

# Rassegne

## Nuove modalità di imaging coronarico II.

### Ultrasonografia intracoronarica nella pratica clinica

Fabio A. Sgura, Carlo Di Mario

Divisione di Emodinamica, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

**Key words:**

Intravascular ultrasound;  
Percutaneous  
transluminal coronary  
angioplasty;  
Stent.

Coronary angiography remains the standard technique for the assessment and therapy of coronary artery disease. Recently, intravascular ultrasound (IVUS) has emerged as a new adjunctive invasive tool which allows the acquisition of direct images of the atherosclerotic plaque in the cardiac catheterization laboratory; however it cannot be considered as an alternative to angiography.

The aim of this article was to describe the indications, technique, and interpretation of IVUS imaging and its diagnostic and therapeutic applications, to review the pertaining literature and report the experience from our catheterization lab group. Ultrasound provides a unique method to study the regression or progression of atherosclerotic lesions *in vivo*. Lipid-laden lesions appear hypoechoic, fibromuscular lesions generate low-intensity or "soft echos" while the fibrous and calcified tissue impedes ultrasound penetration, obscuring the underlying vessel wall (acoustic shadowing).

IVUS has been used to evaluate arterial remodeling: positive remodeling is the increase in arterial size to compensate for plaque accumulation and represents a compensatory mechanism to preserve lumen size; negative remodeling is vessel shrinkage and has been implicated in restenosis after balloon angioplasty. Positive remodeling seems to be significantly more frequent in myocardial infarction and unstable angina, negative remodeling occurs more often in stable coronary syndromes and is the main mechanism of restenosis after balloon angioplasty. In ostial and bifurcation lesion, the stenosis may be obscured by overlapping contrast-filled structures. Intermediate stenoses are particularly problematic in patients whose symptomatic status is difficult to assess. In these ambiguous situations, ultrasound provides a tomographic perspective, independent of the radiographic projection, which often allows precise lesion quantification. IVUS has emerged as the optimal method for the detection of diffuse post-transplant vasculopathy. Rapidly progressive intimal thickening (> 0.5 mm increase) in the first year after transplantation has major negative prognostic significance. The safety of IVUS is well documented, with studies reporting complication rates varying from 1 to 3%; the complications most frequently reported is transient spasm. Ultrasound allows us to evaluate plaque morphology, plaque eccentricity and lesion length, often helping in procedural decision-making. IVUS demonstrates plaque fracture and arterial wall dissection more often than angiography. Coronary angiograms frequently underestimate disease burden, whereas IVUS identifies residual plaque burden and minimal lumen diameter as the most powerful predictor of clinical outcome (restenosis). Several IVUS studies of directional atherectomy have addressed the issue of more aggressive plaque removal possibly resulting in decreased angiographic restenosis rate. IVUS imaging has played a pivotal role in the optimization of stent therapy. The concept of high-pressure stent implantation disseminated quickly, and larger trials demonstrated the safety of stent implantation using high pressures. IVUS has shown that in-stent restenosis is determined by the degree of intimal hyperplasia within the stent or in the stent border.

In conclusion, the use of IVUS in the world is slowly increasing. Ultrasound commonly detects occult disease in patients with coronary artery disease. However, no short- or long-term studies have determined whether disease detected exclusively by ultrasound portends a worse prognosis as compared with "true normal" angiography.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (6): 579-592)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto l'1 marzo 2001;  
accettato il 30 marzo  
2001.

Per la corrispondenza:

Dr. Carlo Di Mario

Divisione di Emodinamica  
IRCCS Ospedale  
San Raffaele  
Via Olgettina, 60  
20132 Milano  
E-mail: dimario@  
micronet.it

### Introduzione

L'ultrasonografia intracoronarica (IVUS) rappresenta una nuova applicazione diagnostica nel laboratorio di emodinamica e permette, attraverso un catetere sonda miniaturizzato, di avere informazioni aggiuntive circa la morfologia della placca aterosclerotica. Tuttavia l'IVUS non deve essere consi-

derata un'alternativa, ma piuttosto una tecnica complementare all'angiografia. L'angiografia coronarica durante la procedura interventistica valuta, infatti, quantitativamente la riduzione del lume vasale, ma non può riconoscere altre caratteristiche del segmento stenotico quali la percentuale dell'area totale vasale occupata da placca aterosclerotica<sup>1,2</sup>. L'IVUS, invece, ha l'abilità di

fornire immagini della parete del vaso *in vivo*<sup>3</sup> ed è in grado, dopo interventi di angioplastica, di distinguere la nuova crescita tissutale e la restenosi da costrizione del vaso<sup>4-6</sup>. Numerosi studi hanno suggerito che l'IVUS può migliorare i risultati delle procedure interventistiche intracoronariche ed ottenere un incremento del diametro finale del lume del vaso, con riduzione delle complicanze procedurali e della restenosi a lungo termine.

Scopo di questo articolo è stato valutare questa nuova modalità di imaging coronarico e le sue applicazioni cliniche.

## Materiali e strumenti d'uso

L'attrezzatura richiesta per l'IVUS comprende due importanti elementi, un catetere coronarico che incorpora il trasduttore miniaturizzato ed una consolle che attiva il trasduttore, riceve e analizza il segnale ultrasonoro. Si possono distinguere due tipi di sistemi, meccanico ed elettronico. Nel sistema meccanico (Boston Scientific-CVIS, Sunnyvale, CA, USA) vi è un unico cristallo piezoelettrico che viene ruotato a 1800 giri/min per generare un'immagine circonferenziale. Nel sistema elettronico (Endosonics/Jomed, Rancho Cordova, CA, USA) sono presenti cristalli multipli all'estremità distale del catetere (64 nei cateteri di ultima generazione) attivati in sequenza affidando la ricostruzione delle immagini a rapidi processori che generano immagini circonferenziali on-line. Entrambi i sistemi forniscono immagini di qualità diagnostica, con possibilità di identificare le componenti della placca e di misurare lume ed area di sezione totale vasale. Le maggiori dimensioni del trasduttore dei sistemi meccanici permettono ancora una migliore risoluzione ed analisi dei dettagli fin anche se, in arterie molto tortuose, una rotazione non uniforme del trasduttore può indurre fastidiosi artefatti ed i cateteri meccanici, per la presenza del cavo rotante lungo lo shaft del catetere, si prestano meno alla normale inserzione di guide. Il problema è stato superato con lo sviluppo di un lume monorail corto limitato alla sola punta del catetere o con l'utilizzo di un lume finale comune che richiede di ritirare la guida prima di avanzare il trasduttore ultrasonografico. In entrambi i cateteri il trasduttore può essere avanzato o ritirato all'interno degli ultimi 15 cm sonolucanti del catetere, che rimane in posizione durante l'esame, permettendo un ritiro controllato senza attrito di parete qualora l'estremità prossimale del catetere sia connesso ad un sistema di ritiro motorizzato. I cateteri elettronici (Visions, e più recentemente Avantor della Endosonics) hanno anch'essi diametri di 1 mm circa pienamente compatibili con catetere guida da 6F, e sono disponibili in versione monorail ed over-the-wire. I cateteri vengono connessi ad una sofisticata consolle che permette l'acquisizione on-line, l'archiviazione di sequenze e di immagini, se le immagini sono ottenute durante un "pull-back" motorizzato, la ricostruzione tridimensionale dell'immagine che vie-

ne aggiornata on-line durante l'acquisizione e mostrata secondo un taglio di sezione longitudinale. Una peculiare caratteristica del sistema Endosonics è la possibilità di applicare un algoritmo di decorrelazione che permette di discriminare parete vasale e flusso ematico all'interno dell'arteria generando immagini nelle quali il flusso arterioso è codificato con codice di colore (in rosso).

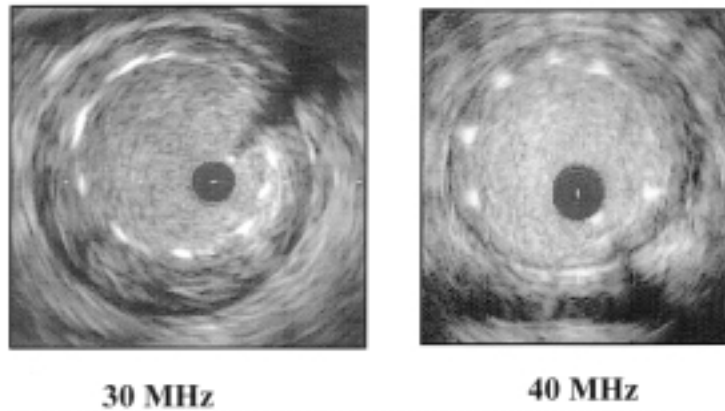
Anche se questo sistema non è sufficientemente preciso per permettere il calcolo dell'area luminale, questo metodo facilita comunque l'interpretazione dell'immagine e lo stesso principio può essere applicato per calcolare la velocità di flusso istantaneo, ricostruendo all'interno dell'arteria profili di flusso sovrapponibili all'immagine morfologica ecografica. Recentemente, anche nei sistemi meccanici, tradizionalmente affidati a metodi analogici di trattamento dell'immagine ed archiviazione su videocassetta, si è introdotto un metodo di archiviazione digitale e la ricostruzione tridimensionale on-line (Galaxy, Boston Scientific-CVIS, Sunnyvale, CA, USA; INDEC IVUS PLUS, Mountain View, CA, USA).

Per aumentare la risoluzione dell'immagine, gli ecografi intracoronarici utilizzano frequenze elevate, di 30 MHz<sup>7,8</sup> e, più recentemente, 40 MHz (Atlantis, Boston Scientific-CVIS, Sunnyvale, CA, USA)<sup>9</sup> (Fig. 1). Il limite di queste alte frequenze è la scarsa penetrazione e pertanto i trasduttori periferici o intracoronarici operano invece a frequenze inferiori (< 12.5 MHz).

La ricostruzione tridimensionale del segmento in esame presuppone l'uso di un sistema di pull-back meccanico che normalmente ritira il catetere ad una velocità costante di 0.5 mm/s. Per eliminare gli artefatti causati dal movimento del cuore durante i cicli cardiaci, è possibile eseguire un pull-back discontinuo sincronizzato con il picco dell'onda R dell'elettrocardiogramma<sup>10,11</sup>. Per la sua complessità ed aumentata durata questo metodo è limitato a rare applicazioni di ricerca.

## Interpretazione delle immagini

**Valutazione qualitativa.** La struttura delle arterie periferiche e coronariche è stata studiata ampiamente con IVUS sia *in vivo* che *in vitro*<sup>12-19</sup>. Coronarie prive di placca o iperplasia intimale mostrano un contorno luminale costituito da una struttura monolaminare. Più spesso e pressoché costantemente nei pazienti da noi esaminati per cardiopatia ischemica, si osserva una struttura trilaminare a bersaglio, con un contorno interno più denso, corrispondente alla placca/iperplasia intimale, una banda a bassa ecorifrangenza corrispondente alla tunica muscolare media, ed un contorno esterno altamente ecorifrangente legato al passaggio tra tunica media e membrana elastica esterna e sottostante avventizia. Perché si definisca questa struttura trilaminare è necessario che l'intima abbia uno spessore > 80-100  $\mu$ n. Data la possibilità che si sviluppi un'iperplasia fibrosa intimale, specie in segmenti di biforcazione, che

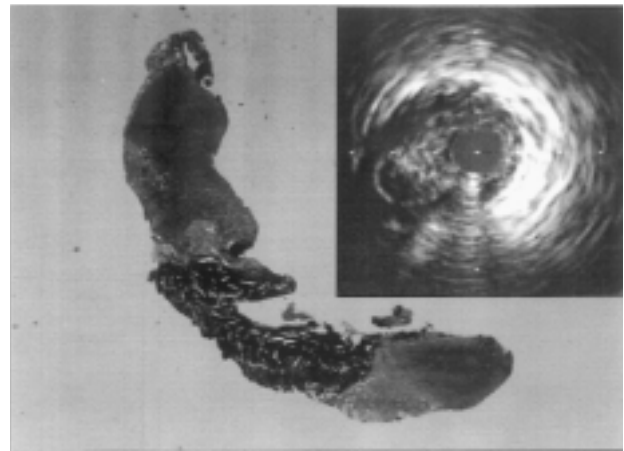


**Figura 1.** Due immagini ecografiche all'interno di un Wallstent Schneider ottenute con un trasduttore a 30 MHz (a sinistra, Ultracross) e 40 MHz (a destra, Atlantis) Boston Scientific: si noti che a 40 MHz vengono meglio definite le singole maglie dello stent ed appare più sottile il contorno avventiziale. Il sangue presenta notevole ecodensità per basso flusso, accentuata nell'immagine di destra ottenuta a maggiore frequenza.

può raggiungere in soggetti anziani spessori > 0.2-0.3 mm, la definizione di placca aterosclerotica andrebbe riservata a casi con ispessimenti più gravi<sup>12</sup>. L'IVUS valuta la progressione della placca aterosclerotica che si manifesta con un aumento dello spessore intimale e permette una parziale caratterizzazione della composizione della placca aterosclerotica. Dal confronto con studi istopatologici, emerge il fatto che una bassa ecodensità all'IVUS è correlata con presenza di materiale altamente cellulare (ad esempio restenosi) di trombo o di placca ricca di lipidi<sup>20</sup>; placche fibrose o fibrocalcifiche al contrario, presentano più elevata ecodensità simile o superiore a quella dell'avventizia, ed il fenomeno dello "shadowing" e della riverberazione identifica la sede della calcificazione<sup>21,22</sup>.

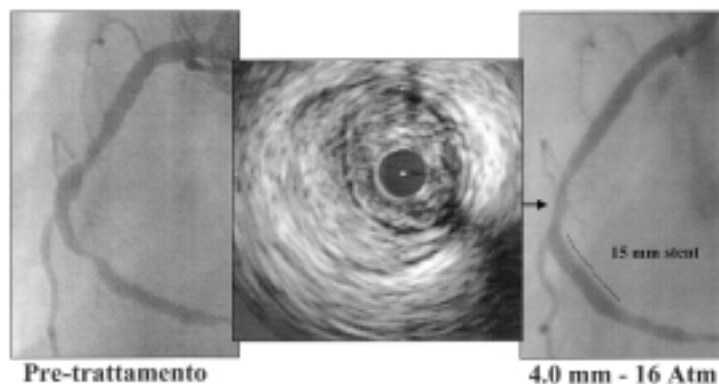
È importante sottolineare i molti tranelli che si possono porre al neofita entusiasta nell'interpretazione di immagini ecocardiografiche intravasali. La deposizione di materiale lipidico o di degenerazione necrotica può generare un'area a bassa ecodensità, spesso localizzata all'interno di una placca fibrosa o fibrocalcifica e separata dal lume vasale da cappuccio fibroso di vario spessore<sup>15,19,20,23</sup> (Fig. 2). Fra l'intima e l'avventizia tuttavia si possono creare aree ecoprive per presenza di dissezione (falso lume) o alla base di un'ampia placca che attenua il segnale ultrasonografico. L'IVUS non ha difficoltà a identificare il trombo *in vivo* quando questo si presenta come una massa mobile, che protrude nel lume del vaso. Al contrario il trombo murale che aderisce alla parete del vaso è di diagnosi più difficile. La sua ecodensità eterogenea, distinta dalla placca sottostante, con impronta da parte del catetere IVUS può suggerire la diagnosi, ma raramente offre elementi di certezza.

La presenza di un cono d'ombra e/o riverberi è un marker specifico di calcificazione<sup>21,22</sup> con alta sensibilità e specificità. L'estrema ecodensità generata da una placca fibrosa densa e la conseguente attenuazione del segnale IVUS possono mimare la presenza di un cono d'ombra. L'IVUS ha un ruolo rilevante per selezionare il tipo di procedura interventistica più appropriata, in



**Figura 2.** In alto a destra: placca eccentrica eterogenea a bassa ecorifrangenza con zona semilunare eco-priva negli strati profondi dell'intima, sovrastata da spesso strato fibroso e contornato da una linea ad alta rifrangenza con parziale cono d'ombra (ore 7). L'analisi istologica della placca prelevata con aterectomia direzionale dimostra tessuto fibroso a bassa cellularità e ampia zona di deposizione di cristalli di colesterolo. Da Arbustini, per gentile concessione.

maniera tale da avere una stima circa il rischio di possibili complicazioni (Fig. 3). In uno studio che analizza 1155 stenosi coronariche, le lesioni con presenza di calcio allo studio con l'IVUS rappresentavano il 73% dei casi; l'angiografia invece mostrava calcificazioni solo nel 38% dei casi<sup>21</sup>. La severità della calcificazione può essere valutata in modo semiquantitativo, come estensione circonferenziale, misurata in ore o in gradi, o quadranti del vaso e la distribuzione assiale, la lunghezza della placca calcifica, è misurata in mm durante il pull-back motorizzato<sup>24</sup>. La dissezione di solito avviene nel tratto di giunzione fra il tessuto soft e la zona di calcio per la diversa risposta alla tensione di queste due componenti della placca<sup>25-27</sup>. L'aterectomia rotazionale permette di rimuovere con successo il calcio subendoteliale e creare dei canali lisci che possono essere allargati con angioplastica coronarica (PTCA), aterectomia direzionale o impianto di stent<sup>28,29</sup>. L'uso di stent a bas-



**Figura 3.** A sinistra: stenosi della coronaria destra media a valle del ramo marginale acuto. Al centro: immagine ecografica nella sede indicata con freccia nell'angiogramma di destra: il lume vasale appare compresso con placca a bassa rifrangenza intorno al catetere ultrasonoro per la presenza di semiluna eccentrica all'esterno del contorno avventiziale legata all'induzione di stravasamento emorragico periavventiziale (ematoma extramurale). A destra: severa stenosi sviluppata a monte dello stent impiantato nella sede della lesione originaria. Solo l'ecografia intravasale permette la precisa identificazione del fattore causale (ematoma) guidando il successivo trattamento (ottimo risultato finale dopo impianto di un secondo stent).

sissimo profilo e di palloni che resistono ad altissime pressioni di gonfiaggio hanno ridotto considerevolmente l'uso di questa metodica permettendo il passaggio del materiale e l'espansione dello stent nella maggioranza dei casi.

Basandosi sulla loro ampia esperienza raccolta in pazienti di varia età, sia con malattia coronarica che con coronarie angiograficamente indenni studiati per malattia valvolare o dopo trapianto cardiaco, il gruppo di Essen si è posto l'obiettivo di applicare la classificazione patologica delle alterazioni aterosclerotiche proposte da Stary nell'interpretazione delle immagini IVUS<sup>30</sup>. Con l'eccezione delle lesioni preateromatose, al di sotto delle risoluzioni degli attuali sistemi IVUS, appare possibile definire tutti i diversi tipi di lesioni aterosclerotiche semplici (IV-V) o complesse (VI a-c) pur con le difficoltà e/o i limiti prima specificati. Lo stesso gruppo ha identificato morfologie peculiari di lesioni instabili, con frequente presenza di nicchie o ulcerazioni nel contesto della placca e trombi aggettanti o stratificati<sup>30</sup>.

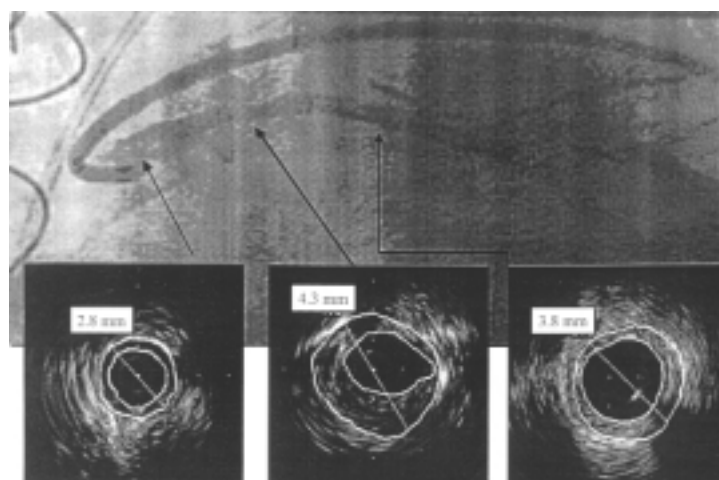
**Valutazione quantitativa.** La percentuale di area totale del vaso occupata dalla placca, rappresenta il più comune indice quantitativo per definire la placca aterosclerotica. La lesione aterosclerotica può essere presente in un segmento angiograficamente normale per l'allargamento compensatorio di parte della parete del vaso nella fase precoce del processo aterosclerotico che tende a mantenere costante il calibro del lume<sup>12,31-33</sup>. Le prime osservazioni patologiche di questo fenomeno di dilatazione compensatoria suggerivano che il restringimento del lume inizia quando la placca occupa più del 40% della sezione trasversale totale dell'area del vaso<sup>12</sup>. Pertanto, lesioni aterosclerotiche che occupano una percentuale dell'area totale del vaso, compresa fra il 20 e il 40%, sono spesso clinicamente e angiograficamente silenti e devono essere considerate come iperplasie di grado lieve<sup>12</sup>. Quando una placca aterosclerotica occupa più del 40% dell'area totale del lume può

essere classificata come una lesione aterosclerotica moderata.

L'IVUS tridimensionale<sup>8</sup> offre ulteriori vantaggi rispetto all'analisi convenzionale dell'IVUS. La ricostruzione di più immagini trasversali acquisite in sequenza durante pull-back motorizzato visualizza e quantifica interi segmenti coronarici, permette una precisa definizione del diametro minimo e massimo del lume del vaso, della lunghezza della stenosi e del volume della placca. Vengono così superati i limiti della tradizionale valutazione angiografica, in grado di cogliere solo in maniera indiretta gli effetti di interventi di prevenzione dell'aterosclerosi, e diviene possibile calcolare direttamente le modificazioni volumetriche nello stesso segmento a distanza<sup>34</sup>. Studi seriati permettono l'identificazione dei meccanismi e dell'entità della restenosi e lo studio della progressione/regressione dell'aterosclerosi.

**Rimodellamento vasale.** Il classico concetto di rimodellamento coronarico positivo introdotto per la prima volta da Glagov et al.<sup>31</sup> verso la fine degli anni '80, è stato recentemente rivisto con la dimostrazione della presenza di forme di rimodellamento inverso, negativo, per il quale anche placche di dimensioni relativamente modeste, se accompagnate da una riduzione dell'area vasale totale (rimodellamento negativo) possono indurre una riduzione critica del lume vasale. Queste due condizioni non possono essere riconosciute con l'angiografia, ma vengono distinte con l'IVUS<sup>32,35-39</sup> (Fig. 4). Nelle lesioni coronariche *de novo*, il rimodellamento positivo si manifesta nel 35-50% dei casi, e si associa più frequentemente a sindromi di presentazione clinica quali l'infarto miocardico e l'angina instabile. Al contrario il rimodellamento negativo è relativamente più raro (15-34%), e in questi casi la placca ha più spesso carattere fibroso o fibrocalcifico e si associa a sintomatologia stabile<sup>30,40-43</sup>.

Queste iniziali osservazioni sono state confermate da più recenti studi, che hanno stabilito che il rimodellamento positivo si manifesta più spesso nei pazienti



**Figura 4.** In alto: angiogramma di un bypass venoso safeno con stenosi ostiale e prossimale 11 anni dopo impianto di stent; le frecce indicano la posizione delle tre immagini ultrasonore al di sotto. A sinistra si noti la presenza di minima rima di iperplasia intimale concentrica all'anastomosi aortica del graft pur con lume ridotto per presenza di rimodellamento inverso (negativi "remodelling" o "paradoxical vasoconstriction" degli autori anglosassoni). Al centro, la stenosi eccentrica appare indotta da materiale a bassa ecorifrangenza con evidente rimodellamento positivo (diametro vasale totale di 4.3 mm contro i 3.8 mm del segmento normale a valle). A destra: presenza di moderato ispessimento intimale nel segmento del corpo del graft angiograficamente normale a valle.

con angina instabile, ipercolesterolemici, ed è associato con prognosi immediata e a distanza più sfavorevole dopo interventi percutanei, mentre il rimodellamento negativo è più comune nei soggetti con angina stabile, diabetici e fumatori<sup>42,44-49</sup>. Pasterkamp et al.<sup>50</sup> hanno osservato in questi due tipi di lesione una differenza del meccanismo di allargamento del lume nella parete del vaso dopo PTCA, con più frequente espansione del vaso come meccanismo di guadagno luminale nelle lesioni caratterizzate da rimodellamento negativo. Tipicamente la lesione restenotica dopo angioplastica, atereotomia o altri interventi senza stent è caratterizzata da un processo di costrizione o recoil tardivo, con meno di un terzo della riduzione luminale indotta da incremento della placca per iperplasia intimale<sup>4-6</sup>.

### Applicazioni cliniche

**Coronarie angiograficamente normali o con lesioni dubbie.** Le arterie coronarie angiograficamente indenni da lesioni rappresentano il 10-15% delle coronarografie eseguite per sospetta cardiopatia ischemica. Anche in assenza di lesioni angiograficamente visibili, la presenza di placca può essere spesso evidenziata con l'IVUS. Erbel et al.<sup>51</sup> hanno osservato presenza di placca nel 48% dei pazienti con sospetta cardiopatia ischemica e coronarie angiograficamente indenni da lesioni. Se si considerano anche i parametri funzionali (riserva di flusso coronarico e risposta vasomotoria endotelio-mediata) solo il 36% dei pazienti con sospetta cardiopatia ischemica e coronarie angiograficamente indenni presentano un quadro morfologico (IVUS) e funzionale (Doppler, risposta all'acetilcolina) di normalità.

L'uso combinato di metodi morfologici e morfometrici (angiografia, ecografia intravascolare) e funzionali

(Doppler) consentono di valutare la risposta dei vasi coronarici di conduttanza e di resistenza a dosi scalari di acetilcolina. In questo modo si è potuto osservare che coronarie angiograficamente indenni, o con segmenti con stenosi non superiori al 30% in presenza di placca all'ecografia intravascolare possono presentare una vasoconstrizione paradossa dopo basse dosi di acetilcolina.

Nuovi studi prospettici prolungati nel tempo (ENCORE II) sono stati iniziati allo scopo di correlare il grado di disfunzione endoteliale, la severità e le caratteristiche delle placche aterosclerotiche osservate ecograficamente, con la progressione della malattia aterosclerotica e la comparsa di eventi clinici a distanza. Pazienti e arterie con lesioni aterosclerotiche iniziali sono anche i candidati ideali a studi prolungati di regressione e/o progressione di placca, che rivalutano con studi seriati IVUS e ricostruzione tridimensionale l'impatto di aggressivi trattamenti ipolipemizzanti (Reversal of Atherosclerosis With Lipitor-REVERSAL e Norvasc for Regression of Manifest Atherosclerotic Lesions-NORMALIZE).

L'IVUS può essere usata anche per la valutazione di anomalie vasali potenzialmente ischemizzanti come ponti miocardici<sup>52</sup> o dissezioni coronariche spontanee<sup>51</sup>.

L'angiografia può generare errori nella valutazione della severità di una stenosi per visualizzazione subottimale. Stenosi ostiali o in sede di biforcazioni vasali sono mal valutabili per incuneamento del catetere guida o sovrapposizione di branche. Talvolta, la qualità delle immagini angiografiche è scadente, in particolare, quando si hanno pazienti estremamente obesi, enfisematosi o con deformità toraciche. A questo si aggiunge la difformità di valutazione in proiezioni ortogonali (ad esempio stenosi significativa in una proiezione che appare moderata nell'altra), una situazione non rara nella pratica clinica che indubbiamente complica l'aspetto

decisionale. L'IVUS non soffre di alcuna di queste limitazioni (Tab. I). La misurazione dell'area di sezione risulta semplice anche per un lume di morfologia non circolare ed è comune esperienza che l'IVUS può risolvere il dilemma di situazioni angiografiche intermedie o di lesioni ambigue e può dare informazioni chiare circa la necessità o meno di trattare una lesione dubbia<sup>53</sup>. L'esperienza di centri con frequente utilizzo dell'IVUS prima di procedure interventistiche dimostra che questo metodo impone di modificare la strategia inizialmente identificata sulla base dell'angiografia nel 40-50% dei casi<sup>54,55</sup> (Tab. I).

Nel paziente sottoposto a trapianto cardiaco la più importante causa di morbilità e mortalità è rappresentata dalla progressione della malattia coronarica<sup>56-58</sup>. Essendo il cuore denervato, i gravi eventi clinici dovuti alla progressione della malattia aterosclerotica coronarica, come l'infarto del miocardio, l'insufficienza cardiaca, la morte improvvisa, possono svilupparsi senza i sintomi premonitori dell'angina<sup>59</sup>. L'IVUS è una metodica efficace per la misurazione della proliferazione intimale nel paziente trapiantato, e può essere utilizzata in modo seriato nel primo anno e negli anni seguenti al trapianto cardiaco<sup>60-62</sup>. In tal modo è possibile rilevare placche resistenti nelle coronarie del donatore, presenti nel 56% dei casi in un'ampia casistica americana, nonostante la bassa età media dei donatori (32 anni)<sup>63</sup>. Lo sviluppo di iperplasia intimale è più rapido nel primo anno successivo al trapianto, quando il fenomeno è presente nel 40% dei casi<sup>64</sup>, mentre la calcificazione della placca è un processo che si manifesta tardivamente<sup>61,65</sup>. La presenza di uno spessore intimale  $\leq 0.3$  mm ad 1 anno dal trapianto rappresenta il più importante fattore predittivo indipendente all'analisi

multivariata di sopravvivenza cardiaca e di sopravvivenza senza necessità di ricorso a retrapianto in questi pazienti<sup>66,67</sup>.

**Guida ad interventi di rivascolarizzazione percutanea.** L'esame IVUS ci offre potenziali vantaggi rispetto all'angiografia nel decidere quale trattamento è più appropriato per un determinato tipo di stenosi. Malgrado l'estrema miniaturizzazione del catetere ultrasonografico, in molti casi prima della procedura interventistica la sonda endocoronarica occlude totalmente o pressoché totalmente la lesione, determinando un rapido sviluppo di segni e sintomi di ischemia miocardica, e alterando in parte l'interpretazione delle immagini per il ristagno di sangue ed il collasso del vaso distale. Nonostante queste limitazioni, lo studio ultrasonografico può essere eseguito con sicurezza nella gran parte dei casi e permette di valutare la composizione della placca, la sua eccentricità e lunghezza, modificando considerevolmente la strategia di trattamento. L'informazione che incide più profondamente nel modificare la prassi di trattamento è la misurazione delle reali dimensioni dell'arteria. In generale, l'IVUS mostra che, per la presenza frequente di coinvolgimento nel processo aterosclerotico di rimodellamento positivo anche nei segmenti angiograficamente indenni, è possibile usare palloni di calibro maggiore di quello inizialmente stimato alla valutazione angiografica. Questa informazione si traduce in un migliore risultato finale, con risparmio complessivo di tempo e costi di materiale per la scelta più adeguata di diametro e lunghezza del pallone o dello stent, evitando predilatazioni con palloni sottodimensionati e compensando, almeno in parte, i costi e la durata dello studio ecografico. L'IVUS può rilevare anche caratteristiche come la di-

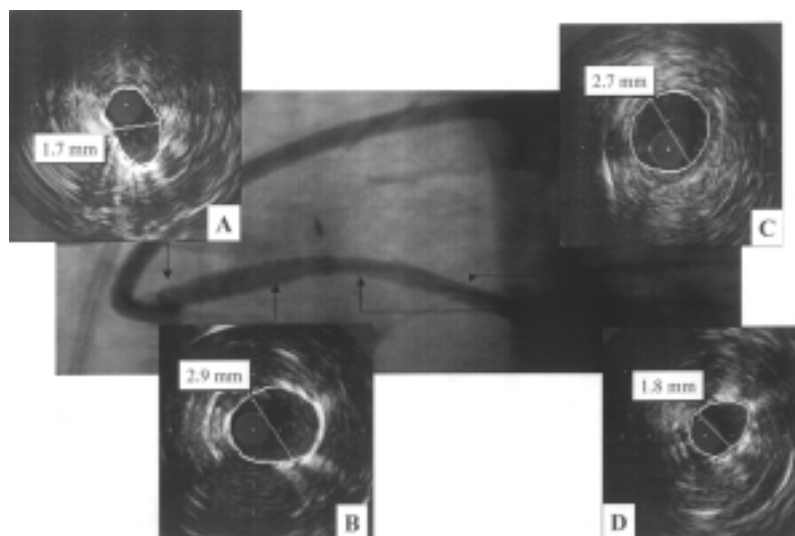
**Tabella I.** Indicazioni all'ultrasonografia intracoronarica (IVUS) in associazione alla procedura interventistica.

Applicazione clinica dell'IVUS	Principali vantaggi dell'IVUS	Score
Coronarie angiograficamente normali	Migliora l'accuratezza diagnostica (precoce evoluzione aterosclerotica, dissezione spontanea, ponte muscolare, ecc.)	+
Lesioni ambigue e intermedie	Misurazione e visualizzazione del lume	++
Coronarografia post-trapianto cardiaco	Valuta angiograficamente l'ispessimento intimale silente; identifica il gruppo a rischio di arteriopatia coronarica	++
Applicazione interventistica	- Pre-PTCA: selezionare il diametro del pallone - Post-PTCA: lesioni residue ad alto rischio, diametro luminale minimo, presenza o severità della dissezione - HSRCA: valutare prima della procedura l'appropriatezza dell'indicazione (diffusa calcificazione subendoteliale) - DCA: escludere a priori lesioni non idonee; diretta e adeguata valutazione di rimozione della placca, identificazione dell'efficacia e profondità dell'avventizia - Stent: completa adesione delle maglie dello stent alla parete del vaso, placca residua all'esterno degli strut o dissezioni che richiedono un supplementare trattamento; ottenimento di area minima all'interno dello stent pari al 90% della media dell'area - Brachiterapia: misurazione dei diametri del vaso lungo il segmento di interesse per un preciso calcolo della dose somministrata, ottenimento di area minima all'interno dello stent pari al 90% della media dell'area	++ ++ ++ ++ +++ +++

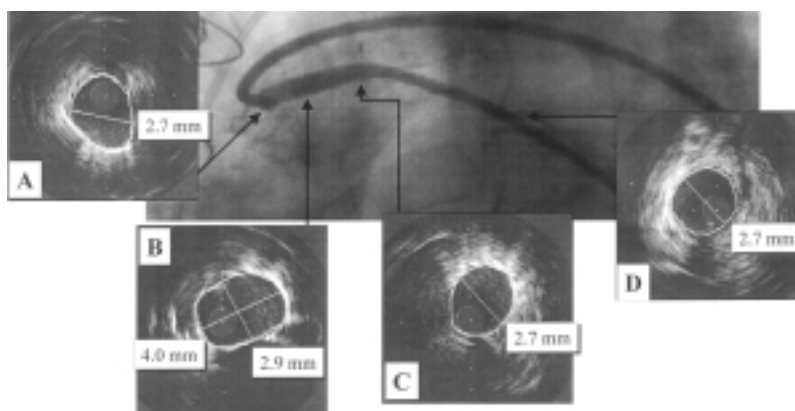
DCA = atrectomia direzionale; HSRCA = atrectomia coronarica rotazionale ad alta velocità; PTCA = angioplastica coronarica.

stribuzione eccentrica della placca e la presenza di calcio che si associano più frequentemente a dissezioni coronariche. L'altra importante informazione fornita dall'IVUS è la valutazione del risultato, più precisa rispetto a quella angiografica per la possibilità di misurare accuratamente anche aree di sezione non circolari e complesse come quelle che si vengono a formare dopo PTCA tradizionale. Infatti la presenza di dissezioni residue è mal evidenziata da una tecnica planare come l'angiografia, dove la dissezione spesso induce solo un aspetto di opacizzazione incompleta con contorni indistinti e piccoli difetti di riempimento. La discrepanza tra valutazione angiografica e IVUS è frequente anche dopo impianto di stent, con la necessità di dover eseguire interventi addizionali (più spesso post-espansione o impianto di altri stent) in molti casi angiograficamente già ottimali (Figg. 5 e 6). L'IVUS ha avuto un ruolo fondamentale nel definire la tecnica divenuta routine nell'im-

pianto di stent: l'espansione ad alta pressione. Le osservazioni del gruppo di Colombo<sup>68,69</sup> che stent espansi alle pressioni nominali di gonfiaggio dei palloni (6-8 atm) presentavano severe restrizioni residue hanno permesso di comprendere che l'alta incidenza di trombosi intrastent non era tanto legata all'intrinseca trombogenicità della protesi quanto all'imperfetto posizionamento nel vaso, con flusso turbolento da stenosi residua o incompleta apposizione dello stent alla parete vasale. La riduzione dell'incidenza di trombosi e l'eliminazione della necessità di usare anticoagulanti orali dopo impianto di stent hanno rappresentato una rivoluzione copernicana nel campo della cardiologia interventistica, rendendo lo stent il più frequente trattamento di rivascularizzazione percutanea coronarica. Questo progresso è stato essenzialmente legato alle informazioni ricevute dall'IVUS e all'introduzione di più efficaci trattamenti antiplastrinici. Anche se questi meriti storici sono riconosciuti da



**Figura 5.** Dopo impianto di stent Jomed lungo 19 mm ricoperto di politetrafluoroetilene è presente una modesta ipoespansione nel tratto distale dello stent nell'immagine angiografica. L'ecografia intravasale dimostra invece severa ipoespansione ed eccentricità all'anastomosi aortica del graf (A); lume di maggiore calibro e a conservata geometria circolare nella sede della placca a bassa rifrangenza più a valle (B); si notino gli artefatti (riverberazioni) intorno alla linea intensamente ecorifrangente determinata dal polimero di rivestimento dello stent; segmento di estrema ipoespansione vasale (1.8 mm di diametro nonostante l'uso di un pallone 3.5 mm dilatato a 20 atm) (D); segmento di riferimento distale (C).



**Figura 6.** Dopo post-dilatazione con pallone 4.0 mm a 22 atm il diametro minimo all'interno dello stent ricoperto raggiunge anche nei segmenti con espansione eccentrica dello stent (A, B e C) il diametro del segmento di riferimento distale (D).

tutti e l'esame IVUS prima e dopo interventi di rivascolarizzazione percutanea modifica con grande frequenza le modalità di intervento e migliora il risultato finale, vi sono opinioni contrastanti sull'opportunità di fare un uso routinario dell'IVUS durante intervento di rivascolarizzazione percutanea, alla luce anche dei risultati non univoci degli studi eseguiti.

**Ultrasonografia intracoronarica durante angioplastica coronarica ed aterectomia.** I primi studi con IVUS sono stati eseguiti dopo PTCA ed hanno suggerito che una stenosi residua severa con assenza di rottura di placca si associa ad alta frequenza di restenosi<sup>70-72</sup>. Tali studi hanno anche precisato il meccanismo del guadagno luminale dopo angioplastica, dimostrando che l'incremento di diametro vasale totale da stiramento della parete è l'elemento determinante dell'efficacia della procedura, con apparente riduzione della quantità di placca totale in parte legato alla redistribuzione della placca ai margini della lesione trattata<sup>73</sup>. Osservazioni preliminari hanno cercato di correlare composizione, quantità e distribuzione della placca con entità e meccanismo di guadagno luminale e frequenza e gravità di dissezione<sup>26,27,74-76</sup>. Lo studio CLOUT (Clinical Outcome With Ultrasound Trial)<sup>77</sup> ha proposto di migliorare i risultati dell'angioplastica utilizzando un pallone di diametro maggiore di quello selezionato sulla base dell'angiografia. Utilizzando un pallone con diametro intermedio tra diametro del lume vasale e diametro vasale totale (media-to-media) è stato ottenuto un incremento del diametro vasale da 1.95 a 2.21 mm senza aumentare l'incidenza di complicazioni.

Lo studio PICTURE (Post-IntraCoronary Treatment Ultrasound Restenosis Evaluation) è stato il primo ampio studio multicentrico con IVUS dopo PTCA ed ha evidenziato che la composizione della placca e la sua eccentricità non sono predittivi di restenosi dopo PTCA, correlata invece parzialmente all'estensione della dissezione ed alle dimensioni della placca residua dopo PTCA<sup>78</sup>. Il gruppo del Washington Heart Center ha eseguito l'analisi IVUS seriata di centinaia di casi dopo interventi di rivascolarizzazione percutanea senza stent<sup>79</sup>, valutando i parametri ultrasonografici predittivi di restenosi. L'analisi multivariata ha mostrato che la placca residua ed il diametro luminale minimo misurato con IVUS dopo trattamento erano predittori indipendenti di restenosi.

Il trial GUIDE II (Guidance by Ultrasound Imaging for Decision Endpoint)<sup>80</sup> ha valutato in 524 pazienti i fattori predittivi di restenosi dopo PTCA e aterectomia direzionale con l'IVUS, notando che la placca residua e il diametro minimo del lume raggiunto sono importanti fattori predittivi di ricorrenza dei sintomi.

I dati IVUS di vari trial di aterectomia direzionale (Coronary Angioplasty Versus Excisional Atherectomy Trial-CAVEAT<sup>81</sup>, Optimal Atherectomy Restenosis Study-OARS<sup>82</sup>, Balloon versus Optimal Atherectomy Trial-BOAT<sup>83</sup>, Adjunctive Balloon Angioplasty After

Coronary Atherectomy Study-ABACAS<sup>84</sup>, European Carvedilol Atherectomy Restenosis-EUROCARE<sup>85</sup>) confermano che la restenosi angiografica si riduce con l'uso di protocolli più aggressivi e con l'ottenimento di un lume più ampio con maggiore rimozione di placca. In un recente studio giapponese (Stent versus Directed Atherectomy Randomized Trial-START)<sup>86</sup> si riscontrava una minore restenosi a distanza (16%) nel gruppo trattato con sola aterectomia rispetto ai pazienti trattati con impianto di stent (33%). I risultati dello studio SOLD (Stenting after Optimal Lesion Debulking)<sup>87</sup> nel quale l'aterectomia eco-guidata era seguita da impianto di stent hanno riconciliato le due tecniche<sup>87</sup>, portando l'incidenza di restenosi per lesioni della discendente anteriore prossimale al di sotto del 10%<sup>88</sup>.

Lo studio SIPS (Strategy for Intracoronary Ultrasound-Guided PTCA and Stenting)<sup>89</sup> e UPSIZE<sup>90</sup> possono essere considerati la logica continuazione della strategia dello studio CLOUT in un'epoca di piena disponibilità dello stent.

Mentre nel CLOUT trial<sup>77</sup> il pallone era scelto con un diametro intermedio tra quello del lume vasale e quello media-to-media, la disponibilità di stent per coprire dissezioni gravi permette un ulteriore upsizing del pallone, usando palloncini di diametro pari al diametro vasale totale (media-to-media). Paradossalmente, specie nello studio UPSIZE<sup>90</sup>, focalizzato su lesioni in vasi di maggiori dimensioni, la necessità di ricorrere allo stent durante PTCA eco-guidata è bassa (< 20%), con restenosi a distanza del 21%.

La mancata randomizzazione e la favorevole selezione delle caratteristiche lesioni sono limiti superati dello studio SIPS<sup>89</sup> che dimostra come l'IVUS, utilizzato per ottimizzare la procedura di PTCA, definisce quali risultati siano accettabili senza ricorrere allo stent, migliora l'espansione dello stent quando questo debba essere impiantato e riduce la necessità di rivascolarizzazione a distanza senza gravare sui costi totali, paragonabili o inferiori visto il minore utilizzo di palloni e stent.

Abizaid et al.<sup>91</sup> e il gruppo di Colombo<sup>92</sup> hanno applicato questa strategia nel contesto di stenosi lunghe e/o vasi piccoli, mostrando che l'uso di stent è necessario solo in caso di mancato raggiungimento di criteri predefiniti di area di sezione minima assoluta (5.5 o 6.0 mm<sup>2</sup>) e severa placca residua. Le immagini IVUS permettono di ottimizzare i risultati dell'angioplastica in queste lesioni complesse e riducono il ricorso allo stent al 50-60% dei casi. In particolare Moussa et al.<sup>92</sup> hanno proposto una strategia di impianto di stent focale, limitato al segmento che non raggiunge i criteri IVUS ottimali per dissezione dopo PTCA (spot stenting).

**Guida ultrasonografica nell'impianto di stent.** Osservazioni con l'IVUS hanno confermato che la restenosi intrastent è dovuta principalmente alla proliferazione di neointima all'interno o ai bordi dello stent<sup>93,94</sup>,



mentre lo stent non ha recoil a distanza<sup>95</sup>. Vari studi concordano sul fatto che dopo l'impianto di stent, il lume minimo assoluto conseguito è il più importante predittore di restenosi<sup>68,96-98</sup>. Più recentemente la presenza di una placca residua all'esterno degli strut è correlata con un'aumentata proliferazione neointimale tardiva intrastent con conseguente tardiva restenosi<sup>99</sup>. La meta-analisi di ampi trial con il solo utilizzo dello stent, quali il MUSIC trial (Multicenter Ultrasound Stenting in Coronaries Study)<sup>100</sup>, il WEST-2 (West European Stent Trial II)<sup>101</sup>, l'ESSEX (European Scimed Stent Experience)<sup>102</sup>, l'ERASER<sup>103</sup> (Evaluation of ReoPro and Stenting to Eliminate Restenosis) e il TRAPIST (Trapidil vs placebo to Prevent In-Stent Intimal Hyperplasia)<sup>96</sup>, hanno dimostrato che l'area minima intrastent, la quantità di placca preesistente, il piccolo calibro del segmento di riferimento del vaso, l'occlusione totale dello stent, la storia di diabete mellito, l'impianto di stent lungo, erano i maggiori fattori predittivi di restenosi intrastent nel follow-up a 6 mesi, fornendo un algoritmo che permette di predire il rischio di restenosi dopo impianto<sup>96</sup>.

Vari criteri sono stati proposti a guidare l'espansione ottimale dello stent con IVUS. Nel tentativo di sistematizzare i comportamenti variabili da centro a centro e sulla base dell'esperienza dei centri leader di Milano e Monaco nell'impianto eco-guidato di stent, lo Steering Committee dello studio MUSIC<sup>100</sup> suggerì che ogni sforzo venisse compiuto per ottenere un'area minima all'interno dello stent almeno pari al 90% della media dell'area di riferimento prossimale e distale o uguale (100%) all'area di riferimento distale, rispettando anche criteri di simmetria circolare del lume e ottenendo completa apposizione delle maglie dello stent. Questi criteri sono stati originariamente proposti per creare un condotto vasale regolare, senza turbolenza per stenosi residua che facilitasse vortici, aggregazione piastrinica e trombosi subacuta dello stent, ma le bassissime restenosi e incidenza di reintervento nello studio MUSIC (10 e 6.7%) suggeriscono la validità di questi criteri anche nella prevenzione della restenosi.

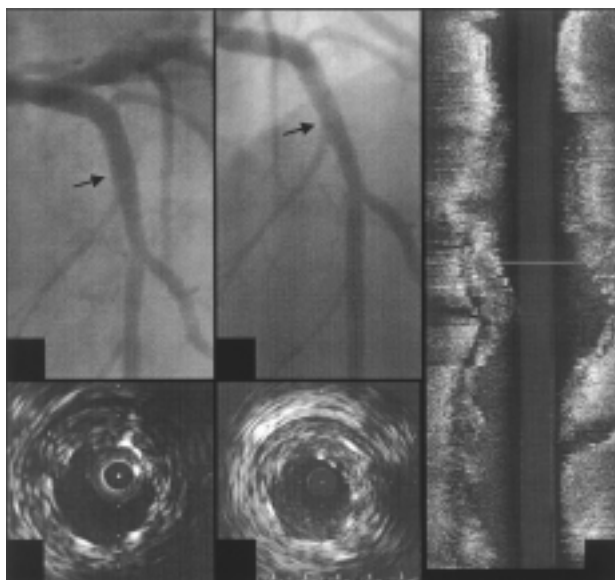
Un sottostudio prospettico nell'ambito dello studio STARS (Can Routine Ultrasound Influence Stent Expansion-CRUISE)<sup>104</sup> aveva dimostrato un significativo incremento di area minimale finale nello stent nel gruppo con guida ecografica ed una riduzione dell'incidenza di reinterventi sulla lesione target dal 15.3 all'8.5% ( $p < 0.05$ ). In questo studio tuttavia, il confronto avveniva tra pazienti trattati in diversi centri, alcuni che applicavano sempre ed altri che non usavano affatto l'IVUS come guida all'impianto di stent. Meno favorevoli sono risultati gli esiti degli studi randomizzati. Nello studio RESIST (Restenosis after IVUS Guided Stenting)<sup>105</sup> la presenza di una notevole ma non significativa riduzione di incidenza di nuova angioplastica nel gruppo con impianto di stent eco-guidato poteva suggerire che più ampi studi randomizzati mostrassero una

significativa differenza. Al contrario, sia lo studio europeo OPTICUS (Optimization with ICUS to Reduce Stent Restenosis)<sup>106</sup> su 550 pazienti con endpoint angiografico (restenosi) che lo studio statunitense AVID<sup>107</sup> (Angiography Versus Intravascular-Directed Stent Placement) su 800 pazienti con endpoint clinico non mostravano differenze nell'endpoint primario. Il dato sorprendente, specie nello studio OPTICUS, è l'eccellente espansione e la bassa incidenza di restenosi osservata nel gruppo a guida angiografica, a suggerire che in centri con grande esperienza di IVUS sia possibile ottenere un'espansione ottimale dello stent anche senza l'uso routinario dell'IVUS. Lo studio AVID ha identificato sottogruppi con significativa riduzione di incidenza di nuova rivascolarizzazione (lesioni in graft, coronaria destra, ecc.). La dettagliata analisi retrospettiva dei risultati ottenuti a Milano paragonati a quelli di un gruppo con sola guida angiografica<sup>108</sup> ha dimostrato uno scadimento di risultati quando, nel timore di rottura indotta dalla sovradistensione dello stent con palloni troppo complianti, si era passati da criteri basati sulla misurazione dell'area/diametro vasale totale a criteri solo luminografici quali quelli applicati nello studio MUSIC<sup>100</sup>.

Anche se l'uso clinico generalizzato dell'IVUS come guida all'impianto di stent trova molti detrattori che contestano il fallimento degli studi randomizzati, nessuno nega l'utilità dell'IVUS per valutare con precisione sede, meccanismo ed entità della restenosi, distinguendo ipoespansione e iperplasia intimale. L'IVUS è divenuta ormai un metodo standard per paragonare l'efficacia di diversi interventi volti a ridurre l'iperplasia intimale nello stent, da interventi meccanici a farmaci locali o sistemici (ERASER)<sup>103</sup> alla brachiterapia ed all'uso di stent ricoperti con farmaci antiproliferativi<sup>109</sup>.

**Brachiterapia.** Le radiazioni endocoronariche (brachiterapia) sono una nuova e promettente tecnica per prevenire o trattare la restenosi intrastent<sup>110-112</sup> (Fig. 7). Le radiazioni gamma sono state impiegate nei primi trial randomizzati per prevenire la formazione di neointima nel segmento stentato ed hanno dimostrato di ridurre la ricorrente restenosi intrastent<sup>110,112,113</sup>.

L'IVUS permette la misurazione di tutti i parametri (diametro del lume e del vaso e distanza della sorgente in tutte le posizioni lungo il segmento da trattare) che sono richiesti per un preciso calcolo della dose somministrata. Lo studio SCRIPPS (Scripps Coronary Radiation to Inhibit Proliferation Post-Stenting)<sup>114</sup> è il primo che ha dimostrato una significativa riduzione di incidenza di nuova restenosi dopo brachiterapia con iridio-192. In tale studio, la dose e i tempi di presenza della sorgente erano calcolati sull'immagine IVUS in modo da fornire una dose minima all'avventizia dalla parete lontana della sorgente sana di 8 Gy senza superare un limite massimo di 24 Gy alla parete vicina. Per la difficoltà di corretta applicazione di questo calcolo in successivi studi multicentrici (gamma 1) e nel tentativo di



**Figura 7.** Persistente ottimo risultato 6 mesi dopo brachiterapia con sorgente beta-emittente (16 Gy a 1 mm dalla superficie del pallone centrante, Galileo, Guidant). In alto a sinistra: angiogrammi digitali subito dopo (a sinistra) ed a 6 mesi (al centro) dall'impianto di stent Multilink espanso a 3.5 mm con dimostrazione di ottima espansione immediata, confermata dall'immagine ultrasonografica (in basso a sinistra), e di completa assenza di iperplasia intimale a distanza (in basso al centro). La ricostruzione longitudinale (a destra) conferma la completa assenza di iperplasia intimale lungo l'intero segmento trattato. Le frecce nelle immagini angiografiche e la linea bianca nella ricostruzione longitudinale indicano la posizione delle due immagini ultrasonografiche.

evitare l'obbligo di un'analisi obbligatoria dei dati IVUS durante brachiterapia, la gran parte degli studi più recenti si è limitata a usare la misurazione angiografica del lume vasale.

L'uso di metodi on-line di ricostruzione tridimensionale dell'IVUS, eseguita in pochi minuti dopo l'acquisizione delle immagini, permette peraltro la sovrapposizione di isodosi per facilitare il calcolo rapido della dose efficace somministrata al 90% della placca intimale<sup>115</sup>.

Attraverso la quantizzazione volumetrica dell'IVUS tridimensionale si è visto come la malapposizione dello stent e il ritardo nella riendotelizzazione possono essere fattore scatenante di una trombosi coronarica dopo radioterapia, che si manifesta fino al 6-10% dei casi<sup>116</sup>.

## Conclusioni

Nonostante l'IVUS sia stata ormai eseguita in decine di migliaia di pazienti, notiamo come questa metodica non riesce ancora a maturare da tecnica di "ricerca" a metodo clinico di uso routinario e permane discordanza di indirizzo relativamente alla sua utilità nell'angioplastica eco-guidata. Nessuno può negare un ruolo essenziale dell'IVUS quando ci troviamo di fronte allo studio di condizioni come la quantizzazione *in vivo* della proliferazione intimale delle coronarie e la progressione della malattia coronarica. È eviden-

te che l'IVUS può aiutarci a selezionare il miglior diametro e lunghezza del palloncino durante la PTCA, a confermare l'ottimale rimozione della placca con atrectomia coronarica direzionale e l'adeguata espansione dello stent. L'IVUS può migliorare i risultati sia nell'immediato, riducendo le complicazioni durante l'ospedalizzazione, sia a lungo termine, riducendo la restenosi.

## Riassunto

L'angiografia coronarica rimane ancora la più importante tecnica per lo studio e la terapia della cardiopatia ischemica. Da alcuni anni l'ultrasonografia intracoronarica (IVUS) rappresenta una nuova metodica diagnostica e terapeutica nel laboratorio di emodinamica e permette di avere informazioni aggiuntive circa la morfologia della placca aterosclerotica. Questa tecnica deve essere considerata supplementare e non alternativa alla coronarografia. Scopo di questo articolo è la descrizione di materiali, tecnica di esame ed interpretazione diagnostica delle immagini IVUS e delle sue applicazioni terapeutiche alla luce di una completa revisione della recente letteratura e dalle esperienze del nostro Centro.

L'IVUS valuta la progressione della placca aterosclerotica che si manifesta con un aumento dello spessore intimale e permette una parziale caratterizzazione della composizione della placca aterosclerotica. Dal confronto con studi istopatologici emerge il fatto che una bassa ecodensità all'IVUS è correlata con la presenza di materiale altamente cellulare (ad esempio restenosi) di trombo o di placca ricca di lipidi; placche fibrose o fibrocalcifiche al contrario, presentano più elevata ecodensità simile o superiore a quella dell'avventizia, ed il fenomeno dello "shadowing" e della riverberazione identifica la presenza della calcificazione. Il rimodellamento coronarico, positivo quando si manifesta una dilatazione compensatoria da parte della parete del vaso, inverso, o negativo, se accompagnato da una riduzione critica del lume vasale totale, non può essere riconosciuta con l'angiografia, ma è ben identificato con l'IVUS. Il rimodellamento positivo si manifesta nel 35-50% dei casi, e si associa più frequentemente a infarto miocardico o angina instabile, mentre il rimodellamento negativo è relativamente più raro (15-34% dei casi) ed è tipico della restenosi dopo angioplastica coronarica.

Stenosi ostiali o in sede di biforcazioni vasali sono mal valutabili per incuneamento del catetere guida o sovrapposizione di branche. L'IVUS non soffre di queste limitazioni e può risolvere il dilemma di stenosi angiograficamente di gravità intermedia o di lesioni ambigue. Nel paziente sottoposto a trapianto cardiaco l'IVUS fornisce informazioni sulla progressione della malattia coronarica più precocemente rispetto all'angiografia. La presenza o assenza di significativa iper-

plasia intimale 1 anno dopo trapianto è indice con valore prognostico indipendente.

Lo studio ultrasonografico può essere eseguito con sicurezza nella gran parte dei casi e permette di valutare la composizione della placca, la sua eccentricità e lunghezza, modificando considerevolmente le strategie di trattamento. Questa informazione si traduce in un miglioramento del risultato finale, con un risparmio complessivo di tempo e costo di materiale per la scelta più adeguata di diametro e lunghezza del pallone e dello stent. Dopo angioplastica la presenza di dissezioni residue è mal evidenziata da una tecnica planare come l'angiografia che spesso mostra solo un aspetto di opacizzazione incompleta con contorni indistinti e piccoli difetti di riempimento. Questa limitazione non è presente con l'IVUS che permette di determinare con precisione la placca residua ed il diametro luminale minimo, elementi predittivi di restenosi. I dati IVUS dei vari trial di atereotomia direzionale concordano sul fatto che la restenosi angiografica si riduce con l'uso di protocolli più aggressivi e con l'ottenimento di un lume più ampio con maggiore rimozione di placca. L'IVUS ha avuto un ruolo fondamentale nel definire la tecnica divenuta routine nell'impianto di stent: l'espansione ad alta pressione. Infatti stent ipoespansi (6-8 atm) portavano ad un'alta incidenza di trombosi intrastent la quale non era tanto legata all'intrinseca trombogenicità della protesi quanto all'imperfetta espansione della protesi ed al mancato accollamento alla parete vasale. L'IVUS ha dimostrato che la restenosi intrastent è dovuta alla proliferazione intimale all'interno o ai bordi dello stent, mentre lo stent non ha recoil a distanza.

In conclusione, nessuno può negare un ruolo essenziale dell'IVUS come metodo di ricerca ideale nella quantizzazione *in vivo* della proliferazione intimale delle coronarie, con applicazione nella valutazione del meccanismo di interventi di angioplastica e restenosi e nello studio della progressione della malattia coronarica. L'IVUS, però, non riesce ancora a mutare da tecnica di "ricerca" a metodo di frequente applicazione clinica anche per l'assenza o i risultati contraddittori degli studi randomizzati e permane discordanza relativamente all'utilità del suo uso routinario nell'angioplastica.

**Parole chiave:** Angioplastica coronarica transluminale percutanea; Stent; Ultrasonografia intracoronarica.

## Bibliografia

1. Haase J, Di Mario C, Slager CJ, et al. In-vivo validation of on-line and off-line geometric coronary measurements using insertion of stenosis phantoms in porcine coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1992; 27: 16-27.
2. Lipscomb K, Hooten S. Effect of stenotic dimensions and blood flow on the hemodynamic significance of model coronary arterial stenoses. *Am J Cardiol* 1978; 42: 781-92.
3. Tobis JM, Mallery J, Mahon D, et al. Intravascular ultra-

- sound imaging of human coronary arteries in vivo. Analysis of tissue characterizations with comparison to in vitro histological specimens. *Circulation* 1991; 83: 913-26.
4. Di Mario C, Gil R, Camenzind E, et al. Quantitative assessment with intracoronary ultrasound of the mechanisms of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty and directional coronary atherectomy. *Am J Cardiol* 1995; 75: 772-7.
5. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94: 35-43.
6. Kimura T, Kaburagi S, Tamura T, et al. Remodeling of human coronary arteries undergoing coronary angioplasty or atherectomy. *Circulation* 1997; 96: 475-83.
7. Bouma CJ, Niessen WJ, Zuiderveld KJ, Gussenhoven EJ, Viergever MA. Automated lumen definition from 30 MHz intravascular ultrasound images. *Med Image Anal* 1997; 1: 363-77.
8. Costa M, Kozuma K, Gaster AL, et al. Three-dimensional intravascular ultrasonic assessment of the local mechanism of restenosis after balloon angioplasty. *Heart* 2001; 85: 73-9.
9. Prati F, Arbustini E, Labellarte A, et al. Intravascular ultrasound insights into plaque composition. *Z Kardiol* 2000; 89: 117-23.
10. Li W, von Birgelen C, Di Mario C, et al. Semi-automated contour detection for volumetric quantification of intracoronary ultrasound. *Computers in Cardiology*. Washington, DC: IEEE Computer Society Press, 1994: 277-88.
11. Li W, van der Steen AF, Lancee CT, Cespedes I, Bom N. Blood flow imaging and volume flow quantitation with intravascular ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1998; 24: 203-14.
12. Di Mario C, Gorge G, Peters R, et al. Clinical application and image interpretation in intracoronary ultrasound. Study Group on Intracoronary Imaging of the Working Group of Coronary Circulation and of the Subgroup on Intravascular Ultrasound of the Working Group of Echocardiography of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1998; 19: 207-29.
13. Siegel RJ, Chae JS, Maurer G, Berlin M, Fishbein MC. Histopathologic correlation of the three-layered intravascular ultrasound appearance of normal adult human muscular arteries. *Am Heart J* 1993; 126: 872-8.
14. 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: 1087-99.
15. Di Mario C, Madrestma S. Detection and characterization of vascular lesions by intravascular ultrasound: an in vitro study correlated with histology. *J Am Soc Echocardiogr* 1992; 5: 135-46.
16. Potkin BN, Bartorelli AL, Gessert JM, et al. Coronary artery imaging with intravascular high-frequency ultrasound. *Circulation* 1990; 81: 1575-85.
17. Bartorelli AL, Potkin BN, Almagor Y, Keren G, Roberts WC, Leon MB. Plaque characterization of atherosclerotic coronary arteries by intravascular ultrasound. *Echocardiography* 1990; 7: 389-95.
18. Peters RJ, Kok WE, Havenith MG, Rijsterborgh H, van der Wal AC, Visser CA. Histopathologic validation of intracoronary ultrasound imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1994; 7: 230-41.
19. Grove A, Zeiher A, Zollner U, et al. Receiver operator curve analysis of sensitivity and specificity of intravascular ultrasound pictures compared with histologic findings. (abstr) *Circulation* 1995; 92: I-78.
20. Gussenhoven EJ, Essed CE, Lancee CT, et al. Arterial wall

- characteristics determined by intravascular ultrasound imaging: an in vitro study. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 947-52.
21. Mintz GS, Popma J, Pichard A, et al. Patterns of calcification in coronary artery disease. A statistical analysis of intravascular ultrasound and coronary angiography in 1155 lesions. *Circulation* 1995; 91: 1960-5.
  22. Scott DS, Arora UK, Farb A, Virmani R, Weissman NJ. Pathologic validation of a new method to quantify coronary calcific deposits in vivo using intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 2000; 85: 37-40.
  23. Peters RJ, Kok WE, Bot H, Visser CA. Characterization of plaque components with intracoronary ultrasound imaging: an in vitro quantitative study with videodensitometry. *J Am Soc Echocardiogr* 1994; 7: 616-23.
  24. Ziada KM, Kapadia SR, Tuzcu EM, Nissen SE. The current status of intravascular ultrasound imaging. *Curr Probl Cardiol* 1999; 24: 541-66.
  25. Fitzgerald PJ, Ports TA, Yock PG. Contribution of localized calcium deposits to dissection after angioplasty. An observational study using intravascular ultrasound. *Circulation* 1992; 86: 64-70.
  26. Botas J, Clark D, Pinto F, et al. Balloon angioplasty results in increased segmental coronary distensibility: a likely mechanism of percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1043-52.
  27. Baptista J, Di Mario C, Prati F, et al. Impact of plaque morphology and composition on the mechanisms of lumen enlargement using intracoronary ultrasound and quantitative angiography after balloon angioplasty. *Am J Cardiol* 1996; 77: 115-21.
  28. Kovach JA, Mintz G, Pichard AD, et al. Sequential intravascular characterization of the mechanisms of rotational atherectomy and adjunct balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1024-32.
  29. Mintz G, Pichard AD, Popma JJ, et al. Preliminary experience with adjunct directional atherectomy after high-speed rotational atherectomy in the treatment of calcific coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994; 73: 423-30.
  30. Erbel R, Ge J, Gorge G, et al. Intravascular ultrasound classification of atherosclerotic lesions according to American Heart Association recommendation. *Coron Artery Dis* 1999; 10: 489-99.
  31. Glagov S, Weisenberg E, Zarins C, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 316: 1371-5.
  32. Weissman NJ, Mendelson FO, Palacios IF, Weyman AE. Development of coronary compensatory enlargement in vivo sequential assessments with intravascular ultrasound. *Am Heart J* 1995; 130: 1283-5.
  33. Berglund H, Luo H, Nishioka T, et al. Highly localized arterial remodeling in patients with coronary atherosclerosis: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 1997; 96: 1470-6.
  34. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, et al. Limitations of angiography in the assessment of plaque distribution in coronary artery disease: a systematic study of target lesion eccentricity in 1446 lesions. *Circulation* 1996; 93: 924-31.
  35. Klingensmith JD, Shekhar R, Vince DG. Evaluation of three-dimensional segmentation algorithms for the identification of luminal and medial-adventitial borders in intravascular ultrasound images. *IEEE Trans Med Imaging* 2000; 19: 996-1011.
  36. Klingensmith JD, Vince DG, Kuban BD, et al. Assessment of coronary compensatory enlargement by three-dimensional intravascular ultrasound. *Int J Card Imaging* 2000; 16: 87-98.
  37. Pasterkamp G, Mali WP, Borst C. Application of intravascular ultrasound in remodelling studies. *Semin Interv Cardiol* 1997; 2: 11-8.
  38. Nakamura M, Nishikawa H, Mukai S, et al. Impact of coronary artery remodeling on clinical presentation of coronary artery disease: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 63-9.
  39. Mintz G. Remodeling and restenosis: observation from serial intravascular ultrasound. *Curr Interv Cardiol Rep* 2000; 2: 316-25.
  40. Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Popma JJ, Leon MB. Contribution of inadequate arterial remodeling to the development of focal coronary artery stenoses. An intravascular ultrasound study. *Circulation* 1997; 95: 1791-8.
  41. Nishioka T, Luo H, Eigler N, et al. Contribution of inadequate compensatory enlargement to development of human coronary artery stenosis: an in vivo intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1571-6.
  42. Tauth J, Pinnow E, Sullebarger J, et al. Predictors of coronary arterial remodeling patterns in patients with myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1352-5.
  43. Gyongyosi M, Yang P, Hassan A, et al. Arterial remodelling of native human coronary arteries in patients with unstable angina pectoris: a prospective intravascular ultrasound study. *Heart* 1999; 82: 68-74.
  44. Dangas G, Mintz GS, Mehran R, et al. Preintervention arterial remodeling as an independent predictor of target-lesion revascularization after nonstent coronary intervention: an analysis of 777 lesions with intravascular ultrasound imaging. *Circulation* 1999; 99: 3149-54.
  45. Kornowski R. Impact of smoking on coronary atherosclerosis and remodeling as determined by intravascular ultrasonic imaging. *Am J Cardiol* 1999; 83: 443-5.
  46. Schoenhagen P, Ziada K, Nissen SE, Tuzcu E. Arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes: an intravascular ultrasound study. (abstr) *Circulation* 1998; 98 (Suppl I): I-368.
  47. von Birgelen C, Ge J, Klinkhard W, et al. Intravascular ultrasound assessment of coronary lesions following spontaneous plaque rupture: a prospective study in patients with prior unstable clinical episodes and typical angiographic signs. (abstr) *Circulation* 1998; 98 (Suppl I): I-367.
  48. Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, Crowe TD, Nissen SE, Tuzcu EM. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 2000; 101: 598-603.
  49. Gyongyosi M, Yang P, Hassan A, et al. Intravascular ultrasound predictors of major adverse cardiac events in patients with unstable angina. *Clin Cardiol* 2000; 23: 507-15.
  50. Pasterkamp G, Borst C, Gussenhoven EJ, et al. Remodeling of de novo atherosclerotic lesions in femoral arteries: impact on mechanism of balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 422-8.
  51. Erbel R, Ge J, Bockisch A, et al. Value of intracoronary ultrasound and Doppler in the differentiation of angiographically normal coronary arteries: a prospective study in patients with angina pectoris. *Eur Heart J* 1996; 17: 880-9.
  52. Ge J, Erbel R, Rupprecht HJ, et al. Comparison of intravascular ultrasound and angiography in the assessment of myocardial bridging. *Circulation* 1994; 89: 1725-32.
  53. Briguori C, Anzuini A, Airoidi F, et al. Intravascular ultrasound criteria for the assessment of the functional significance of intermediate coronary artery stenoses and comparison with fractional flow reserve. *Am J Cardiol* 2001; 87: 136-41.
  54. Lee DY, Eigler N, Luo H, et al. Effect of intracoronary ultrasound imaging on clinical decision making. *Am Heart J* 1995; 129: 1084-93.
  55. Mintz GS, Pichard AD, Kovach JA, et al. Impact of prein-

- tervention intravascular ultrasound imaging on transcatheter treatment strategies in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994; 73: 423-30.
56. Jamieson S, Oyer P, Baldwin J, et al. Heart transplantation in end-stage ischemic heart disease: the Stanford experience. *Heart Transplant* 1984; 3: 224-7.
  57. Uretsky BF, Murali S, Reddy PS, et al. Development of coronary artery disease in cardiac transplant patients receiving immunosuppressive therapy with cyclosporine and prednisone. *Circulation* 1987; 76: 827-34.
  58. Gao SZ, Alderman EL, Schroeder JS, Silverman JF, Hunt SA. Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic findings. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 334-40.
  59. Gao SZ, Schroeder JS, Hunt S, Stinson EB. Retransplantation for severe accelerated coronary artery disease in heart transplant recipients. *Am J Cardiol* 1988; 62: 876-81.
  60. St Goar FG, Pinto FJ, Alderman EL, et al. Intracoronary ultrasound in cardiac transplant recipients. In vivo evidence of "angiographically silent" intimal thickening. *Circulation* 1992; 85: 979-87.
  61. Rickenbacher PR, Pinto FJ, Chenzbraun A, et al. Incidence and severity of transplant coronary artery disease early and up to 15 years after transplantation as detected by intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 171-7.
  62. Bocksch W, Wellnhofer E, Scharl M, et al. Reproducibility of serial intravascular ultrasound measurements in patients with angiographically silent coronary artery disease after heart transplantation. *Coron Artery Dis* 2000; 11: 555-62.
  63. Tuzcu EM, Hobbs RE, Rincon G, et al. Occult and frequent transmission of atherosclerotic coronary disease with cardiac transplantation. Insights from intravascular ultrasound. *Circulation* 1995; 91: 1706-13.
  64. Pinto FJ, Chenzbraun A, Botas J, et al. Feasibility of serial intracoronary ultrasound imaging for assessment of progression of intimal proliferation in cardiac transplant recipients. *Circulation* 1994; 90: 2348-55.
  65. Chenzbraun A, Pinto FJ, Alderman EL, et al. Distribution and morphologic features of coronary artery disease in cardiac allografts: an intracoronary ultrasound study. *J Am Soc Echocardiogr* 1995; 8: 1-8.
  66. Rickenbacher PR, Pinto FJ, Lewis NP, et al. Prognostic importance of intimal thickness as measured by intracoronary ultrasound after cardiac transplantation. *Circulation* 1995; 92: 3445-52.
  67. Mehra MR, Ventura HO, Stapleton DD, Smart FW. The prognostic significance of intimal proliferation in cardiac allograft vasculopathy: a paradigm shift. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: S207-S211.
  68. Moussa I, Moses J, Di Mario C, et al. Does the specific intravascular ultrasound criterion used to optimize stent expansion have an impact on the probability of stent restenosis? *Am J Cardiol* 1999; 83: 1012-7.
  69. Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995; 91: 1676-88.
  70. Honye J, Mahon D, Jain A, et al. Morphology effects of coronary balloon angioplasty in vivo assessed by intravascular ultrasound imaging. *Circulation* 1992; 85: 1012-25.
  71. Honye J, Saito S, Takayama T, et al. Clinical utility of negative contrast intravascular ultrasound to evaluate plaque morphology before and after coronary interventions. *Am J Cardiol* 1999; 83: 687-90.
  72. Jain SP, Jain A, Collins T, Ramee S, White CJ. Predictors of restenosis: a morphometric and quantitative evaluation by intravascular ultrasound. *Am Heart J* 1994; 128: 664-73.
  73. Mintz GS, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Popma JJ, Leon MB. Axial plaque redistribution as a mechanism of percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1996; 77: 427-30.
  74. Losordo DW, Rosenfield K, Pieczek A, Baker K, Harding M, Isner JM. How does angioplasty work? Serial analysis of human iliac arteries using intravascular ultrasound. *Circulation* 1992; 86: 1845-58.
  75. Potkin BN, Keren G, Mintz GS, et al. Arterial responses to balloon coronary angioplasty: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 942-51.
  76. Braden GA, Herrington DM, Downes TR, Kutcher MA, Little WC. Qualitative and quantitative contrasts in the mechanisms of lumen enlargement by coronary balloon angioplasty and directional coronary atherectomy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 40-8.
  77. Stone GW, Hodgson JM, St Goar FG, et al. Improved procedural results of coronary angioplasty with intravascular ultrasound-guided balloon sizing: the CLOUT Pilot Trial. Clinical Outcomes With Ultrasound Trial (CLOUT) Investigators. *Circulation* 1997; 95: 2044-52.
  78. Peters R, Kok WE, Di Mario C, et al. Prediction of restenosis after coronary balloon angioplasty. Results of PICTURE (Post-IntraCoronary Treatment Ultrasound Restenosis Evaluation): a prospective multicenter intracoronary ultrasound imaging study. *Circulation* 1997; 95: 2254-61.
  79. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, et al. Intravascular ultrasound predictors of restenosis after percutaneous transcatheter coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1678-87.
  80. The GUIDE II Investigators. IVUS-determined predictors of restenosis in PTCA and DCA: an interim report from the GUIDE trial, phase II. (abstr) *Circulation* 1994; 90: I-23.
  81. Omoigui NA, Silver MJ, Rybicki LA, et al. Influence of a randomized clinical trial on practice by participating investigators: lessons from the Coronary Angioplasty Versus Excisional Atherectomy Trial (CAVEAT). CAVEAT I and II Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 265-72.
  82. Lansky AJ, Mintz GS, Popma JJ, et al. Remodeling after directional coronary atherectomy (with and without adjunct percutaneous transluminal coronary angioplasty): a serial angiographic and intravascular ultrasound analysis from the Optimal Atherectomy Restenosis Study. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 329-37.
  83. Lansky AJ, Popma JJ, Cutlip D, et al. Comparative analysis of early and late angiographic outcomes using two quantitative algorithms in the Balloon versus Optimal Atherectomy Trial (BOAT). *Am J Cardiol* 1999; 83: 1611-6.
  84. Suzuki T, Hosokawa H, Katoh O, et al. Effects of adjunctive balloon angioplasty after intravascular ultrasound-guided optimal directional coronary atherectomy: the result of Adjunctive Balloon Angioplasty After Coronary Atherectomy Study (ABACAS). *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1028-35.
  85. Serruys PW, Foley DP, Hofling B, et al. Carvedilol for prevention of restenosis after directional coronary atherectomy: final results of the European Carvedilol Atherectomy Restenosis (EUROCARE) trial. *Circulation* 2000; 101: 1512-8.
  86. Tsuchikane E, Sumitsuji S, Awata N, et al. Final results of the Stent versus directional coronary Atherectomy Randomized Trial (START). *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1050-7.
  87. Moussa I, Moses J, Di Mario C, et al. Stenting after Optimal Lesion Debulking (SOLD) registry. Angiographic and clinical outcome. *Circulation* 1998; 98: 1604-9.
  88. Kobayashi Y, De Gregorio J, Kobayashi N, et al. Stented segment length as an independent predictor of restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 651-9.
  89. Frey AW, Hodgson JM, Muller C, Bestehorn HP, Roskamm H. Ultrasound-guided strategy for provisional stenting with

- focal balloon combination catheter: results from the randomized Strategy for Intracoronary Ultrasound-Guided PTCA and Stenting (SIPS) trial. *Circulation* 2000; 102: 2497-502.
90. Baumbach A, Schroeder JS, Athanasiadis A, Haase J, Oberhoff M, Karsch KR. Ultrasound guidance: technique and results of aggressive ultrasound guided PTCA. The UPSIZE Pilot Trial. *J Am Coll Cardiol*, in press.
  91. Abizaid A, Pichard AD, Mintz GS, et al. Acute and long-term results of an intravascular ultrasound-guided percutaneous transluminal coronary angioplasty/provisional stent implantation strategy. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1298-303.
  92. Moussa I, De Gregorio J, Di Mario C, Colombo A. The use of intravascular ultrasound and spot stenting for the treatment of long lesions and small vessels. *J Invasive Cardiol* 1999; 11: 47-55.
  93. Hoffmann R, Mintz GS, Kent KM, et al. Serial intravascular ultrasound predictors of restenosis at the margins of Palmaz-Schatz stents. *Am J Cardiol* 1997; 79: 951-3.
  94. Mehran R, Dangas G, Mintz GS, et al. Atherosclerotic plaque burden and CK-MB enzyme elevation after coronary interventions: intravascular ultrasound study of 2256 patients. *Circulation* 2000; 101: 604-10.
  95. Painter JA, Mintz GS, Wong SC, et al. Serial intravascular ultrasound studies fail to show evidence of chronic Palmaz-Schatz stent recoil. *Am J Cardiol* 1995; 75: 398-400.
  96. de Feyter PJ, Kay P, Disco C, Serruys PW. Reference chart derived from post-stent-implantation intravascular ultrasound predictors of 6-month expected restenosis on quantitative coronary angiography. *Circulation* 1999; 100: 1777-83.
  97. Hoffmann R, Mintz GS, Mehran R, et al. Intravascular ultrasound predictors of angiographic restenosis in lesions treated with Palmaz-Schatz stents. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 43-9.
  98. Kasaoka S, Tobis JM, Akiyama T, et al. Angiographic and intravascular ultrasound predictors of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1630-5.
  99. Prati F, Di Mario C, Moussa I, et al. In-stent neointimal proliferation correlates with the amount of residual plaque burden outside the stent: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 1999; 99: 1011-4.
  100. de Jaegere P, Mudra H, Figulla H, et al. Intravascular ultrasound-guided optimized stent deployment. Immediate and 6 months clinical and angiographic results from the Multi-center Ultrasound Stenting in Coronaries Study (MUSIC Study). *Eur Heart J* 1998; 19: 1214-23.
  101. Serruys PW, van Der Giessen W, Garcia E, et al. Clinical and angiographic results with the Multi-link stent implanted under intravascular ultrasound guidance (West-2 Study). *J Invasive Cardiol* 1998; 10 (Suppl B): 20B-27B.
  102. Kay IP, Sabate M, Disco C, Serruys PW. The ESSEX (European Scimed Stent Experience). *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 50: 419-25.
  103. The ERASER Investigators. Acute platelet inhibition with abciximab does not reduce in-stent restenosis (ERASER study). *Circulation* 1999; 100: 799-806.
  104. Fitzgerald PJ, Oshima A, Hayase M, et al. Final results of the Can Routine Ultrasound Influence Stent Expansion (CRUISE) study. *Circulation* 2000; 102: 523-30.
  105. Schiele F, Meneveau N, Vuilleminot A, et al. Impact of intravascular ultrasound guidance in stent deployment on 6-month restenosis rate: a multicenter, randomized study comparing two strategies - with and without intravascular ultrasound guidance. RESIST Study Group. *ReStenosis After IVUS Guided Stenting*. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 320-8.
  106. Mudra H, Henneke KH, Zeiher AM, deJaegere P, Di Mario C. Acute and preliminary follow-up results of the "Optimization with ICUS to reduce stent restenosis" (OPTICUS) trial. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (Suppl A): 494A.
  107. Russo RJ, Wong C, Lucisano JE, Silva P, Ling FS, Fitzgerald P. Angiography versus intravascular ultrasound assessment of coronary stent placement: observation from the AVID study. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (Suppl A): 896A.
  108. Albiero R, Rau T, Schluter M, et al. Comparison of immediate and intermediate-term results of intravascular ultrasound versus angiography-guided Palmaz-Schatz stent implantation in matched lesions. *Circulation* 1997; 96: 2997-3005.
  109. Abizaid A, Dangas G, Costa M, Sousa A, Serruys PW, Sousa E. Sirolimus-coated stent prevents neointimal proliferation. *Circulation* 2001; 3: 1-4.
  110. Condado JA, Waksman R, Gurdziel O, et al. Long-term angiographic and clinical outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty and intracoronary radiation therapy in humans. *Circulation* 1997; 96: 727-32.
  111. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, et al. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 1997; 336: 1697-703.
  112. Bhargava B, Mintz GS, Mehran R, et al. Serial volumetric intravascular ultrasound analysis of the efficacy of beta irradiation in preventing recurrent in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 2000; 85: 651-3.
  113. Waksman R, White RL, Chan RC, et al. Intracoronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis. *Circulation* 2000; 101: 2165-71.
  114. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, et al. Three-year clinical and angiographic follow-up after intracoronary radiation: results of a randomized clinical trial. *Circulation* 2000; 101: 360-5.
  115. Kay IP, Sabate M, VanLangenhove G, et al. Outcome from balloon induced coronary artery dissection after intracoronary beta radiation. *Heart* 2000; 83: 332-7.
  116. Costa MA, Sabate M, Serrano P, et al. The effect of 32P beta-radiotherapy on both vessel remodeling and neointimal hyperplasia after coronary balloon angioplasty and stenting: a three-dimensional intravascular ultrasound investigation. *J Invasive Cardiol* 2000; 12: 113-20.