

## НОВИ МЕТОДИ ЗА ИЗОБРАЗЯВАНЕ НА КОРОНАРНИТЕ АРТЕРИИ

Ота Хлиномаз<sup>1,2</sup>, Ладислав Грох<sup>1,2</sup>,  
Ян Ситар<sup>1,2</sup>, Михал Резек<sup>1,2</sup>, Иржи Семенка<sup>1,2</sup>,  
Мартин Новак<sup>1,2</sup>, Николай Пенков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Катедра по кардиоангиология, МКЧК, УМБАЛ  
„Св. Ана“, Бърно, Чехия, <sup>2</sup>СБАЛК Варна,  
Български кардиологичен институт, България

### РЕЗЮМЕ

Коронарната ангиография е все още най-широко използваният метод за оценка на лумена на коронарните артерии и за диагностика и лечение на исхемична болест на сърцето. Новите методи за изобразяване на коронарните артерии играят все по-голяма роля в интервенционалната кардиология. Вътресъдовият ултразвук (IVUS) е най-старата технология. Поради високото тъканно проникване, IVUS е много важен за изобразяване на основната лява коронарна артерия на венозните графтове. IVUS се използва в много клинични проучвания и клиничният опит с него е огромен. Оптичната кохерентна томография (OCT) е нов, много бързо развиващ се метод в интервенционалната кардиология. Тя има десет пъти по-висока аксиална резолюция спрямо IVUS и дава възможност да се оценят вътрешните структури на коронарната артериална стена, да се оценят характеристиките на атеросклеротичните плаки, качеството на имплантация на стент и неговото здравяване. OCT помага да се намери „виновната“ (culprit) лезия на острия коронарен синдром в някои случаи, да се диагностицира причината за тромбоза на стента, да се оцени стент апозицията, което има пряка връзка с прогнозата. Ние използваме OCT за извършване на сложни перкутанни коронарни интервенции и след трансплантация на сърце – за диагностиране на съдовите графтове. Убедени сме, че OCT е важна за оценката на нестабилността на плаката и за прогнозата на пациента. Близката инфрачервена спектроскопия (NIRS), комбинирана с OCT, може да разграничи фиброзните плаки от тези с липидна сърцевина. Индексът на натрупване на липидната сърцевина (LCBI) е свързан с риска от перипроцедурен инфаркт на миокарда и с прогнозирането. Това е единствения метод, който може да открие достатъчно точно количеството липиди в коронарната стена.

## NEW IMAGING METHODS OF CORO- NARY ARTERIES

Ota Hlinomaz<sup>1,2</sup>, Ladislav Groch<sup>1,2</sup>, Jan Sitar<sup>1,2</sup>,  
Michal Rezek<sup>1,2</sup>, Jiří Seménka<sup>1,2</sup>, Martin Novák<sup>1,2</sup>,  
Nikolay Penkov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardioangiology, ICRC, St. Anne  
University Hospital, Brno, Czech Republic, <sup>2</sup>SBALK  
Varna, Bulgarian Cardiac Institute, Bulgaria

### ABSTRACT

Coronary angiography is still the most widely used method for assessment of lumen of coronary arteries and for diagnostics and treatment of coronary artery disease. New imaging modalities of coronary arteries play increasing role in interventional cardiology. Intravascular ultrasound (IVUS) is the oldest technology. Due to high tissue penetration it is very important for imaging of left main coronary artery and saphenous vein grafts. IVUS was used in many clinical trials and clinical experience with it is huge. Optical coherence tomography (OCT) is a new, very fast developing method. It has ten times higher axial resolution than IVUS. It gives us the opportunity to assess the inner structures of coronary artery wall, to evaluate the characteristics of atherosclerotic plaques, quality of stent implantation and its healing. It helps us to find the culprit lesion of acute coronary syndrome in some cases, to diagnose the cause of stent thrombosis, to evaluate stent apposition which has a direct relation to prognosis. We use it for performing of complex percutaneous coronary interventions and after heart transplantation to diagnose the vascular graft disease. We strongly believe that OCT is important for assessment of plaque instability and patient's prognosis. Near infrared spectroscopy combined with IVUS can distinguish fibrous from lipid core plaques. Lipid core burden index is in relation to a risk of periprocedural myocardial infarction and to prognosis. It is the only method which can sufficiently detect the amount of lipids in coronary wall.

**Keywords:** Optical coherence tomography, near infrared spectroscopy, intravascular ultrasound, atherosclerotic plaque

### INTRODUCTION

Coronary angiography is still the most widely used method for assessment of lumen of coronary arteries and for diagnostics and treatment of coronary artery disease. New imaging modalities of coronary

**Ключови думи:** OCT, близка инфрачервена спектроскопия (NIRS), вътресъдов ултразвук (IVUS), атеросклеротична плака

## ВЪВЕДЕНИЕ

Коронарната ангиография е все още най-широко използваният метод за оценка на лумена на коронарните артерии и за диагностика и лечение на исхемична болест на сърцето. Новите методи за изобразяване на коронарните артерии играят все по-голяма роля в интервенционалната кардиология. Вътресъдовият ултразвук (IVUS) е най-старата технология. Поради високото тъканно проникване, IVUS е много важен за изобразяване на основната лява коронарна артерия и вена сафена графтовете. IVUS се използва в много клинични проучвания и клиничния опит с него е огромен. Оптичната кохерентна томография (OCT) и близката инфрачервен спектrometer са нови визуализиращи методи на коронарните артерии. Понастоящем при много пациенти с исхемична болест на сърцето се прилага OCT.

## ОПТИЧНА КОХЕРЕНТНА ТОМОГРАФИЯ

Оптичната кохерентна томография (OCT) е нов, много бързо развиващ се метод за оценка на вътрешния лумен и стената на коронарните артерии. Неговият принцип е подобен на интракоронарния ултразвук, който използва звукови отражения. OCT използва източник на светлина с дължина на вълната 1300 нанометра, която е близка до инфрачервената светлина. Светлината, излъчвана от катетъра се отразява от микроструктури в биологичните тъкани и се връща към детектора, който анализира промяната в дължината на вълната на светлината. Най-новите OCT устройства използват лазерен източник; говорим за така нареченото оптично честотно домейн изобразяване (OFDI). Първите OCT системи се появиха в началото на 90-те години на миналия век и бяха приети тяхното използване за изображения на ретината и кръвоносните съдове (1). Преди около десет години, първото поколение OCT се използваше само в някои центрове при ограничени индикации и само за изследователски цели. Необходимостта от временно запушване на коронарната артерия от балон, фиксиран към проксималната част на OCT катетъра беше ограничението на метода. Тъй като кръвните елементи влошават значително качеството на изображението, дисталният лумен на коронарната артерия трябваше да се промие с физиологичен разтвор и по този начин

arteries play an increasing role in interventional cardiology. Intracoronary ultrasound (IVUS) is the oldest technology. Due to high tissue penetration it is very important for imaging of left main coronary artery and saphenous vein grafts. IVUS was used in many clinical trials and clinical experience with it is huge. Optical coherence tomography (OCT) and near infrared spectroscopy (NIRS) are novel imaging modalities of coronary arteries. Especially OCT has a widespread use in many patients with coronary artery disease now.

## OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY

Optical coherence tomography (OCT) is a new, very fast evolving method in the evaluation of the internal lumen and the wall of coronary arteries. Its principle is similar to intracoronary ultrasound, which uses sound reflections. OCT uses a light source of a wavelength 1300 nm, which is near infrared light. Light emitted from the catheter is reflected by the microstructures in biological tissues and returns to the detector, which analyzes the changed wavelength of the light. Laser source is used by last OCT devices, we're talking about the so-called optical frequency domain imaging (OFDI). First OCT systems emerged in the early 90s of the last century and their use in imaging of the retina and blood vessels was assumed(1). About ten years ago the first generation OCT was utilized only in some centers in restricted indications and just for research purposes. The need for temporary occlusion of the coronary artery by a balloon fixed to the proximal part of the OCT catheter was its limitation. As blood elements worsen the quality of imaging significantly, the distal lumen of the coronary artery had to be flushed with saline and thereby the presence of red blood cells between the catheter and the vessel wall at the time of recording was minimized. These were so called occlusive systems. Launching of nonocclusive systems several years ago was a real revolution in the market. There are two companies producing the second generation OCT. The first is St. Jude Medical, Inc. with C7XR OCT catheter, the second is Terumo with similar system. Monorail OCT catheters are very user friendly and allow us to get a very good record in few seconds. They are very flexible and can be introduced into relatively tortuous parts of coronary arteries. Axial resolution of OCT, which depends on the width and wavelength of the light beam is 12 - 15  $\mu\text{m}$ , which is a clear advantage in comparison with intravascular ultrasound (IVUS). Lateral resolution influenced primarily by the optical system of the catheter is about 25  $\mu\text{m}$ . High resolution

наличието на червени кръвни клетки между катетъра и съдовата стена по време на запис се е свеждало до минимум. Това бяха така наречените оклузивни системи. Лансирането на неоклузивни системи преди няколко години беше истинска революция на пазара. Има две фирми, които произвеждат второ поколение OCT. Първата е St. Jude Medical, Inc. с C7XR OCT катетър, втората е Terumo с подобна система. OCT катетрите Monorail са много удобни за потребителя и позволяват да получим много добри записи за няколко секунди. Те са много гъвкави и могат да бъдат въведени в относително извити части на коронарните артерии. Аксиалната резолюция на OCT, която зависи от ширината и дължината на вълната на светлинния лъч, е 12-15  $\mu\text{m}$ , което е явно предимство пред вътресъдовия ултразвук (IVUS). Латералната резолюция, влияеща се главно от оптичната система на катетъра, е около 25  $\mu\text{m}$ . Високата резолюция, за съжаление, е за сметка на дълбочината на навлизане (тъканно проникване), която е по-малка, отколкото при IVUS. Причината е намаляването на интензитета на светлинния лъч при проникване в тъканите, затова добрата елиминация на кръв в катетъра по време на запис е абсолютно необходима (2,3). Сравнението показва, че OCT е по-чувствителен метод за изобразяване на вътрешните слоеве на коронарните артерии и на имплантирани коронарни стентове, но не е подходящ за изследване на далечни структури на коронарната стена, например за оценка на ремоделирането на коронарната артерия. Затова устройствата и катетри, които комбинират двата метода или даже предоставящи данни за функционалната значимост на изследваните стенози (резерв на фракционния поток - FFR) са в процес на разработване. Трябва да се отбележи обаче, че по-голямата част от проучванията оценяващи

is unfortunately at the expense of depth entry (tissue penetration), which is smaller than with IVUS. It is caused by reduction of intensity of the light beam as it penetrates the tissues, thus good elimination of blood in the catheter during recording is absolutely necessary(2,3).

The comparison shows that OCT is a more sensitive method for imaging of inner layers of coronary arteries and of implanted coronary stents but is not suitable for examination of distant structures of coronary wall e.g. for evaluation of coronary artery remodeling. Therefore devices and catheters that combine both methods or even providing data about functional significance of studied stenoses (fractional flow reserve - FFR) are in development. It should be however noted, that the vast majority of trials evaluating coronary arteries or results of PCI with stent implantation was performed with IVUS, which is therefore in many centers still used as an assistant device during PCI. OCT criteria for optimal stent expansion or prognostic indicators have not yet been determined. OCT has certainly the future, but it must be validated in routine clinical practice.

OCT helps to assess the cause and extent of coronary artery disease, which is important not only for clinical practice but also for many research projects evaluating the process of atherosclerosis and its medical treatment. OCT can be an integral part of complex PCI procedures with stent implantation. Like any surgical intervention coronary stent implantation has its drawbacks and risks. Stent thrombosis belongs among them. Early and late stent thromboses are distinguished. Early stent thrombosis occurs within 7 days after implantation and is caused mostly by insufficient expansion of the stent. We talk about stent malapposition. Status of coronary artery before stent implantation (e.g. presence of thrombus or severe calcifications), quality of antithrombotic

Table 1. Comparison of OCT and IVUS devices(4).

	OCT (C7XR)	IVUS
Wavelength	1,3 $\mu\text{m}$	20 – 45 MHz
Axial resolution	12-15 $\mu\text{m}$	100-200 $\mu\text{m}$
Lateral resolution	20-40 $\mu\text{m}$	200-300 $\mu\text{m}$
Frame/s (frame rate)	100	30
Pullback speed	20 mm/s	0,5-1,0 mm/s
Max. scan diameter	9,7 mm	15 mm
Tissue penetration	1,0-2,5 mm	10 mm

коронарните артерии или резултатите от PCI с имплантиране на стент са извършени с IVUS, което е причината в много центрове все още IVUS да се използва като асистиращо устройство по време на PCI. OCT критериите за оптимална експанзия на стент или прогностичните показатели все още не са определени. OCT със сигурност има бъдеще, но тя трябва да бъде валидирана в рутинната клинична практика.

OCT помага да се оцени причината и степента на заболяване на коронарната артерия, което е важно не само за клиничната практика, но също така и за много изследователски проекти, оценяващи процеса на атеросклероза и нейното лечение. OCT може да бъде неразделна част от сложни PCI процедури с имплантиране на стент. Като всяка хирургична намеса, коронарната стент имплантация има своите недостатъци и рискове. Стент тромбозата е един от тях. Различаваме ранна и късна стент тромбози. Ранната стент тромбоза възниква в рамките на 7 дни след имплантиране и се дължи най-вече на недостатъчна експанзия на стента. Говорим за малапозиция на стента. Статусът на коронарната артерия преди имплантацията на стент (например наличие на тромб или тежки калцификати), качеството на антитромботична терапия или локалната реакция на съда към имплантирания стент имат също съществена роля. Късната стент тромбоза (> 7 дни след процедурата) се причинява от недостатъчно заздравяване на стента в стената на съда. Стент тромбозата, по което и време да се случи, винаги е много сериозно състояние и е животозастрашаващо за пациента. Смъртността на пациенти със стент тромбоза е много висока – около 50%. Намаляването на случаите на тромбоза на стента трябва да бъде нашата цел. Трябва да се определят показателите на риска за тромбоза на стента, използвайки най-чувствителния метод – OCT, която ни позволява да се определят най-уязвимите пациенти. OCT може да се използва за определяне на подходяща дължина на стента. Тя позволява да се измери диаметъра на коронарната артерия на място, където тя е все още здрава, което помага да се избере най-подходящия размер на стента. OCT, извършена веднага след имплантиране на стент, е много полезна за визуализация на връзката между стента и стената на съда, за да се определи степента на потенциално неадекватна стент апозиция и по този начин предоставя на интервенционалния кардиолог допълнителна

therapy or a local reaction of the vessel to the implanted stent play also an eminent role. Late stent thrombosis (> 7 days after the procedure) is caused by insufficient healing of the stent into the vessel wall. Stent thrombosis, anytime it occurs, is always a very serious condition and life-threatening for the patient. Mortality of patients with stent thrombosis is very high about 50%. Reduction of occurrence of stent thrombosis must be our goal. We have to define the risk indicators of stent thrombosis using the most sensitive method - optical coherence tomography, which allows us to identify the most vulnerable patients. OCT can be used to determine the appropriate length of the stent. It allows us to measure the diameter of coronary artery in a place where it is still healthy, which helps us to choose the appropriate size of the stent. OCT performed immediately after stent implantation is very useful for visualization of the relationship of the stent to the vessel wall, to determine the extent of potential inadequate stent apposition and thus provide the interventional cardiologist additional information for decision about stent postdilatation. OCT performed several weeks or months after stent implantation tells us about the ongoing healing process, about the coverage of the stent by tissue, which may be related to the prognosis of the patient. This is particularly important in the evaluation of drug eluting stents (DES), which on one side considerably reduce the incidence of restenosis, on the other side there are frequent reports of their late thrombosis. It is assumed that the coverage of the stent by small amount of tissue (stent coverage) after several months, has a favorable prognostic impact.

### **Our experience**

The authors examined by OCT 124 patients from January 2010 till December 2013. 76 of them (61%) had a diagnosis of chronic ischemic heart disease, 38 (31%) acute myocardial infarction without ST segment elevation or unstable angina pectoris and 10 (8%) ST segment elevation myocardial infarction. The indications for OCT were: to evaluate the stent apposition and stent healing, stent thrombosis, complex PCI procedures, to define the culprit lesion in patients with acute coronary syndrome, after heart transplantation. Totally we have checked 151 stents, 36 (24 %) were drug eluting stents (DES), 57 (38%) were stents with rapid endothelization and 58 (38%) were bare metal stents (BMS).

информация за решение при стент постдилатация. OCT, извършена няколко седмици или месеци след имплантиране на стент, ни показва текущия оздравителен процес и покриването на стента с тъкан, което може да бъде свързано с прогнозата на пациента. Това е особено важно при оценката на медикамент-излъчващи стентове (DES), което от една страна значително намалява случаите на рестеноза, а от друга страна има чести сведения за тяхната късна тромбоза. Предполага се, че покриването на стента от малко количество тъкан (stent coverage) след няколко месеца има благоприятно прогностично влияние.

### **Нашият опит**

Авторите изследваха с OCT 124 пациента, от януари 2010 до декември 2013 г. 76 от тях (61%) са имали диагноза хронична исхемична болест на сърцето, 38 (31%) остър миокарден инфаркт без ST-елевация или нестабилна ангина пекторис и 10 (8 %) инфаркт на миокарда със ST елевация. Индикациите за OCT бяха: да се направи оценка на стент апозицията и стент заздравяването, тромбоза на стента, комплексни PCI процедури, да се определи „виновната“ (culprit) лезия при пациенти с остър коронарен синдром, след сърдечна трансплантация. Проверихме общо 151 стентове, 36 (24%) бяха медикамент-излъчващи стентове (DES), 57 (38%) – стентове с бърза ендотелизация и 58 (38%) бяха обикновени метални стентове (BMS).

Клиничните проучвания, оценяващи имплантирането на стент и стент заздравяването могат да бъдат разделени в две групи:

#### *1. Проучвания, оценяващи непосредствения статус на имплантирания стент.*

Изследвания с IVUS показват, че стент малапозицията е относително рядка и се среща в приблизително 7% от имплантираните стент подпори (5). Не са открити отрицателни ефекти на стент малапозиция за прогнозата на пациенти при IVUS изследванията. OCT е много по-точна, отколкото IVUS в оценката на взаимодействието между стента и стената на съда. Това е причината, поради която OCT по-често диагностицира малапозиция на стента – до 10% (6). Рисковите фактори са припокриващи се стентове, дължина на стента, комплексни лезии, дизайн на стента и остро свиване (recoil) на стента. Клиничните последици на малапозиция на стент, диагностицирана с OCT, не са известни. OCT може също така да опише добре и възможно увреждане на съдовата стена от имплантирания стент, което

Clinical trials evaluating stent implantation and stent healing can be divided into two groups:

#### *1. Trials evaluating the immediate status of stent implantation.*

Studies with IVUS have shown that stent malapposition is relatively rare and occurs in approximately 7% of the implanted stent struts(5). Negative effect of stent malapposition on patients' prognosis was not found in IVUS trials. OCT is much more accurate than IVUS in assessment of interactions between the stent and the vessel wall. This is the reason why OCT diagnoses stent struts malapposition more often, up to 10%(6). The risk factors are overlapping stents, stent length, complex lesions, strut thickness, stent design and acute stent recoil. Clinical consequences of stent malapposition diagnosed by OCT are not known. OCT can describe well also the possible damage of vascular wall by implanted stent which is represented mainly by dissection at the edges of the stent. Protrusion of atherosclerotic plaque or thrombus through stent struts are observed quite often. Prognostic significance of these findings is unclear(7-9).

#### *2. Trials evaluating stent healing and stent coverage.*

There are many clinical papers that deal with stent healing and their number grows rapidly. Unfortunately prognostic data are missing. We do not know what percentage of uncovered stent struts counts for a real risk of stent thrombosis. We know from pathological study done by Finn AV et al., that patients have 9 times higher risk of late stent thrombosis if the presence of uncovered stent struts exceeds 30%(14). Other studies compared stent healing among different types of stents at the same time after implantation(15-19). The others studied stent healing of the same stent at different time intervals after implantation(20). Kubo T. et al. found that healing of drug eluting stents in patients with unstable angina pectoris is delayed in comparison with those who are stable (21). Blinded evaluation which means that the evaluator does not know the type of stent or clinical situation is very important from a methodological perspective. Independent core laboratories should be used for these measurements. "Uncovered" stent strut is defined as the absence of tissue on the stent strut. It should be noted that the resolution of OCT is  $\geq 15\mu\text{m}$ , so the presence of a single layer of endothelial cells on the stent strut may not be seen. On the other hand, the presence of tissue on the strut does not necessary mean the presence of functional endothelium(4,16). This is shown in the study done by Templin, who found differences in the

е представено главно от дисекация в краищата на стента. Изпъкване на атеросклеротична плака или тромб през стент стратове се наблюдава доста често. Прогностичното значение на тези находки е неясно (7-9).

## 2. Изследвания, оценяващи заздравяването и покриването на стента

Има много клинични изследвания, които се занимават със заздравяването на стента и техният брой продължава да расте. За съжаление прогностични данни липсват. Ние не знаем какъв процент от непокрытите стент стратове са свързани с реален риск от тромбоза на стента. Знаем от патологичното проучване, направено от Finn AV и др., че пациентите имат девет пъти по-висок риск от късна тромбоза на стента, ако наличието на непокрытите стент стратове е повече от 30% (14). Други проучвания сравняват заздравяването на стента при различни видове стентове по едно и също време след имплантиране (15-19). Трети изследват заздравяването на същия стент в различни интервали от време след имплантиране (20). Kubo T. и сътр. установяват, че заздравяването на излъчващите медикамент стентове при пациенти с нестабилна ангина пекторис закъснява в сравнение с тези със стабилна (21). Оценката на сляпо (оценителят не знае вида стент или клинична ситуация) е много важна от методологична гледна точка. За тези измервания трябва да се използват независими лаборатории. "Непокрыти" стент стратове са стент стратове с липсваща тъкан върху тях. Следва да се отбележи, че резолюцията на OCT е  $\geq 15\mu\text{m}$ , така че присъствието на единичен слой ендотелни клетки върху стент страта може и да не се забележи. От друга страна, наличието на тъкан върху страта не означава задължително наличието на функционален ендотел (4, 16). Това е показано в изследване, проведено от Темплин, който установява разлики в оптичната плътност на фибрина и неоинтима, които покриват на стента (22). Малапозиция на стент се диагностицира, ако открием ясно разделение  $\geq 150\text{-}200\mu\text{m}$  между стената на съда и стент страта (23). Ние измерваме разстоянието между вътрешния ръб на подпората и стената на съда плюс 20-30 микрона, което коригира наличието на артефакти и взема под внимание аксиалната резолюция на OCT. Не е от голямо значение определянето на покриването на малапозираните стратове, защото те са протромботични поради промени на кръвния поток и затова е трудно да се разбере дали те са покрити с фибрин или

optical density of fibrin and neointima that cover the stent(22). Stent malapposition is diagnosed if we find a clear separation  $\geq 150\text{-}200\mu\text{m}$  between the vessel wall and the stent strut (23). We measure the distance between inner edge of the strut and the vessel wall plus 20-30  $\mu\text{m}$ , which corrects the presence of artifacts and takes into account the axial resolution of OCT. There is no huge sense to determine the coverage of malapposed struts because they are prothrombogenic due to changes of blood flow and because it is difficult to realize whether they are covered with fibrin or functional endothelium. All malapposed struts are regarded as potentially dangerous. Higher sensitivity for detection of neointimal hyperplasia by OCT than by IVUS six months after implantation of bare metal and drug eluting stents was demonstrated in Odessa trial(24). The authors have found that 92.7% of stent struts were covered with tissue, 5% were not covered and 2.3% were malapposed. No neointimal hyperplasia was seen by IVUS. The smallest strut coverage was observed in overlapping paclitaxel stents. Katoh et al.(25) have found that almost 90% of sirolimus stent struts were covered after 6 months and this percentage was still increasing in the next 6 months. Similar conclusions were reached by Li S. et al.(15), who found a lower prevalence of uncovered and malapposed struts of zotarolimus stents compared with sirolimus and paclitaxel stents (3.0% vs. 9.0% vs 6.2% ; 1.7% vs 6.4% vs 2.3%) using OCT examination 12 months after implantation. ENDEAVOR OCT study showed a low incidence of zotarolimus stent malapposition both immediately and 3 months after implantation (6.0 % vs 0.2 %).(26,27) LEADERS trial was a randomized, multicenter study comparing healing and malapposition of biolimus stent with a biodegradable polymer to sirolimus stent with permanent polymer. The authors discovered that the percentage of uncovered struts was lower in biolimus group.(28) HORIZONS-OCT was a randomized study evaluating the stent coverage 13 months after acute myocardial infarction. Patients with paclitaxel stents had worse coverage but lower neointimal proliferation compared to bare metal stents.(29) OCTAMI trial compared the coverage and malapposition of zotarolimus eluting and bare metal stents. No difference between both groups was found.(30) There is no significant difference between OCT and IVUS in assessment of excessive neointimal proliferation associated with development of restenosis.

A large number of projects are underway. Rating of stent strut coverage after a certain period of time becomes an integral part of the development of new

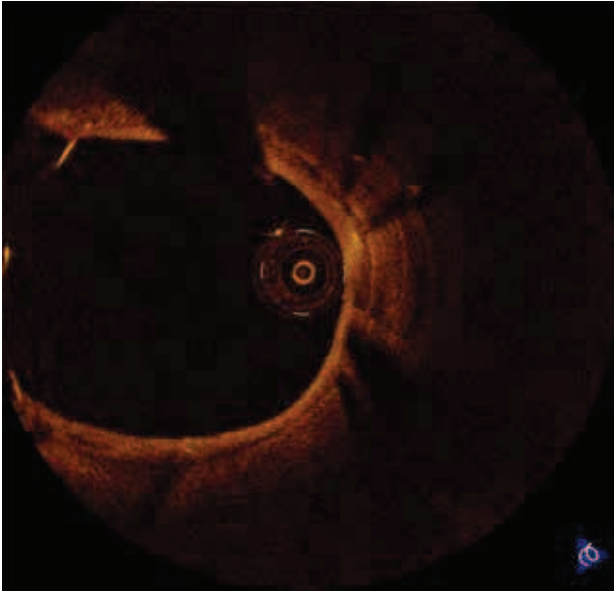


Fig. 1. Bare metal stent implanted to the left main – left anterior descending artery (LAD) over left circumflex artery (LCx) without final kissing dilatation. OCT after 1 year: Small neointimal proliferation in segments 0-7, free stent struts at the ostium of LCx (segments 9-11)

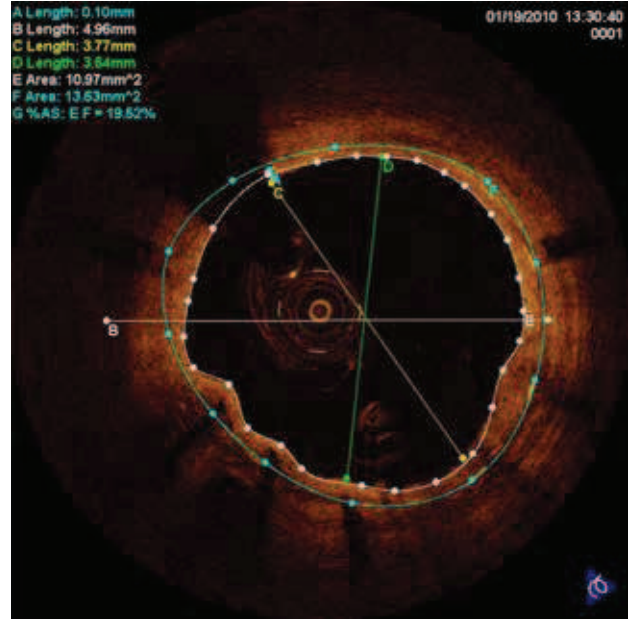


Fig. 2. Similar to IVUS, OCT can measure the inner lumen of coronary arteries and determine the significance of coronary stenosis. OCT six months after implantation of a drug eluting stent (DES). The area of inner lumen is 11.0 mm<sup>2</sup>, the area stenosis is 19.5%

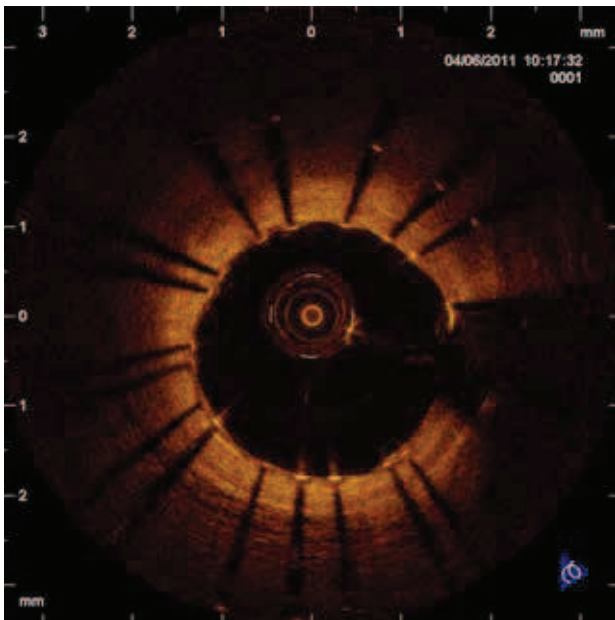


Fig. 3. Stent with rapid endothelialization 3.0mm 18mm postdilated with noncompliant balloon catheter 3,5mm 14mm to 16atm. Middle part of stent after 14 days. We can see the perfect apposition of the stent and start of healing

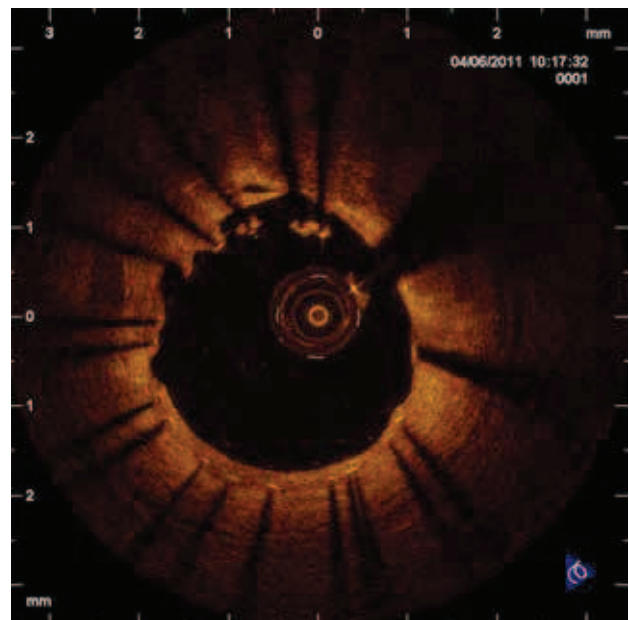


Fig. 4. Stent with rapid endothelialization 3.0mm 18mm postdilated with noncompliant balloon catheter 3.5mm 14mm to 16atm. The distal edge of the stent, where stent was postdilated, after 14 days. We see a very good healing of the stent in segments 1-9 and poor apposition of the stent in 9-1 segments

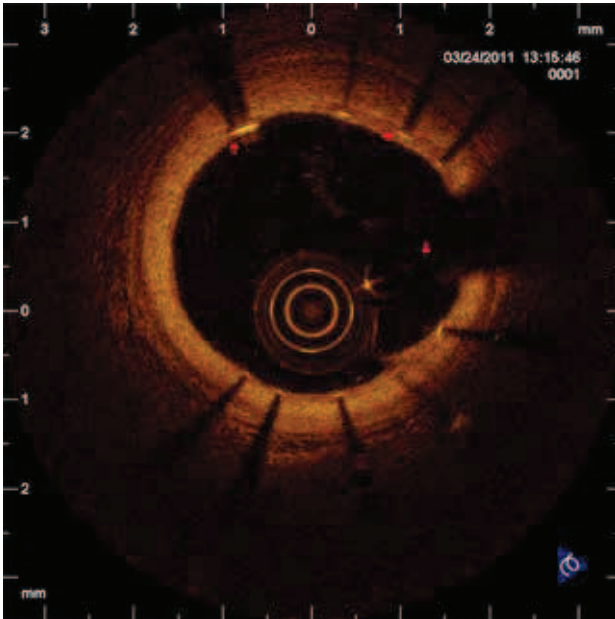


Fig 5. Good healing of the stent with rapid endothelialization (3.0mm 18 mm) dilated with the pressure 12 atm. OCT 14 days after implantation

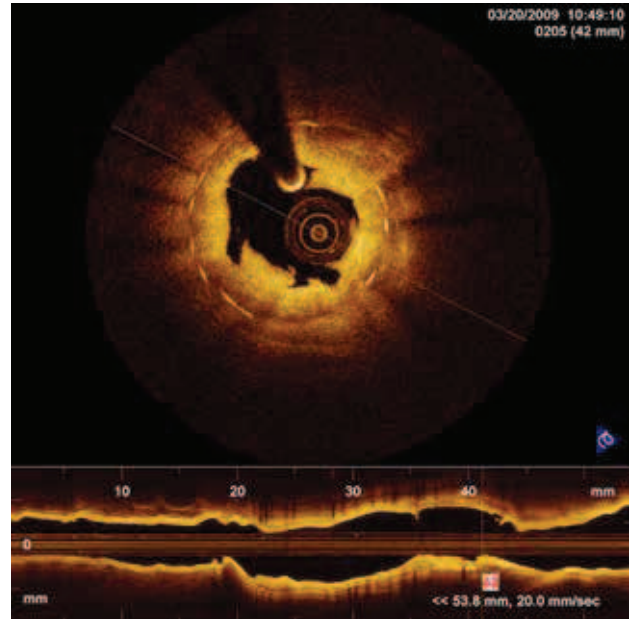


Fig 6. Patient with stent restenosis treated by balloon dilatation.

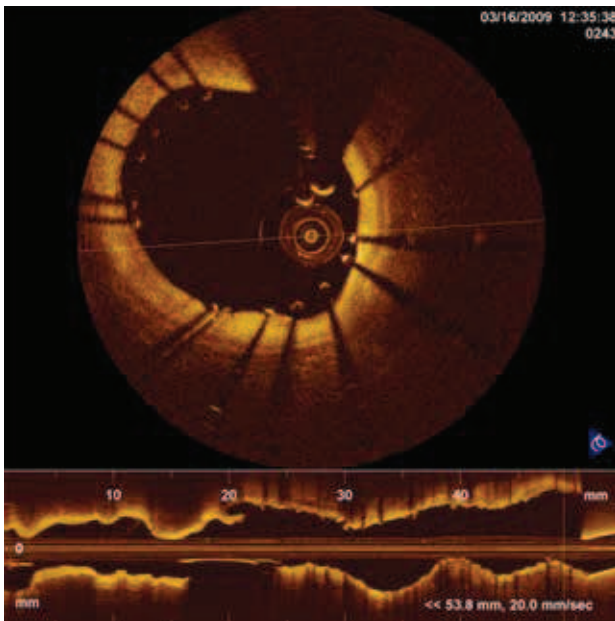


Fig. 7. Malapposition of drug eluting stent (segments 3-6, 9-12). OCT 14 days after implantation

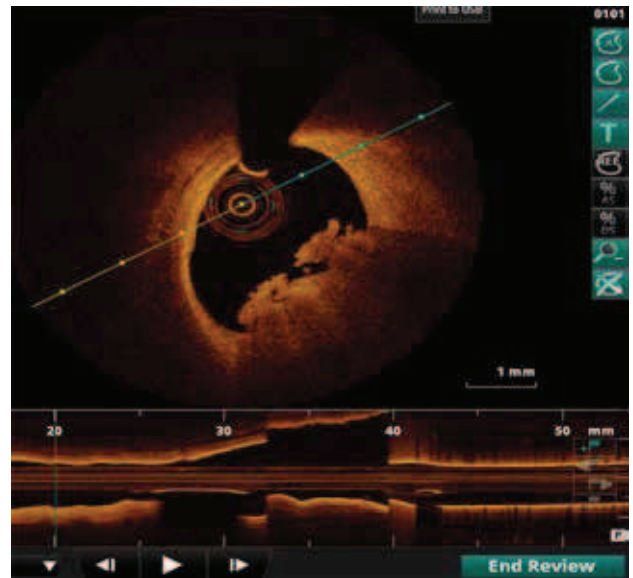


Fig. 8. Thrombosis of proximal LAD causing acute coronary syndrome. Segment 3-6.



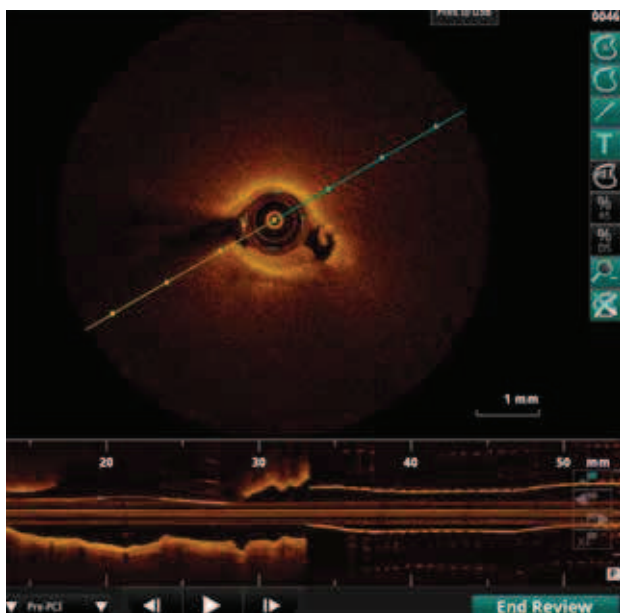


Fig. 9. Stent thrombosis caused by neoatherogenesis 26 months after BMS implantation.

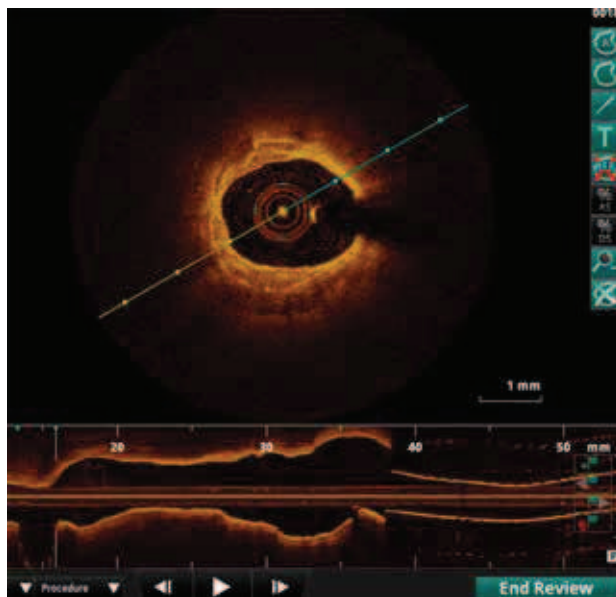


Fig. 10. Fibrous atherosclerotic plaques in 84 years old female.

функционален ендотел.

Всички малпозирани стратове се разглеждат като потенциално опасни. По-висока чувствителност на OCT, в сравнение със IVUS, за откриване на неоинтимална хиперплазия шест месеца след имплантирането на обикновени метални и медикамент излъчващи стентове, беше демонстрирана в Одеското изследване (24). Авторите установяват, че 92.7% от стент подпорите са покрити с тъкан, 5% са непокрити, а 2.3% - малапозирани. С IVUS не е била наблюдавана никаква неоинтималната хиперплазия. Най-малко покриване на страт е било наблюдавано при припокриващи се паклитаксел стентове. Katoh и др. (25) установяват, че почти 90% от сиролимус стент стратове са били покрити след 6 месеца и този процент продължава да се покачва през следващите 6 месеца. Подобни изводи са направени от Li S. и др. (15), който открива по-нисък процент на непокритите и малапозирани стратове на зотаролимус стентовете в сравнение със сиролимус и паклитаксел стентове (3.0% срещу 9.0% срещу 6.2%. 1.7% срещу 6.4% срещу 2.3%) при OCT изследване 12 месеца след имплантацията. ENDEAVOR OCT проучването показва ниска честота на зотаролимус стент малапозицията, както непосредствено, така и 3 месеца след имплантацията (6.0% срещу 0.2%). (26,27) LEADERS проучването е рандомизирано, многоцентрово проучване, сравняващо заздравя-

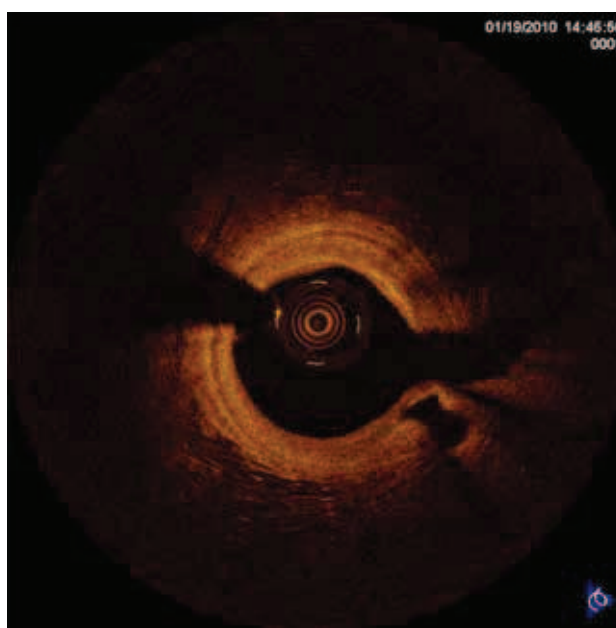


Fig. 11. 64 years old patient 4 years after heart transplantation. Diffuse coronary disease. Intima is clearly thickened.

ването и малапозицията на биолимуc стент с биоразградим полимер спрямо сиролимуc стент с постоянен полимер. Авторите установяват, че процентът на непокритите стратове е по-нисък в биолимуc групата. (28) HORIZONS OCT е рандомизирано проучване за оценка на покриването на стент 13 месеца след остър инфаркт на миокарда. Пациентите с паклитаксел стентове са имали по-лошо покриване, но по-ниска неоинтимална пролиферация в сравнение с обикновените метални стентове (29). OСТAMІ проучването сравнява покриването и малапозицията на зотаролимуc и обикновени метални стентове. Не е установена разлика между двете групи (30). Няма съществена разлика между OCT и IVUS при оценката на ексцесивна неоинтимална пролиферация, свързана с развитие на рестеноза.

Голяма част от проектите са в ход. Оценката на покриването на стент страта след определен период от време се превръща в неразделна част от развитието на нови стентове. Целта е новия стент да има най-добро и най-бързо заздравяване, минимална малапозиция и малка неоинтимна пролиферация. ABSORB EXTEND проучването, което проследява заздравяването на еверолимуc биоразградим стент е в ход (31). OCT - EVEREST проучването оценява заздравяването на еверолимуc стентове 6 месеца след имплантацията. Други проекти са проучванията CATANIA BRNO, TEST-6 OCT, STACCATO, COVER OCT-II и т.н. OCTOPAS проучването използва OCT за оценка на терапевтичния ефект на предилатацията с паклитаксел излъчващ балон (DEB) преди имплантиране на метален стент. Големият европейски проект PRESTIGE помага за разкриването на причините за стент тромбоза. Massachusetts General Hospital OCT Registry ще ни предостави информация за връзката между характера на атеросклеротична плака и дългосрочната прогноза (32).

#### БЛИЗКА ИНФРАЧЕРВЕНА СПЕКТРОСКОПИЯ

TVC Imaging System™ (TVC-IS), произведена от компания Infraredx, е първа в класа си интраваскуларна изобразяваща система с уникалната възможност да оцени състава и структурата на съда чрез интегрирана близка инфрачервена спектроскопия (NIRS) с откриване на плака на липидни ядра и подобрена технология за IVUS изображения. (33) TVC-IS има една конзола и един катетър за възпроизвеждане на изображения, който работи в два режима

stents. The aim is that the new stent should have the best and fastest healing, minimal malapposition and small neointimal proliferation. Study ABSORB EXTEND, which follows the healing of everolimus eluting biodegradable stent is underway.(31) OCT - EVEREST trial evaluates the healing of everolimus stents 6 months after implantation. Other projects are CATANIA BRNO trial, TEST-6-OCT trial, STACCATO trial, COVER OCT-II etc. OCTOPAS study uses OCT to assess the therapeutic effect of predilatation with paclitaxel eluting balloon (DEB) before implantation of a metal stent. The great European project PRESTIGE helps to uncover the causes of stent thrombosis. Massachusetts General Hospital OCT Registry will provide us with information about the relationship between the nature of the atherosclerotic plaque and long-term prognosis.(32)

#### NEAR INFRARED SPECTROSCOPY

The TVC Imaging System™, produced by Infraredx company, is a first-in-class intravascular imaging system with the unique ability to assess vessel composition and structure via integrated near infrared spectroscopy (NIRS) lipid core plaque detection and enhanced IVUS imaging technology.(33) The TVC Imaging System™ has one console and one catheter for imaging, which works in two modalities during pullback. Near infrared spectroscopy uses near infrared laser light, which is directed at the vessel wall from the rotating catheter core. Light reflected from the lesion is detected by a sensor. During pullback and rotation, 40 spectra are acquired per second. Each spectrum provides data on the chemical content of a single, small area of vessel wall. The spectra are analyzed using an algorithm validated in autopsy specimens that indicates the chemical composition of the plaque. The algorithm is trained to indicate the probability of lipid core at each pixel and a visual representation of the spectroscopic data, called a Chemogram™, is generated. The Chemogram™ provides a detailed map of presence or absence of lipid core in the arterial wall. Studies in human autopsy specimens have proven that the TVC Imaging System™ can identify lipid core plaque. The TVC Imaging System™ utilizes a single catheter that emits both a near infrared laser beam and a high frequency ultrasound beam. Both types of imaging data are collected simultaneously in real time. A TVC Composite Image is produced. Both IVUS cross sectional and longitudinal views are displayed and the Chemogram™ is shown. A slice from the Chemogram™ showing lipid core data

по време на pull-back. Близката инфрачервена спектроскопия използва близка инфрачервена лазерна светлина, която се насочва към стената на съда от ротационното ядро на катетъра. Светлината, отразена от лезията се улавя с помощта на сензор. По време на pull-back и ротация се записват 40 спектъра в секунда. Всеки спектър предоставя данни за химичния състав на единична, малка площ от стената на съда. Спектрите се анализират с помощта на алгоритъм, валидиран при образци при аутопсия, който показва химическия състав на плаката. Алгоритъмът е обучен да посочва вероятността за липидно ядро на всеки пиксел и да генерира визуално представяне на данните от спектроскопията, наречена Chemogram™ (хемограма). Хемограмата предоставя подробна карта на наличие или отсъствие на липидно ядро в артериалната стена. Проучванията при човешки образци при аутопсия са доказали, че TVC-IS може да идентифицира липидна ядрена плака. TVC-IS използва единичен катетър, който излъчва едновременно близък инфрачервен лазерен лъч и високо-честотен ултразвуков лъч. И двата вида данни с изображения се събират едновременно в реално време. Изготвя се TVC Composite (комбинирано) изображение. Показва се както IVUS напречното, така и надлъжното сечение; също така се показва и хемограма. Част от хемограмата, показваща данни за липидните ядра, е показана като ореол около съответното IVUS напречно сечение. Предоставя се и блок-хемограма, пространствено съвместена заедно с надлъжното IVUS изображение. Това означава, че използвайки NIRS, TVC-IS позволява незабавно, точно и надеждно идентифициране и локализиране на липидна ядрена плака, за която е известно, че усложнява стентирането, както и количественото определяне на съдовото натоварване от липидно ядро. Чрез IVUS, TVC-IS осигурява ясна и актуална информация за структурата на съда, включвайки размерите на лумена, степента на стеноза, както и натрупването на плаки. Това е първото и единствено одобрено от FDA устройство за откриване на липидни ядрени плаки под въпрос. TVC-IS-ръководеното стентиране има потенциал да сведе до минимум процедурните усложнения и евентуално да предотврати перипроцедурен инфаркт на миокарда.

Броят на клиничните изследвания с NIRS е ограничен, но бързо нараства. Dixon и др. показват, че разширяването на липидната ядрена плака в и извън предназначенията граници на стента има

is shown as a halo around the corresponding IVUS cross section. A block Chemogram™ is provided, spatially co-registered with the longitudinal view IVUS. This means that by utilizing NIRS, the TVC Imaging System enables the immediate, accurate, and reliable identification and location of lipid core plaque known to complicate stenting, as well as quantification of the vessel's lipid core burden. Through IVUS, the TVC Imaging System provides clear and relevant information about vessel structure, including lumen dimensions, degree of stenosis, and plaque burden. It is the first and only FDA-cleared device for the detection of lipid core plaques of interest. TVC-guided stenting holds the potential to minimize procedural complications and possibly to prevent periprocedural myocardial infarction.

Fig. 12. NIRS (Chemogram™) and coronary angiography of a patient with acute coronary syndrome. (1) Abundant lipid core at culprit site. (2) Additional large lipid core proximal to culprit lesion. (3) Small lipid core distal to culprit. Stenting from (2) to (1) is recommended.

There is only a limited but rapidly increasing number of clinical trials using NIRS. Dixon et al. showed that lipid core plaque extending into and beyond the intended stent margin has implications for stent length selection and optimal lesion coverage. (34) Lipid core burden index calculated by software for 4mm length of coronary artery (maxLCBI4mm) higher or equal 500 has a direct relation to the risk of periprocedural myocardial infarction during stenting. (35-37) Several important prognostic trials like Prospect and Lipid-rich plaque (LRP) study using detection of lipid core plaque as a marker for subsequent clinical event are ongoing. (31,38)

## CONCLUSION

The optical coherence tomography is a rapidly developing method. It provides unreplacable information about the inner structures of coronary wall, about the presence, extent and risk of atherosclerotic plaques, the quality of stent implantation and stent healing. We assume that OCT based indicators of patient's prognosis will be defined soon. The TVC Imaging System™ assesses vessel composition and structure via integrated near infrared spectroscopy lipid core plaque detection and enhanced IVUS imaging technology. It provides clear and relevant information about vessel structure, including lumen dimensions, degree of stenosis, and plaque burden. It is the first and only FDA-cleared device for the detection of lipid core plaques which

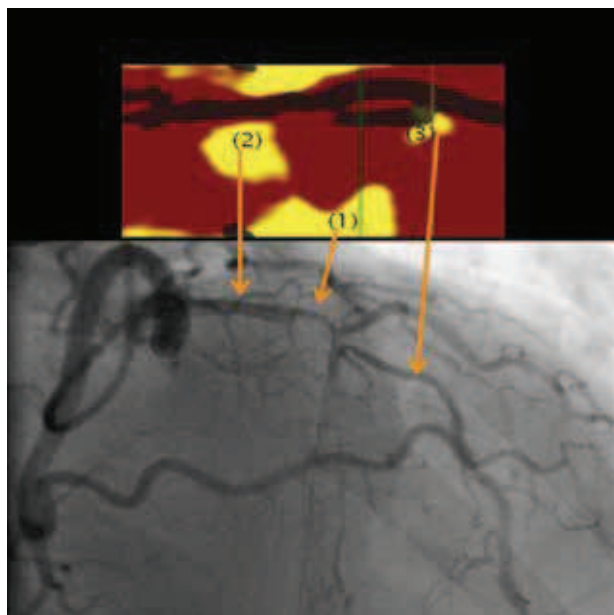
последници при избор на дължина на стента и оптимално покритие на лезията (34). Индексът на натрупване на липдното ядро, изчислен чрез софтуер за 4 мм дължина на коронарна артерия (maxLCBI4mm) по-висок или равен на 500 е в пряка връзка с риска от перипроцедурен инфаркт на миокарда по време на стентирането (35-37). В ход са няколко важни прогностични проучвания, които използват детекцията на липидна ядрена плака като маркер за последващо клинично събитие (напр. Prospect и Lipid-rich plaque (LRP)) (31, 38).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оптичната кохерентна томография е бързо развиващ се метод. Тя осигурява незаменима информация за вътрешните структури на коронарната стена, за наличието на, степента на и риска от атеросклеротични плаки, качеството на стент имплантацията и заздравяването на стента. Ние предполагаме, че ОСТ-базираните показатели за прогноза на пациента скоро ще бъдат определени. TVC Imaging System™ оценява съдовия състав и структура чрез интегрирана близка инфрачервена спектроскопична детекция на липидно ядрената плака и подобрена IVUS технология за изображение. Тя осигурява ясна и актуална информация за структурата на съда, включвайки размерите на лумена, степента на стеноза, както и натрупването на плаки. Това е първото и единствено одобрено от FDA устройство за откриване на липидните плаки, което има потенциал за важна прогностична информация. То може да минимизира процедурните усложнения и евентуално да предотврати перипроцедурен инфаркт на миокарда. Няма съмнение, че новите методи имат голямо бъдеще в интервенционалната кардиология.

#### Адрес за кореспонденция:

Ota Hlinomaz, MD, PhD  
Department of Cardioangiology,  
International Clinical Research Center (ICRC)  
St. Anne's University Hospital in Brno,  
Masaryk's University, Pekarska 53, 656 91 Brno,  
Czech Republic  
Email: ota.hlinomaz@fnusa.cz



*Fig. 12. NIRS (Chemogram™) and coronary angiography of a patient with acute coronary syndrome. (1) Abundant lipid core at culprit site. (2) Additional large lipid core proximal to culprit lesion. (3) Small lipid core distal to culprit. Stenting from (2) to (1) is recommended*

has a potential for important prognostic information. It can minimize procedural complications and possibly prevent periprocedural myocardial infarction. There is no doubt that new imaging modalities have a great future in interventional cardiology.

#### Address for correspondence:

Ota Hlinomaz, MD, PhD  
Department of Cardioangiology,  
International Clinical Research Center (ICRC) – St. Anne's  
University Hospital in Brno,  
Masaryk's University, Pekarska 53, 656 91 Brno,  
Czech Republic  
Email: ota.hlinomaz@fnusa.cz

## REFERENCES

1. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherent tomography. *Science* 1991;254:1178-1181.
2. Prati F, Regar E, Mintz GS, et al. Imaging of atherosclerosis: optical coherence tomography (OCT). Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis. *Eur Heart J* 2010; 31(4):401-415.
3. Špaček R, Červinka P. Nové možnosti zobrazení koronárních tepen – optická koherentní tomografie. *Cor Vasa* 2009;Supplementum 1:43-46.
4. Regar E, Ligthart J, Bruining N, van Soest G. The diagnostic value of intracoronary optical coherence tomography. *Herz* 2011;36(5):417-429.
5. Hong MK, Mintz GS, Lee CW et al. Late stent malapposition after drug-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound analysis with long-term follow-up. *Circulation* 2006;113:414-419.
6. Tanigawa J, Barlis P, Kaplan S, Goktekin OCD. Stent strut apposition in complex lesions using optical coherence tomography. *Am J Cardiol* 2006;98(Suppl 1):97M
7. Radu M, Jørgensen E, Kelbæk H, Helqvist S, Skovgaard L, Saunamäki K. Optical coherence tomography at follow-up after percutaneous coronary intervention: relationship between procedural dissections, stent strut malapposition and stent healing. *EuroIntervention* 2011;7(3):353-61.
8. Reimers B, Nikas D, Stabile E, Favero L, Saccà S, Cremonesi A, Rubino P. Preliminary experience with optical coherence tomography imaging to evaluate carotid artery stents: safety, feasibility and techniques. *EuroIntervention* 2011;7(1):98-105.
9. Liu Y, Imanishi T, Kubo T, Tanaka A, Kitabata H, Tanimoto T, Ino Y, Ikejima H, Tsujioka H, Komukai K, Ishibashi K, Kashiwagi M, Ozaki Y, Hirata K, Mizukoshi M, Akasaka T. Assessment by optical coherence tomography of stent struts across side branch. Comparison of bare-metal stents and drug-elution stents. *Circ J* 2010;75(1):106-12.
10. Murata A, Wallace-Bradley D, Tellez A, et al. Accuracy of optical coherent tomography in the evaluation of neointimal coverage after stent implantation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:76-84.
11. Suzuki Y, Ikeno F, Koizumi T, et al. In vivo comparison between optical coherent tomography and intravascular ultrasound for detecting small degree of in-stent neointima after stent implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:168-173.
12. Capodanno D, Prati F, Pawlowsky T, Cera M, La Manna A, Albertucci M, Tamburino C. Comparison of optical coherence tomography and intravascular ultrasound for the assessment of in-stent tissue coverage after stent implantation. *EuroIntervention* 2009;5(5):538-43.
13. www.medis.nl
14. Finn AV, Joner M, Nakazawa G, et al. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation* 2007;115:2435-41.
15. Li S, Wang Y, Gai L, Yang T, Liu H, Wang Z, Bai Q, Xu X, Chen Y. Evaluation of neointimal coverage and apposition with various drug-eluting stents over 12 months after implantation by optical coherence tomography. *Int J Cardiol* 2011;doi:10.1016/j.ijcard.2011.05.076.
16. Fujii K, Kawasaki D, Oka K, Akahori H, Fukunaga M, Sawada H, Masutani M, Lee-Kawabata M, Tsujino T, Ohyanagi M, Masuyama T. Endothelium-dependent coronary vasomotor response and neointimal coverage of zotarolimus-eluting stents 3 months after implantation. *Heart* 2011;97(12):977-82.
17. Inoue T, Shite J, Yoon J, Shinke T, Otake H, Sawada T, Kawamori H, Katoh H, Miyoshi N, Yoshino N, Kozuki A, Hariki H, Hirata K. Optical coherence evaluation of everolimus-eluting stents 8 months after implantation. *Heart* 2011;97(17):1379-84.
18. Guagliumi G, Sirbu V, Musumeci G, Bezerra HG, Aprile A, Kyono H, Fiocca L, Matiashvili A, Lortkipanidze N, Vassileva A, Popma JJ, Allocco DJ, Dawkins KD, Valsecchi O, Costa MA. Strut coverage and vessel wall response to a new-generation paclitaxel-eluting stent with an ultrathin biodegradable abluminal polymer: Optical Coherence Tomography Drug-Eluting Stent Investigation (OCTDESI). *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3(4):367-75.
19. La Manna A, Capodanno D, Cera M, Di Salvo ME, Sacchetta G, Corcos T, Prati F, Tamburino C. Optical coherence tomographic results at six-month follow-up evaluation of the CATANIA coronary stent system with nanothin Polyzene-F surface modification (from the Assessment of The Latest Non-Thrombogenic Angioplasty Stent [ATLANTA] trial). *Am J Cardiol* 2009;103(11):1551-5.
20. La Manna A, Prati F, Capodanno D, Di Salvo M, Sanfilippo A, Barrano G, Monaco S, Tamburino C. Head-to-head comparison of early vessel healing by optical coherence tomography after implantation of different stents in the same patient. *J Cardiovasc Med* 2011;12(5):328-33.
21. Kubo T, Imanishi T, Kitabata H., et al. Comparison of vascular response after sirolimus-eluting stent implantation between patients with unstable and stable angina pectoris: a serial optical coherence tomography study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:475-484.
22. Templin C, Meyer M, Muller MF, et al. Coronary optical frequency domain imaging (OFDI) for in vivo evaluation of stent healing: comparison with light and electron microscopy. *Eur Heart J* 2010;31:1792-1801.
23. Tahara S, Bezerra HG, Sirbu V, Kyono H, Musumeci G, Rosenthal N, Guagliumi G, Costa MA. Angiographic,

- IVUS and OCT evaluation of the long-term impact of coronary disease severity at the site of overlapping drug-eluting and bare metal stents: a substudy of the ODESSA trial. *Heart* 2010;96(19):1574-8.
24. Guagliumi G, Musumeci G, Sirbu V, et al. Optical coherence tomography assessment of in vivo vascular response following implantation of overlapping bare-metal and drug-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:531-539.
25. Katoh H, Shite J, Shinke T, et al. Delayed neointimalization on sirolimus-eluting stents: 6-month and 12-month follow up by optical coherence tomography. *Circ J* 2009;73:1033-1037.
26. Kim JS, Jang IK, Fan C, Kim TH, Kim JS, Park SM, Choi EY, Lee SH, Ko YG, Choi D, Hong MK, Jang Y. Evaluation in 3 months duration of neointimal coverage after zotarolimus-eluting stent implantation by optical coherence tomography: the ENDEAVOR OCT trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2(12):1240-7.
27. Kim JS, Fan C, Choi D, Jang IK, Lee JM, Kim TH, Park SM, Paik SI, Ko YG, Hong MK, Jang Y, Chung N. Different patterns of neointimal coverage between acute coronary syndrome and stable angina after various types of drug-eluting stents implantation; 9-month follow-up optical coherence tomography study. *Int J Cardiol* 2011;146(3):341-6.
28. Barlis P, Regar E, Serruys PW, et al. An optical coherence tomography study of a biodegradable vs durable polymer-coated limus-eluting stent: a LEADERS trial substudy. *Eur Heart J* 2010;31:165-176.
29. Guagliumi G, Sirbu V, Costa MS, et al. Long-term strut coverage of paclitaxel eluting stents compared to bare-metal stents implanted during primary PCI in acute myocardial infarction: HORIZONS-OCT. *Circulation* 2011;123:274-281.
30. Guagliumi G, Sirbu V, Bezerra HG, et al. Strut coverage and vessel wall response to zotarolimus-eluting and bare metal stents implanted in patients with ST-elevation myocardial infarction: the OCTAMI study. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:680-687.
31. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)
32. Tahara S, Chamié D, Baibars M, Alraies C, Costa M. Optical coherence tomography endpoints in stent clinical investigations: strut coverage. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011 Feb;27(2):271-87.
33. [www.infraredx.com](http://www.infraredx.com)
34. Dixon SR, Grines CL, Munir A et al. Analysis of target lesion length before coronary artery stenting using angiography and near-infrared spectroscopy versus angiography alone. *Am J Cardiol*. 2012 Jan 1;109(1):60-6.
35. Goldstein JA, Maini B, Dixon SR et al. Detection of lipid-core plaques by intracoronary near-infrared spectroscopy identifies high risk of periprocedural myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011 Oct 1;4(5):429-37.
36. Groves EM, Seto AH, Kern MJ. Invasive Testing for Coronary Artery Disease: FFR, IVUS, OCT, NIRS. *Cardiol Clin*. 2014 Aug;32(3):405-417.
37. Roleder T, Kovacic JC, Ali Z et al. Combined NIRS and IVUS imaging detects vulnerable plaque using a single catheter system: a head-to-head comparison with OCT. *EuroIntervention*. 2014 Jul 20;10(3):303-11.
38. Brugaletta S, Sabaté M. Assessment of plaque composition by intravascular ultrasound and near-infrared spectroscopy: from PROSPECT I to PROSPECT II. *Circ J*. 2014;78(7):1531-9.