miocardico esercita una resistenza alla crescita della placca aterosclerotica. Al contrario, le lesioni localizzate verso il pericardio vanno incontro alla dilatazione compensatoria della parete vasale, non essendovi strutture che impediscono la crescita della placca aterosclerotica.

Questa osservazione e la costante associazione del fenomeno del rimodellamento alla presenza di pools lipidici ben rappresentati riducono, a nostro modo di vedere, l'importanza del rimodellamento nel processo di instabilizzazione delle lesioni aterosclerotiche. Non è da escludere che il rimodellamento, qua-

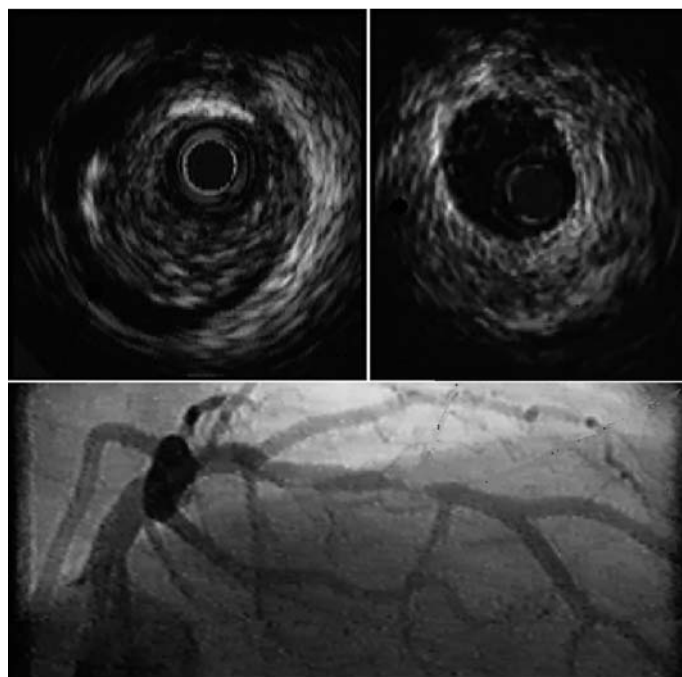


Fig. 2 - Esempio di rimodellamento positivo della parete vasale. L'immagine angiografica (riquadro in basso) rivela una stenosi di grado importante nel tratto medio dell'arteria discendente anteriore. L'immagine ultrasonografica ottenuta a livello della lesione (riquadro in alto a sinistra) evidenzia una placca aterosclerotica che riduce il lume vasale in modo marcato. Si apprezza inoltre una notevole dilatazione dell'area sottesa dall'area avventiziale (frecce) rispetto a quella rilevabile nel segmento di riferimento distale (frecce nel riquadro in alto a destra).

lora la localizzazione della placca lo renda possibile, condizioni la vulnerabilità della placca solo perché associato a formazioni lipidiche molto abbondanti.

L'angioscopia

L'angioscopia permette lo studio dell'endotelio e delle componenti superficiali della placca aterosclerotica ed è in grado di cogliere in modo adeguato le componenti morfologiche che si associano alle sindromi coronariche acute: le ulcerazioni e la presenza di trombo¹⁶.

Siegel et al.¹⁷ hanno dimostrato che la tecnica è in grado di individuare la fissurazione della placca e la presenza di trombosi con una sensibilità rispettivamente del 73% e del 100%. La tecnica è risultata pertanto molto accurata nella definizione delle lesioni instabili. I trombi coronarici vengono classificati all'angioscopia in base al colore. Appaiono bianchi quando sono non occlusivi e sono formati solamente da piastrine e fibrina.

I trombi occludenti sono invece rossi poiché la stasi ematica e la presenza di globuli rossi conferisce un colore rossastro al materiale trombotico. L'angioscopia è anche in grado di studiare la vulnerabilità di placca. Secondo studi angioscopici effettuati in soggetti con recente infarto miocardico, le placche con più alto rischio di rottura appaiono gialle, traslucide e con segni di fissurazione^{16, 18}. Il dato è in linea con osservazioni effettuate in vitro, secondo le quali le placche lipidiche si associano a trombosi "in situ". È verosimile che il colore giallo sia dovuto alla presenza di formazioni lipidiche e che l'aspetto tran-

slucente sia causato dalla presenza di una capsula fibrosa sottile. Un limite importante della metodica è di non studiare le componenti della placca aterosclerotica sottostante l'endotelio e di offrire solamente un'analisi qualitativa, senza effettuare misurazioni quantitative. Un secondo elemento che ne ha frenato l'utilizzo in modo diffuso è la complessità della tecnica che, per visualizzare le lesioni, richie-

de l'occlusione del vaso mediante palloncino e l'infusione di soluzione fisiologica.

Tomografia ottica computerizzata (OCT)

La tomografia ottica computerizzata (OCT) è una nuova tecnica che genera immagini ad alta risoluzione delle lesioni coronariche¹⁹⁻²¹. La metodica si basa sull'utilizzo di un catetere intracoronarico ad invio di un fascio di luce ad infrarossi e sulla riflessione della stessa da parte delle strutture che vengono incontrate. Il miglioramento della risoluzione delle immagini OCT, rispetto a quelle IVUS, è considerevole; la risoluzione longitudinale è infatti pari a 10-15 μ , risultando almeno 30 volte superiore a quella

della ultrasonografia. La tecnica è pertanto in grado di studiare strutture di dimensioni molto contenute, che sono al di là delle capacità risolutive dell'ultrasonografia (Fig. 3). Studi in-vitro di recente pubblicazione^{20, 21}, dimostrano che l'OCT è in grado di identificare le componenti della placca aterosclerotica con altissima sensibilità e specificità. Yabushita et al.¹⁹ hanno confrontato le immagini OCT con la valutazione istologica in 357 segmenti arteriosi autoptici con aterosclerosi. La placche fibrose erano indicate come zone ecogene in modo omogeneo,

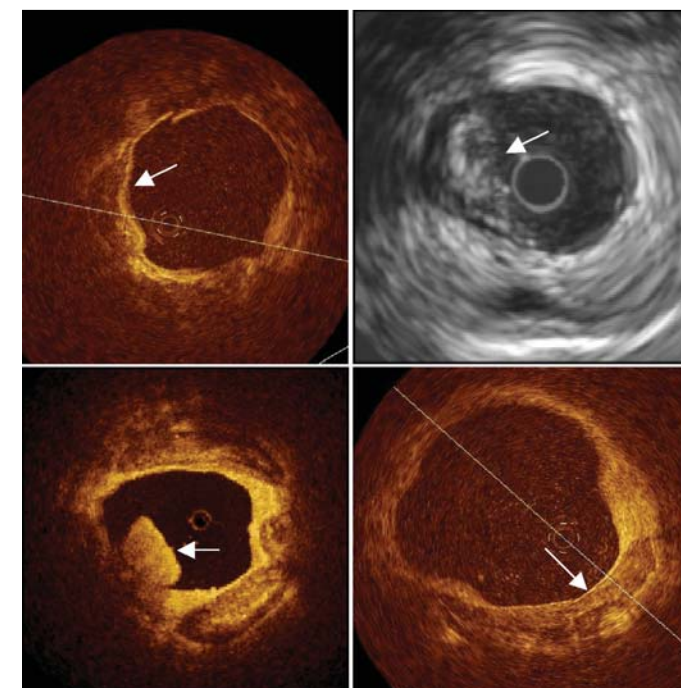


Fig. 3 - Esempi di definizione della placca aterosclerotica mediante IVUS e OCT. Il riquadro in alto a sinistra, ottenuto mediante OCT, mostra una formazione lipidica (freccia). Si può apprezzare l'alta definizione dell'immagine. Il riquadro in alto a destra, ottenuto mediante IVUS, rivela un pool lipidico, anch'esso indicato da una freccia. La definizione delle immagini ottenuta mediante IVUS, non consente tuttavia di effettuare misurazioni relative all'area della formazione lipidica e dello spessore della capsula fibrosa. Il riquadro in basso a sinistra, ottenuto mediante OCT, evidenzia con estrema chiarezza una formazione trombotica intraluminale. Il rilievo IVUS di trombi intracoronarici risulta molto difficoltoso poiché l'ecoriflettenza del trombo è simile a quella delle componenti lipidiche della placca. Il riquadro in basso a destra si riferisce al rilievo OCT di placca calcifica (freccia).

quelle fibrocalcifiche come poco ecogene e ben delineate (bordi netti) ed infine quelle lipidiche come porzioni a debole ecogenicità e meno definite (bordi meno distinti). Le tre componenti della placca venivano individuate con una sensibilità e specificità superiore al 90%. Inoltre la variazione delle misurazioni effettuate dallo stesso operatore e da operatori diversi erano molto contenute (valori kappa rispettivamente dell'0,88 e dello 0,91).

Le osservazioni in-vitro hanno anche dimostrato che l'OCT è in grado di identificare le lesioni aterosclerotiche di aspetto complicato, con piccole ulcerazioni e sovrapposizione trombotica^{20, 21}. La metodica permette pertanto lo studio delle lesioni coronariche instabili.

Secondo la nostra esperienza l'OCT può studiare con precisione le formazioni lipidiche all'interno della placca aterosclerotica e può consentire il calcolo dello spessore della capsula fibrosa e dell'area della formazione lipidica²².

Un'importante limitazione tecnica è la scarsa penetrazione della luce e la conseguente impossibilità di valutare le componenti della placca ad una profondità superiore a 1,5-2,00 mm. Un secondo importante limite è dato dalla elevata riflettanza dei globuli rossi del sangue, che impedisce lo studio delle pareti vasali. Tale problema è difficilmente risolvibile se non mediante l'infusione di una soluzione salina all'interno delle coronarie, al fine di allontanare la porzione corpuscolata del sangue.

La soluzione tecnica utilizzata dalla LightLab prevede l'impiego di un palloncino occludente l'arteria da studiare. L'imagewire OCT viene introdotta nel catetere con palloncino e posizionata distalmente allo stesso. Il catetere con palloncino è provvisto di fori localizzati distalmente che permettono la rimozione del sangue mediante infusione di soluzione fisiologica.

Nonostante l'OCT identifichi le componenti tessutali con elevata accuratezza, la distinzione tra le formazioni lipidiche e calcifiche della placca aterosclerotica non è agevole. La distinzione è resa possibile dall'analisi dei contorni delle due componenti tessutali; in presenza di lipidi i contorni con il tessuto fibroso circostante sono infatti più sfumati. In futuro l'abbinamento della OCT alla spettroscopia²³, metodica che fornisce preziose informazioni sulla composizione chimica delle lesioni coronariche, potrebbe essere uno strumento prezioso per rendere più agevole l'interpretazione della composizione

della placca. La fusione delle due metodiche è resa possibile dal fatto che possano essere veicolate da un'unica fibra ottica.

La termografia

La termografia offre delle informazioni di tipo funzionale ed è pertanto una metodica complementare rispetto a quelle più propriamente morfologiche. La tecnica si basa sull'impiego di sonde intravascolari in grado di rilevare la temperatura della parete arteriosa e della placche aterosclerotiche.

A *Casscells et al.*²⁴ va attribuito il merito di avere validato la tecnica nell'uomo, dimostrando una precisa correlazione tra l'incremento della temperatura nella placca aterosclerotica carotidea e il contenuto di macrofagi, espressione di attività infiammatoria. L'aumento della temperatura nella placca con segni di infiammazione va riferita all'elevato metabolismo e all'alto consumo di glucosio ed ossigeno da parte dei macrofagi. Va sottolineato che gli Autori hanno anche osservato una correlazione inversa tra la temperatura della placca e la densità delle cellule muscolari lisce.

Al gruppo di *Stefanadis*²⁵ va attribuito un ruolo fondamentale nella validazione clinica della metodica. Gli Autori, utilizzando un termistore di 3F con una accuratezza di 0.05° ed una risoluzione spaziale di 500 m, hanno studiato 90 lesioni. Le lesioni responsabili di angina instabile o infarto del miocardio presentavano una temperatura significativamente più alta rispetto a quelle responsabili di angina stabile. Inoltre, l'incremento della temperatura correlava in modo significativo con l'innalzamento della proteina C reattiva, a dimostrazione del nesso tra infiammazione e aumento della temperatura.

Va detto che, pur essendo la termografia una tecnica potenzialmente molto valida, le soluzioni tecnologiche al momento adottate non sembrano discernere le placche instabili in maniera affidabile e riproducibile. Saranno necessari nuovi design e probabilmente ulteriori studi di validazione clinica per rendere la termografia uno strumento prezioso nello studio della placca vulnerabile.

Una volta superate queste limitazioni si dovrebbe considerare la termografia come una metodica complementare a quelle di tipo morfologico, come l'OCT. Ai dettagli anatomici ottenibili mediante l'OCT si potrebbero aggiungere le informazioni fisiopatologiche fornite dalla termografia, che offre una stima indiretta dei processi infiammatori delle

lesioni coronariche. È possibile pertanto che, in futuro, l'uso combinato delle due tecniche possa individuare le lesioni aterosclerotiche vulnerabili.

L'elastografia

L'elastografia è una nuova metodica che offre immagini intravascolari ad alta risoluzione e che permette di studiare le proprietà meccaniche delle placche aterosclerotiche²⁶. La tecnica si basa sulla distinzione delle caratteristiche meccaniche dei componenti della placca utilizzando un normale catetere IVUS. Dopo avere ottenuto immagini IVUS a diverse pressioni intravascolari (es. 80 mmHg e 100 mmHg), si analizza la tensione locale analizzando il segnale di ritorno mediante la radiofrequenza. La tecnica pertanto, sfruttando le differenti proprietà meccaniche delle componenti della placca aterosclerotica, ne permette l'identificazione. Studi di validazione in vitro hanno mostrato un'alta correlazione tra le componenti della placca identificate alla elastografia con i campioni istopatologici. In particolare, nelle sezioni trasversali ultrasonografiche è possibile identificare i quadranti con composizione lipidica con elevata accuratezza e distinguerli dalle componenti fibrose o calcifiche della placca. Le regioni a componente lipidica e con capsula fibrosa sottile appaiono altamente deformabili (high strain) dalle variazioni pressorie.

*Schaar et al.*²⁷ in un recente studio clinico su 55 pazienti, basato sull'impiego della palpografia tridimensionale, hanno valutato il numero di regioni deformabili in pazienti con differente presentazione clinica. I pazienti con angina stabile avevano un numero inferiore di placche deformabili per arteria rispetto ai soggetti con angina instabile ($p < 0,0019$) o ai soggetti con infarto ($p < 0,0001$). Infine i livelli di proteina C reattiva correlavano positivamente con il numero delle placche deformabili ($R = 0,65$; $p < 0,0001$). L'osservazione è in linea con i dati emersi da studi IVUS ed autoptici e rivela la presenza di più lesioni vulnerabili nell'albero coronarico, sottolineando l'associazione tra la presenza di lesioni vulnerabili e lo stimolo infiammatorio.

Bibliografia

1. Nissen SE, Gurley JC, Grines CL, et al. Intravascular ultrasound assessment of lumen size and wall morphology in normal subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation* 1991;84:1087-1099
2. Gussenhoven EJ, Essed CE, Lancee CT, et al. Arterial wall characteristic

La virtual histology

La "virtual histology" si basa sull'analisi spettrale del segnale ultrasonografico riflesso dalla placca aterosclerotica. Applicando una combinazione di parametri spettrali si è sviluppato uno schema classificativo per analizzare il segnale ultrasonografico di radiofrequenza. Le informazioni vengono quindi impiegate per generare mappe tissutali. Infine, una codifica mediante colore permette di individuare le differenti componenti della placca aterosclerotica. In uno studio di validazione istologica della metodica²⁸ effettuato su 51 pazienti la virtual histology è stata in grado di rilevare le componenti fibrotica, fibrolipidica e calcifica con un'accuratezza rispettivamente del 79,7%, 81,2% e 92,8%. Inoltre, il rilievo di formazioni necrotiche con depositi microcalcifici, spesso apprezzabili nelle lesioni aterosclerotiche responsabili di infarto miocardico, veniva effettuato dalla metodica con un'alta accuratezza (85,5%).

Analogamente alla palpografia la tecnica si basa unicamente sull'impiego dell'IVUS e pertanto richiede solo l'utilizzo di un catetere che, senza dovere rimuovere il sangue consente lo studio a tutto spessore della placca aterosclerotica in uno o più rami coronarici. L'uso di un sistema pull-back del trasduttore consente inoltre una stima volumetrica del ramo coronarico studiato. Questi vantaggi di tipo tecnico rendono la virtual histology e la palpografia due tecniche facilmente applicabili nella pratica clinica.

La spettroscopia

La spettroscopia nel vicino infrarosso consente di analizzare la composizione chimica della placca aterosclerotica. Analogamente all'OCT la tecnica prevede l'utilizzo di fibre ottiche. Studi recenti effettuati in vitro hanno dimostrato che la tecnica è in grado di identificare la componente lipidica e fibrosa della placca aterosclerotica con alta sensibilità e specificità²³. Le informazioni ottenibili con questa tecnica, affiancate a quelle morfologiche fornite dall'OCT, migliorerebbero ulteriormente la definizione e l'analisi delle placche aterosclerotiche.

determined by intravascular ultrasound imaging. An in vitro study. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:947-952

3. Prati F, Labellarte A, Mallus MT et al. Ecografia intracoronarica. In: Trattato di Cardiologia dell'ANMCO, Excerpta Medica Ed. 2000; vol. 1, pag. 601-618
4. Di Mario C, Gorge G, Peters R, et al. on behalf of the study group on

- intracoronary imaging of the working group of coronary circulation of the European Society of Cardiology. Clinical application and image interpretation in intracoronary ultrasound. *Eur Heart J* 1998;19:207-229.
5. Prati F, Arbustini E, Labellarte A, Boccanelli A. Correlation between high frequency intravascular ultrasound and histomorphology in human coronary arteries. *Heart* 2001;85:567-570
 6. Kotani J, Mintz GS, Rai PB, et al. Intravascular ultrasound assessment of angiographic filling defects in native coronary arteries: do they always contain thrombi? *JACC* 2004;44:2087-2089
 7. Rioufol G, Finet G, Ginon I, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome. A three vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002;106:804-808
 8. Sano T, Tanaka A, Namba M et al. C-reactive protein an lesion morphology in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;108:282-285
 9. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, et al. Comparison of coronary plaque rupture between stable angina and acute myocardial infarction: a three-vessel intravascular ultrasound study in 235 patients. *Circulation* 2004;110:928-933
 10. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Koletis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316:1371-1375
 11. Prati F, Mallus MT, Parma A, Liroy E, Pagano A, Boccanelli A. Incidence of compensatory enlargement and paradoxical shrinkage of coronary arteries in presence of atherosclerotic lesions: an intracoronary ultrasound study based on multiple cross-section analysis per artery. *G Ital Cardiol* 1998;28:1063-1071
 12. Smits PC, Pasterkamp G, Quarles van Ufford MA, et al. Coronary artery disease: arterial remodelling and clinical presentation. *Heart* 1999;82:461-464
 13. von Biergelen C, Klinkhart W, Mintz GS, et al. Mechanical and structural characteristics of vulnerable plaques: analysis by coronary angiography and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:934-940
 14. Varnava AM, Mills PG, Davies MJ. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. *Circulation* 2002;105:939-943
 15. Prati F, Arbustini E, Labellarte A, et al. Eccentric atherosclerotic plaques with positive remodeling have a pericardial distribution: a permissive role of epicardial fat? A three dimensional intravascular ultrasound study of left anterior descending artery lesions. *Eur Heart J* 2003;24:329-336
 16. Guagliumi G. Angioscopia coronarica. in: *Trattato di Cardiologia dell'ANMCO*. Excerpta Medica eds. 2000; vol 1, pag 587-599
 17. Siegel RJ, Ariani M, Fishbein MC, et al. Histopathologic validation of angioscopy and intravascular ultrasound. *Circulation* 1991;84:109-117
 18. Mizuno K, Miyamoto A, Satomura K, et al. Angioscopic coronary macro-morphology in patients with acute coronary disorders. *Lancet* 1991;337:809-812
 19. Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation* 2002;106:1640-1645
 20. Jang I, Bouma B, Kang D, et al. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using Optical Coherence Tomography: comparison with intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:604-649
 21. Brezinski M, Saunders K, Jesser C, et al. Index matching to improve optical coherence tomography imaging through blood. *Circulation* 2001;103:1999-2003
 22. Prati F, Arbustini E, Kwiatkowski P, et al. Does optical coherence tomography provides accurate measurements of atherosclerotic plaque components ? (abs P614). *Eur Heart J* 2004;25:99
 23. Wang J, Geng YJ, Guo B, Klima T, et al. Near-infrared spectroscopic characterization of human advanced atherosclerotic plaques. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1305-1315
 24. Casscells W, Hathorn B, David M, et al. Thermal detection of cellular infiltrates in living atherosclerotic plaques: possible implications for plaque rupture and thrombosis. *Lancet* 1996;347:1447-1449
 25. Stefanadis C, Toutouzas K, Tsiamis E, et al. Increased local temperature in human coronary atherosclerotic plaques: an independent predictor of clinical outcome in patients undergoing a percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1277- 1283
 26. de Korte C, Sierevogel MJ, Mastik F, et al. Identification of atherosclerotic plaque components with intravascular ultrasound elastography in vivo: a Yucatan pig study. *Circulation* 2002;105:1627-1630
 27. Schaar JA, Regar E, Mastik F, et al. Incidence of high-strain patterns in human coronary arteries: assessment with three-dimensional intravascular palpography and correlation with clinical presentation. *Circulation* 2004;109:2716-2719
 28. Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, et al. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation* 2002;106:2200-2206