

Tomografia a coerenza ottica con tecnica non occlusiva: una nuova soluzione per diffonderne l'applicazione

Francesco Prati^{1,2}, Vito Ramazzotti¹, Barbara Fernandez¹, Mario Albertucci^{2,3}

¹Cardiologia Interventistica, Ospedale San Giovanni, Roma, ²Centro per la Lotta contro l'Infarto, Fondazione Onlus, Roma, ³Chirurgia Cardiovascolare ed Endovascolare, Ospedale San Giovanni, Roma

Key words:
Atherosclerosis;
Intravascular imaging;
Optical coherence tomography.

Optical coherence tomography (OCT) is a novel intravascular imaging modality, based on infrared light emission. This technique enables a high resolution arterial wall imaging but requires a complicated image acquisition process. The aim of this review is to describe a new non-occlusive modality of OCT acquisition, developed by our group, which does not require balloon occlusion of target artery, and to point out its safety and efficacy, describing the required steps to generate good quality images. In the article we referred to previous experimental studies conducted in animals to identify the solution to be used to acquire images of good quality with least adverse effects. Iodixanol 320 was found to have the best image quality/side-effect ratio and enabled the study of long arterial segments. The same solution was then tested in humans, on a large patient population, having either acute coronary syndromes or stable angina. OCT imaging by means of this non-occlusive modality proved to be successful in the vast majority of patients, enabling in over 95% of cases the comparison of the lesion with a reference site. Vessel interrogation was found to be fast and safe. The non-occlusive modality of OCT image acquisition is safe and effective and promises to simplify the complex current occlusive technique, leading to a marked reduction of procedural time.

(G Ital Cardiol 2009; 10 (10): 644-649)

© 2009 AIM Publishing Srl

Studio condotto con un grant del Centro per la Lotta contro l'Infarto, Fondazione Onlus.

Ricevuto il 19 dicembre 2008; accettato il 13 gennaio 2009.

Per la corrispondenza:

Dr. Francesco Prati
Via Appia Nuova, 52
00183 Roma
E-mail: fprati@hsangiiovanni.roma.it

Introduzione

La tomografia a coerenza ottica (OCT) è una nuova tecnica di imaging intravascolare che si basa sull'emissione di luce ad infrarossi e si sta imponendo per l'alta definizione con cui studia l'aterosclerosi.

L'OCT ha una risoluzione compresa tra 10 e 20 μ ed è in grado sia di visualizzare i componenti della placca aterosclerotica sia di analizzare nel dettaglio i segmenti coronarici trattati con impianto di stent¹⁻⁷.

L'esecuzione dell'OCT presenta però un problema di tipo tecnico. L'elevato *backscatter* dei globuli rossi rende infatti necessaria la rimozione del sangue per ottenere le immagini endovascolari. La tecnica di acquisizione delle immagini OCT attualmente in uso richiede l'impiego di un palloncino occludente e l'infusione di soluzione salina nell'arteria coronaria per rimuovere il sangue.

Si può affermare che, in generale, nella pratica clinica la facilità di impiego delle metodiche diagnostiche è un elemento importante per garantirne la diffusione. Il concetto assume un'importanza fondamentale quando si tratta di tecniche diagnostiche invasive, da impiegare in sala di emodinamica. La scomparsa dell'angioscopia dalle sale di emodinamica dei paesi occidentali non è casuale, es-

sendo in gran parte legata alla difficoltà di acquisizione delle immagini, ottenibili solo dopo occlusione dell'arteria ed infusione di soluzione salina. L'angioscopia è in grado di fornire informazioni preziose sulla composizione dell'aterosclerosi o sulla copertura degli stent; pur con il limite di non permettere misurazioni, avrebbe avuto un destino diverso se fosse stata meno complessa.

Partendo da queste considerazioni il nostro gruppo ha messo a punto una tecnica di esecuzione dell'OCT che non richiede l'occlusione della coronaria, con l'obiettivo di semplificare l'acquisizione delle immagini e favorire l'impiego nelle sale di emodinamica di una metodica così promettente. Scopo di questa rassegna è di ripercorrere le tappe più significative di questo percorso di ricerca e di descrivere in dettaglio come ottenere immagini OCT con tecnica non occlusiva, illustrandone i risultati in termini di efficacia e sicurezza di impiego.

Precedenti modalità di acquisizione

Gli studi pionieristici sull'OCT effettuati da Jang et al.² prevedevano l'impiego di un catetere per ecografia intravascolare modificato. Le immagini OCT venivano ottenute median-

Chiave di Lettura

Ragionevoli certezze. La tomografia a coerenza ottica (OCT) si sta imponendo per l'alta definizione con cui studia l'aterosclerosi. L'esecuzione dell'OCT presenta però come problema tecnico la necessità di rimuovere il sangue mediante un palloncino occludente, al fine di ottenere le immagini endovascolari. In questa rassegna abbiamo descritto una tecnica innovativa di acquisizione OCT, messa a punto dal nostro gruppo. Essa richiede la semplice infusione, attraverso il catetere guida, del contrasto di iodixanolo 320, un composto non ionico ed iso-osmolare. La tecnica si è rivelata sicura, efficace e soprattutto in grado di semplificare l'attuale tecnica di acquisizione occludente, riducendo in modo importante i tempi procedurali.

Questioni aperte. In alcuni casi la tecnica di acquisizione non occlusiva può comportare risultati subottimali. La presenza di un alto flusso nel vaso da studiare oppure di restringimenti luminali di grado lieve sono elementi che possono ostacolare l'acquisizione.

Le ipotesi. La tecnica di acquisizione non occludente con infusione di contrasto dal catetere guida sarà riproposta per la nuova tecnologia OCT (nel dominio della frequenza). Essa sarà disponibile nell'immediato futuro, e verrà eseguita senza l'utilizzo di palloncini occludenti, richiedendo solo una modesta quantità di contrasto attraverso il catetere guida, non superiore a quanto abitualmente impiegato per ottenere una proiezione angiografica. Si potranno ottenere pertanto immagini OCT in modo sicuramente più semplice e verosimilmente più accurato anche in situazioni anatomiche difficili.

te iniezioni intermittenti di soluzione salina. Questa tecnica di acquisizione permetteva però solo la visualizzazione della lesione in esame o, in altri termini, di un segmento coronarico molto breve.

Successivamente è stata messa a punto la tecnica occlusiva che prevede per l'acquisizione delle immagini il gonfiaggio di un palloncino in un tratto prossimale al segmento esaminato. Contemporaneamente al gonfiaggio del pallone a bassa pressione, viene iniettata, attraverso l'estremità del catetere, una soluzione di Ringer lattato. Per assicurare una velocità costante di iniezione a 0.5-0.1 ml/s viene impiegato l'iniettore. Questa tecnica di acquisizione di immagini OCT è correntemente utilizzata dal sistema LightLab (LightLab Imaging Inc., Boston, MA, USA). La procedura presenta però delle limitazioni legate all'uso del palloncino. Innanzitutto è complessa poiché implica significativi periodi di ischemia nel territorio del vaso studiato⁶; in secondo luogo non è adatta allo studio dei segmenti prossimali od ostiali delle coronarie. Infine, può indurre un danno endoteliale nonostante l'impiego di pressioni di dilatazione fisiologiche. Relativamente alla qualità delle immagini va poi ricordato che quest'ultima può non risultare ottimale qualora il palloncino occludente sia sottodimensionato e non blocchi in modo completo il passaggio del sangue.

Sviluppo della tecnica non occlusiva

Il primo passo compiuto dal nostro gruppo verso lo sviluppo di una tecnica di acquisizione OCT non occlusiva è stato

quello di identificare, in un modello animale, una soluzione intracoronarica che permettesse l'acquisizione di immagini di buona qualità per un lungo tratto coronarico⁸. Lo studio prevedeva la valutazione dell'albero coronarico di tre maiali ed era finalizzato ad individuare la soluzione in grado di generare la migliore qualità delle immagini ed i minori effetti collaterali.

Si sono studiati i tre rami coronarici principali con le sonde OCT *image-wire* M2 (LightLab Imaging Inc.). Per allontanare il sangue si sono impiegate tre soluzioni a diverso grado di viscosità, osmolarità e composizione elettrolitica (A: iodixanolo 320 e Ringer lattato; B: iodixanolo 320 in diluizione con il 50% di albumina; C: iodixanolo 320).

L'acquisizione OCT veniva effettuata iniettando dal catetere guida un volume pari a 30 ml delle tre diverse soluzioni. L'utilizzo della soluzione iodixanolo 320 ha fornito i risultati migliori, valutati in base al rapporto tra la qualità dell'immagine e gli effetti collaterali, permettendo lo studio di segmenti arteriosi di sufficiente lunghezza (29.8 ± 2.1 mm).

Una volta individuate nel modello animale le caratteristiche della soluzione da utilizzare si è quindi disegnato uno studio sull'uomo, valutando l'efficacia della tecnica di acquisizione non occlusiva in 64 pazienti affetti da sindrome coronarica acuta o angina stabile. In tutti i casi si è iniettato dal catetere guida iodixanolo 320 nella quantità massima di 35 ml⁹.

Lo studio ha confermato i risultati della sperimentazione animale, dimostrando che anche nell'uomo è possibile iniettare soluzioni con alta viscosità ed iso-osmolari rispetto al sangue, in notevoli quantità, senza che si verificano complicazioni e/o gravi aritmie (Figura 1).

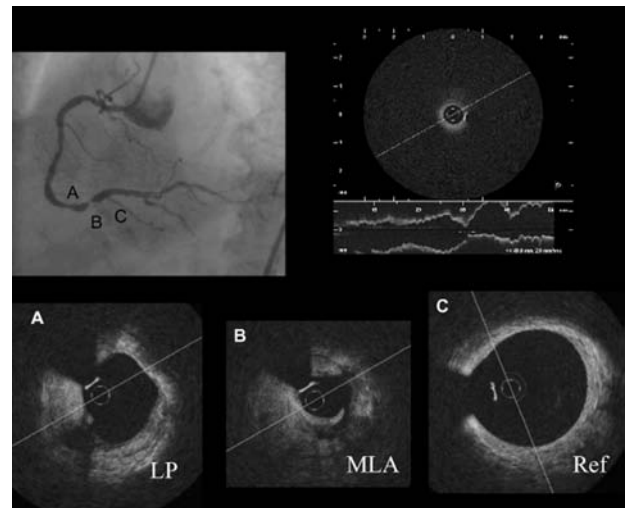


Figura 1. La figura mostra che l'impiego della tecnica non occlusiva della tomografia a coerenza ottica permette di ottenere l'acquisizione di lunghi tratti coronarici. È stata studiata una coronaria destra (pannello a sinistra) ottenendo buone immagini per un tratto di 50 mm, come mostrato dalla rappresentazione longitudinale (pannello in alto a destra). Nei pannelli in basso sono riportati esempi di sezioni trasversali. Il pannello A mostra un pool lipidico, localizzato in prossimità del punto di rottura della placca; il pannello B mostra le sedi del massimo restringimento (area luminale al di sotto di 2 mm² senza segni di dissezione) mentre il pannello C mostra la cross-section di riferimento. LP = pool lipidico; MLA = area luminale minima.

Sicurezza ed efficacia della tecnica non occlusiva

La tecnica non occlusiva è risultata efficace nel 95% dei casi studiati, consentendo di confrontare la lesione con i tratti sani del segmento arterioso preso in esame. Si è inoltre rivelata rapida: il tempo richiesto per ottenere le immagini era solo di 5.3 ± 1.4 min, dal *set-up* fino al compimento del *pull-back*.

Si è valutata l'efficacia della metodica nell'ottenere informazioni qualitative sulla composizione della placca e sulla possibilità di effettuare misurazioni del lume del tratto malato e dei segmenti di riferimento distale e prossimale. Nelle diverse situazioni cliniche (sindrome coronarica acuta o angina instabile) si sono ottenute immagini di buona qualità nel 93% delle 9406 sezioni trasversali visualizzate (variabilità interosservatore 0.72; $p = 0.0001$).

È stato inoltre possibile dimostrare la riproducibilità dell'OCT eseguendo nei pazienti due serie di *pull-back* del segmento coronarico esaminato (Figura 2).

La tecnica infine si è rivelata sicura poiché non ha comportato complicazioni di rilievo. Su 64 pazienti soltanto in uno, con diagnosi di sindrome coronarica acuta, è stato riportato un aumento della creatinofosfochinasi-MB, conseguenza probabilmente più della procedura di angioplastica che dello studio OCT. Si sono invece osservate modificazioni elettrocardiografiche di tipo ischemico in 21 casi (35%), mentre solo 7 pazienti (11.7%) hanno lamentato angina durante la procedura. Infine non sono state riscontrate aritmie gravi quali tachicardia e fibrillazione ventricolare. Tutte le alterazioni sopra indicate si sono rivelate transitorie, cessando al termine della procedura. In nessun caso si è osservato un incremento della creatinina nelle 24-48h successive alla procedura⁹.

Passaggi necessari per un'acquisizione ottimale delle immagini di tomografia a coerenza ottica con tecnica non occlusiva

La modalità di acquisizione OCT con tecnica non occlusiva è ormai adottata in molti centri europei, essendosi dimo-

strata semplice ed efficace. Elenchiamo di seguito i passaggi necessari per la corretta esecuzione della tecnica.

Preparazione

La preparazione è quella standard dell'angiografia coronarica, con la somministrazione endovenosa di 50 UI/kg di eparina sodica.

Calibrazione dell'*image-wire*

La calibrazione deve essere eseguita prima dell'inserimento del catetere ed avviene regolando lo *z-offset*.

Scelta del catetere guida

La scelta del catetere è fondamentale per garantire l'ottimale opacizzazione del segmento esaminato. Rappresenta una fase cruciale dell'esame in quanto l'incannulazione non ottimale della coronaria è responsabile della maggioranza dei fallimenti tecnici.

Superamento della lesione con l'*image-wire*

Per consentire l'inserimento della sonda OCT intracoronarica si posiziona una guida inizialmente morbida da 300 mm oltre la lesione da studiare. La guida deve consentire il posizionamento di un microcatetere intracoronarico, avente un lume interno di almeno 0.019". Quest'ultimo viene impiegato per permettere lo scambio con l'*image-wire* dell'OCT. Una soluzione alternativa, abitualmente impiegata nel nostro laboratorio di emodinamica, è di approssicare direttamente la lesione con l'*image-wire*. In questo caso per migliorare la *trackability* dell'*image-wire* durante il posizionamento della stessa, si raccomanda di disconnettere l'OCT dall'interfaccia della sonda. La riconnessione dell'*image-wire* dopo il posizionamento a livello della lesione non richiede una nuova calibrazione.

Questo approccio di posizionamento diretto dell'*image-wire*, senza impiego della tecnica di scambio, non è consigliabile per lo studio degli stent, poiché le maglie ostacolano l'avanzamento dell'*image-wire*.

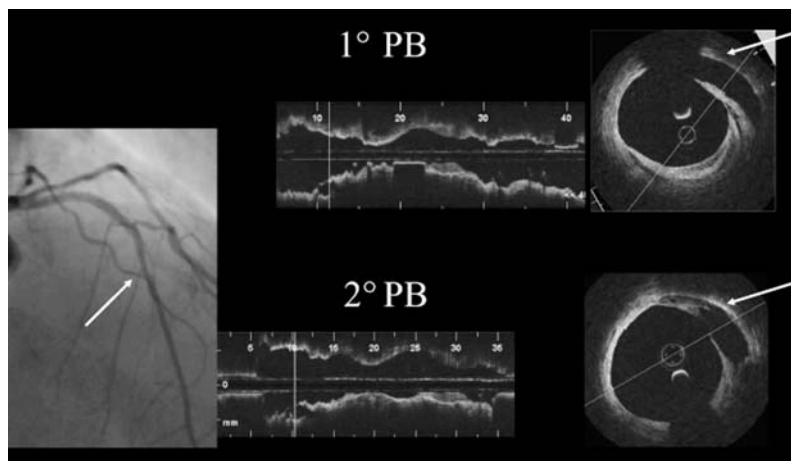


Figura 2. L'esempio si riferisce alla ripetizione dell'acquisizione tomografica a coerenza ottica in un'arteria discendente anteriore (pannello a sinistra), mediante impiego della tecnica non occlusiva. I pannelli al centro mostrano due rappresentazioni longitudinali, ripetute a breve distanza di tempo. Nel pannello a destra è visualizzata la rottura di un pool lipidico in una sezione trasversale. L'esempio dimostra che la tecnica di acquisizione tomografica a coerenza ottica permette di ottenere immagini di alta qualità e riproducibilità. PB = pull-back.

Posizionamento dell'*image-wire*

È necessario individuare un segmento arterioso di sufficiente lunghezza che permetta di visualizzare sia la lesione in esame che i segmenti di riferimento distale e prossimale.

Poiché l'*image-wire* è stato disegnato con la sorgente luminosa situata a circa 30 mm dalla porzione distale, è bene collocare la parte distale a 40 mm dalla lesione in esame; in questo modo si dovrebbe ottenere anche l'acquisizione di immagini in un segmento di circa 10 mm, distalmente alla lesione (Figura 3).

Acquisizione dell'immagine

Per acquisire le immagini va impiegato un contrasto isosmolare. A nostra conoscenza lo iodixanolo 320 (Visipaque, GE, Mississauga, ON, Canada) è l'unico mezzo di contrasto in commercio con questa caratteristica. È bene impostare il *pull-back* alla velocità più alta (3 mm/s) per il macchinario OCT M3 e 2 mm/s per il macchinario M2.

L'iniezione di contrasto può essere effettuata manualmente; questa soluzione consente di aggiustare la velocità di infusione al *run-off* dall'arteria, che ovviamente è in funzione del quadro clinico e della funzione microcircolatoria. In linea di massima, si ottiene un'adeguata rimozione del sangue nel segmento in esame, impostando una velocità di infusione del contrasto compresa tra 1 e 3 ml/s. Un importante vantaggio dell'infusione manuale risiede nella possibilità di regolare la velocità di infusione alla qualità delle immagini OCT.

In alternativa all'iniezione manuale può essere utilizzato un iniettore meccanico, impostando la velocità di infusione tra 2.0 e 3.0 ml/s, rispettivamente per la coronaria destra e per la sinistra.

In presenza di uno scarso *run-off* è preferibile l'utilizzo dell'iniezione manuale poiché quella automatica con iniettore potrebbe comportare un eccesso di contrasto nel microcircolo e causare eventi aritmici. Al contrario l'iniezione automatica consente una più completa rimozione del sangue in condizioni di buon flusso, migliorando in questi casi la visualizzazione della coronaria.

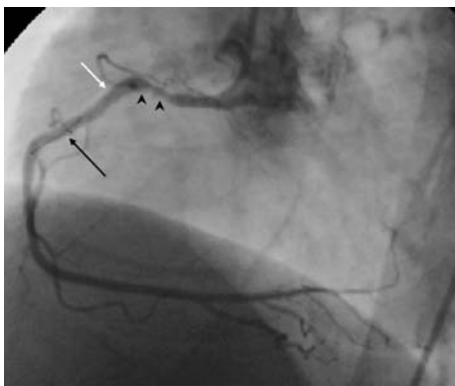


Figura 3. Studio di tomografia a coerenza ottica di una coronaria destra prossimale. La punta radio-opaca (freccia nera) dell'*image-wire* (LightLab Imaging, Inc.), va collocata 40 mm distalmente alla lesione da studiare (testa della freccia). Questa soluzione tecnica permette l'acquisizione dei 10 mm distali alla lesione, essendo la sorgente tomografica a coerenza ottica (lente) a circa 30 mm dalla punta dell'*image-wire* (freccia bianca).

Situazioni in cui interrompere l'acquisizione

È opportuno interrompere l'infusione nel caso in cui si presenti una marcata elevazione del tratto ST, vi sia un marcato ampliamento del QRS ed una riduzione di oltre il 30% della frequenza cardiaca di base. Inoltre, è opportuno sottolineare che la massima quantità di contrasto iniettata non deve superare i 35 ml per *pull-back*.

Possibilità di valutazione in tempo reale

Grazie all'elaborazione on-line dell'immagine il sistema OCT della LightLab consente una valutazione immediata del segmento esaminato. Il sistema offre anche una visione longitudinale del vaso che fornisce informazioni primarie sulla distribuzione longitudinale dell'aterosclerosi.

Discussione

Sicurezza ed efficacia della tecnica non occlusiva

Un'importante limitazione dello studio delle coronarie mediante OCT risiede nella necessità di allontanare il sangue dal segmento in esame, poiché il *backscatter* dei globuli rossi impedisce la visualizzazione delle pareti arteriose. La soluzione tecnica proposta dal nostro gruppo prevede l'infusione attraverso il catetere guida del contrasto iodixanolo 320, un composto non ionico ed isosmolare.

Si è scelto di impiegare il contrasto poiché l'alta viscosità del mezzo permette di allontanare il sangue per un periodo di tempo sufficiente per ottenere delle buone immagini OCT in segmenti arteriosi di almeno 3 cm. Al tempo stesso l'iso-osmolarità dello iodixanolo 320 permette l'iniezione in coronaria di quantità importanti di contrasto senza indurre aritmie maligne^{10,11}.

Va ricordato che l'esecuzione dell'esame OCT con tecnica non occlusiva ha comportato un modesto incremento della quantità complessiva di contrasto rispetto a quanto richiesto da una procedura standard di angioplastica e che, per tale ragione, non si è mai osservato un deterioramento della funzione renale.

La tecnica non occlusiva rappresenta una notevole semplificazione dell'esame OCT e permette di registrare le immagini in sicurezza e rapidamente, anche in presenza di un'anatomia complessa in pazienti instabili con restringimenti oppure con restringimenti diffusi^{6,9,12}.

In precedenza il nostro gruppo ha impiegato la soluzione tecnica attualmente raccomandata dalla LightLab che richiede la dilatazione mediante palloncino e *flushing* con soluzione fisiologica⁷. Questo approccio è risultato meno efficace e ha causato più ischemia rispetto alla tecnica non occlusiva (efficacia 89%, alterazione all'ECG 68% ed angina 31% dei soggetti). Inoltre il tempo procedurale era significativamente maggiore di quello ottenuto con il nostro approccio non occlusivo (18.4 ± 7.2 vs 6.3 ± 1.5 min), anche se la lunghezza media del segmento analizzato era maggiore (41.2 ± 11.3 vs 28.6 ± 6.1 mm).

Esperienze preliminari hanno indicato che l'uso di una dilatazione della placca condotta a pressioni fisiologiche non induce distorsione della parete vasale e della placca⁸. Tuttavia, non vi è la chiara dimostrazione che l'impiego di occlusione a bassa pressione non induca un danno endoteliale.

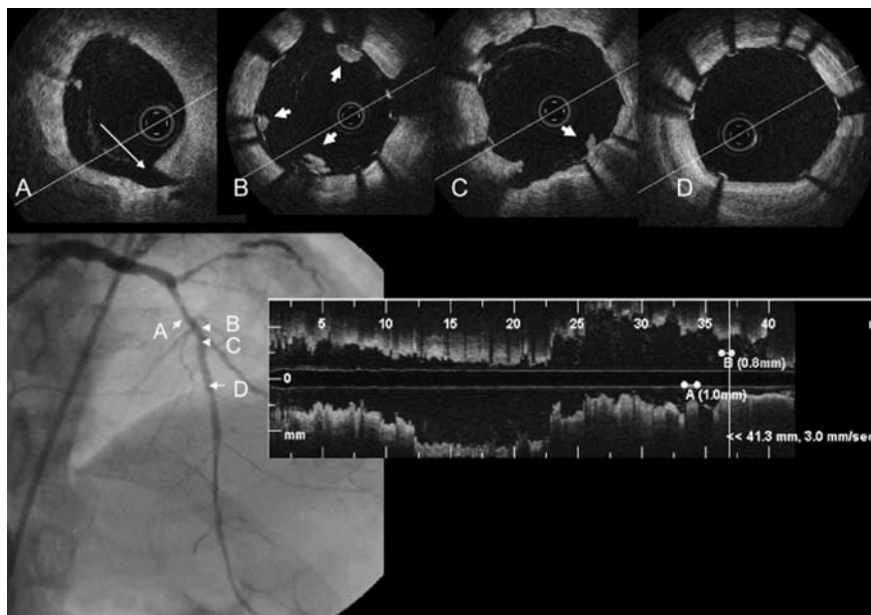


Figura 4. Immagini di tomografia a coerenza ottica ottenute dopo impianto di stent a rilascio di farmaco (lunghezza 23 mm), a livello dello stent e nei segmenti di riferimento. Sono state ottenute immagini ad alta risoluzione ed è stata evidenziata una dissezione a livello del margine prossimale (freccia nel pannello A), una trombosi con spessore di circa 200 μ nel tratto medio dello stent (freccie nei pannelli B e C) e delle maglie dello stent ben apposte nel segmento distale (pannello D).

Applicazioni attuali e future

L'alta risoluzione delle immagini ottenute e le caratteristiche intrinseche dell'OCT rendono questa metodica un potente strumento per lo studio e l'individuazione della placca vulnerabile. La variante più frequente della placca vulnerabile è caratterizzata da un pool lipidico, un sottile cappuccio fibroso e una maggiore infiltrazione macrofagica¹³. Inoltre l'analisi quantitativa di questi elementi nel tempo può consentire il monitoraggio degli effetti terapeutici, e valutare pertanto l'efficacia delle terapie farmacologiche nell'ambito di una prevenzione secondaria.

La semplificazione nell'esecuzione della tecnica è di fondamentale importanza per proporla come un prezioso strumento per approfondire lo studio della placca vulnerabile, analizzando le variazioni quantitative dei suoi componenti superficiali.

L'OCT potrebbe essere usata anche in aggiunta all'angiografia in quanto la precisa caratterizzazione della placca può ottimizzare la scelta e la valutazione degli interventi percutanei, permettendo inoltre la valutazione a distanza della crescita neointimale e dell'avvenuta copertura tissutale delle maglie dello stent¹⁴⁻¹⁶ (Figura 4).

Nel prossimo futuro, l'uso dell'OCT con le tecniche di acquisizione ad alta velocità (nel dominio della frequenza), permetterà di studiare le coronarie con piccole quantità di contrasto attraverso il catetere guida.

Riassunto

La tomografia a coerenza ottica (OCT) è una nuova tecnica di imaging intravascolare basata sulla luce ad infrarossi. Un limite importante della metodica risiede nella complessità dell'acquisizione delle immagini. Obiettivo di questa rassegna è di descrivere una

nuova tecnica non occludente per ottenere immagini OCT di buona qualità e di metterne in risalto la sicurezza e l'efficacia. Saranno inoltre descritti i passaggi necessari per ottenere immagini di buona qualità. Nell'articolo vengono riportati gli studi sperimentali condotti su modello animale, per identificare la soluzione ottimale da utilizzare per ottenere immagini di buona qualità e senza effetti collaterali. Lo iodixanolo 320 è risultato la soluzione con il miglior rapporto qualità dell'immagine/effetti collaterali. Con questo mezzo di contrasto è stato possibile acquisire immagini di segmenti coronarici sufficientemente lunghi. Vengono inoltre riportati i lavori condotti nell'uomo, sottolineando l'efficacia di tale tecnica di acquisizione in diversi scenari clinici (sindrome coronarica acuta ed angina instabile). Lo studio OCT con questa tecnica si è dimostrato efficace nella maggioranza dei pazienti permettendo in oltre il 95% dei casi il confronto tra la lesione *target* ed i segmenti di riferimento. Inoltre tale tecnica si è dimostrata rapida e sicura. La tecnica non occlusiva per ottenere immagini OCT è rapida ed efficace ed è in grado di semplificare l'attuale tecnica di acquisizione, riducendo in modo importante i tempi procedurali.

Parole chiave: Aterosclerosi; Imaging intravascolare; Tomografia a coerenza ottica.

Bibliografia

1. Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation* 2002; 106: 1640-5.
2. Jang IK, Bouma BE, Kang DH, et al. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 604-49.
3. Tanigawa J, Barlis P, Di Mario C. Intravascular optical coherence tomography: optimisation of image acquisition and quantitative assessment of stent strut apposition. *EuroInterv* 2007; 3: 128-36.
4. Jang IK, Tearney GJ, MacNeill B, et al. In vivo characterization

- of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography. *Circulation* 2005; 111: 1551-5.
- Lo studio mette in risalto le potenzialità della tecnica tomografica a coerenza ottica nella definizione dell'aterosclerosi coronarica.**
5. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, et al. Assessment of coronary arterial plaque by optical coherence tomography. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1172-5.
 6. Regar E, Prati F, Serruys PW. Intracoronary OCT application: methodological considerations. In: Regar E, van Leeuwen TG, Serruys P, eds. *Optical coherence tomography in cardiovascular research*. London: CRC Press, 2007: 53-64.
 7. Prati F, Fouad T, Ramazzotti V, Cera M. OCT: plaque morphology in the clinical setting. In: Regar E, van Leeuwen TG, Serruys P, eds. *Optical coherence tomography in cardiovascular research*. London: CRC Press, 2007: 71-7.
 8. Prati F, Cera M, Ramazzotti V, et al. **From bench to bedside: a novel technique of acquiring OCT images. *Circ J* 2008; 72: 839-43.**
Studio di sperimentazione animale effettuato per individuare la soluzione da iniettare in coronaria con maggior profilo di sicurezza ed efficacia.
 9. Prati F, Cera M, Ramazzotti V, Imola F, Giudice R, Albertucci M. **Safety and feasibility of a new non-occlusive technique for facilitated intracoronary optical coherence tomography (OCT) acquisition in various clinical and anatomical scenarios. *EuroInterv* 2007; 3: 365-70.**
Studio nell'uomo con applicazione della tecnica non occlusiva. Dal lavoro emergono dati sulla sicurezza ed efficacia della metodica.
 10. Chai CM, Almén T, Bååth L, Besjakov J. Adding sodium and calcium ions to the contrast medium iodixanol reduced the risk of ventricular fibrillation during perfusion of the left coronary artery in pigs: effects of electrolytes, viscosity, and chemotoxicity of an isotonic perfusate. *Acad Radiol* 2004; 11: 583-93.
 11. Matschke K, Gerk U, Mrowietz C, Park JW, Jung F. Influence of radiographic contrast media on myocardial oxygen tension: a randomized, NaCl-controlled comparative study of iodixanol vs iomeprol in pigs. *Acta Radiol* 2007; 48: 292-9.
 12. Yamaguchi T, Terashima M, Akasaka T, et al. Safety and feasibility of an intravascular optical coherence tomography image wire system in the clinical setting. *Am J Cardiol* 2008; 101: 562-7.
 13. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003; 108: 1664-72.
 14. Prati F, Zimarino M, Stabile E, et al. Does optical coherence tomography identify arterial healing after stenting? An in vivo comparison with histology, in a rabbit carotid model. *Heart* 2008; 94: 217-21.
 15. Chen BX, Ma FY, Luo W, et al. Neointimal coverage of bare-metal and sirolimus-eluting stents evaluated with optical coherence tomography. *Heart* 2008; 94: 566-70.
 16. Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet* 2008; 371: 899-907.