

VIAGGIO NELLE CORONARIE: LE NUOVE FRONTIERE DELL'IMAGING NON INVASIVO E DELLE TECNICHE INTRACORONARICHE

M. Zimarino, B. Ruggieri, R. De Caterina

**Istituto di Cardiologia e Centro Studi dell'Invecchiamento (Ce.S.I.)
Università degli Studi "G. d'Annunzio" di Chieti.**

La conoscenza dell'aterosclerosi coronarica si è fondata per alcuni decenni su angiografia e istologia, metodiche tra loro difficilmente confrontabili, in quanto la prima capace solo di guardare la pervietà luminale, con scarse informazioni sulla parete vasale, l'altra possibile esclusivamente post mortem e quindi in grado solo di generare ipotesi sul decorso clinico delle lesioni coronariche.

In tale scenario, la coronarografia ha rappresentato la metodica di riferimento, soprattutto in quanto propedeutica al trattamento percutaneo della cardiopatia ischemica. Tuttavia, pur se il suo valore è attualmente indubbio nella gestione e nel trattamento interventistico delle sindromi coronariche acute (SCA), numerose critiche vengono rivolte ad un approccio aggressivo nella gestione della cardiopatia ischemica cronica. La coronarografia non è infatti in grado di prevedere l'evoluitività delle lesioni coronariche e tale limite ha stimolato la ricerca di sistemi di imaging coronarico che potessero superare l'angiografia coronarica nella capacità di definizione dei processi infiltrativi della parete vasale (metodiche cruento) o che potessero ottenere informazioni sulla malattia coronarica del paziente senza introdurre cateteri nel sistema circolatorio (metodiche incruente).

Lo studio PROSPECT

La terapia medica della cardiopatia ischemica ha ottenuto nell'ultimo decennio enormi successi nella prevenzione secondaria e recentemente anche in quella primaria; tali risultati si sono ottenuti in larga parte con la diffusione dei farmaci inibitori dell'idrossimetilglutaril-coenzima A, comunemente detti statine¹. Le statine hanno dimostrato che – ad alte dosi – sono in grado di ridurre le recidive di eventi acuti limitando la deposizione di colesterolo LDL all'interno della parete vasale. Tuttavia non si può disconoscere che i pazienti,

anche se sottoposti a terapia medica ottimizzata, vanno incontro ad eventi cardiaci avversi in percentuale non trascurabile.

Lo studio Providing Regional Observation to Study Predictors of Events in the Coronary Tree (PROSPECT) ² è stato ideato con tale finalità: monitorare per 5 anni in un gruppo di pazienti con SCA sia gli eventi derivanti da lesioni angiograficamente severe sottoposte ad interventistica coronarica percutanea (PCI) sia quelli relativi a lesioni “nuove” – ovvero misconosciute dall’angiografia o rapidamente progredite.

Il disegno dello studio è rappresentato in figura 1. Una serie consecutiva di pazienti con SCA è stata trattata con PCI sulla lesione ritenuta responsabile dei sintomi e l’intero letto coronarico è stato analizzato sia con angiografia quantitativa (QCA) che con ecografia intravascolare con “istologia virtuale” (IVUS-VH).

Lo studio – di cui sono finora disponibili i risultati a 3 anni – ha evidenziato la presenza di eventi nel 20% della popolazione già sottoposta ad efficace intervento di PCI, nonostante un trattamento farmacologico ottimale con l’utilizzo di statine ad alti dosaggi. Gli eventi clinici avversi (major adverse cardiac events, MACE = decesso, infarto ed angina instabile) sono risultati ugualmente distribuiti tra quelli riguardanti il territorio sottoposto a PCI (12.9%, attribuibili a trombosi o ristenosi) e quelli a carico dei restanti segmenti non trattati (11.6%), sui quali si è verificata una veloce progressione di una lesione “minore” (giudicata tale sia con QCA che con IVUS) o l’evoluzione di una lesione identificata all’IVUS ma misconosciuta all’angiografia (figura 2). I fattori predittivi indipendenti di eventi sono stati: la presenza di una percentuale di placca $\geq 70\%$, di cappuccio fibroso sottile ed un’area luminale $\leq 4\text{mm}^2$. Quindi, il cappuccio fibroso sottile di una placca di piccole dimensioni non appare come l’unico fattore che può predire l’evoluzione ver-

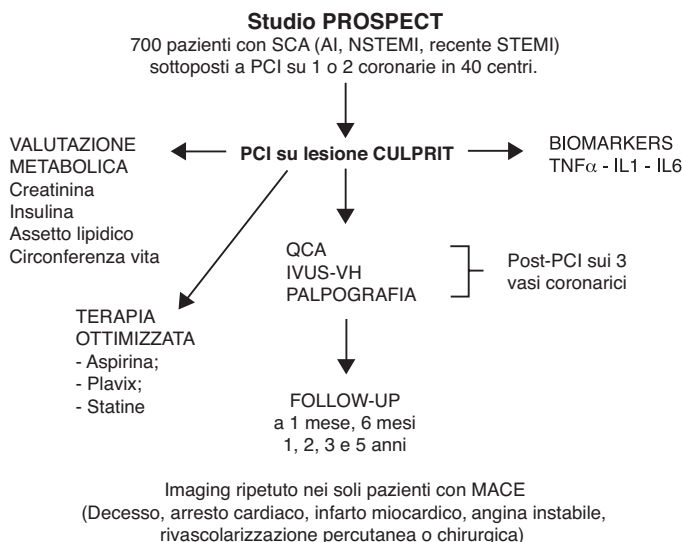


Fig. 1. Disegno dello studio PROSPECT

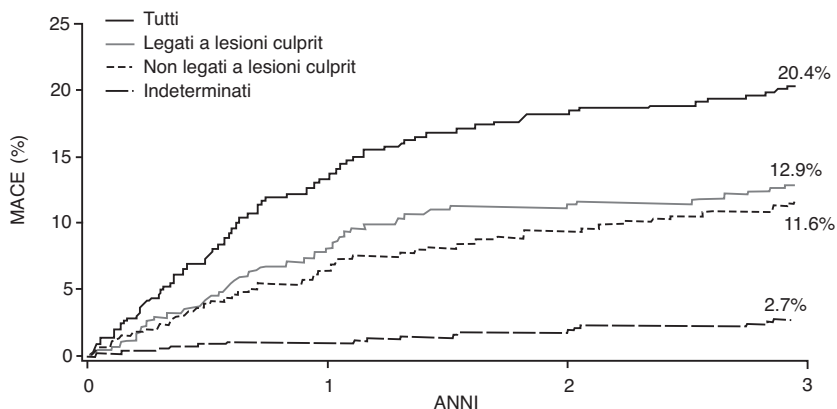


Fig. 2. Risultati a 3 anni dello studio PROSPECT, con valutazione dei MACE sulla base delle lesioni causali.

so eventi acuti; infatti, si ha uguale frequenza di eventi in placche che, seppur sottostimate dall'angiografia, hanno una dimensione considerevole e sono valutabili con IVUS (con grande quantitativo di placca e/o piccola area luminale). Lo studio è stato però eseguito con l'IVUS decodificato mediante analisi in radiofrequenza del backscatter (la cosiddetta "istologia virtuale", IVUS-VH) che, in assenza di visualizzazione del cappuccio fibroso, consente una stima di spessore approssimativamente $<100 \mu\text{m}$ (che è il limite di risoluzione della metodica); gli stessi dati avrebbero acquisito magari un maggiore interesse se ottenuti mediante tomografia a coerenza ottica (OCT), che consente una stima precisa dello spessore del cappuccio stesso.

Metodiche invasive

Le metodiche invasive hanno l'innegabile vantaggio di consentire la visualizzazione del lume coronarico con cateteri posizionati sull'orifizio dei vasi epicardici e l'eventuale PCI con palloncini e protesi metalliche avanzati attraverso la lesione aterosclerotica.

Coronarografia

L'angiografia coronarica viene eseguita per via percutanea da un accesso arterioso periferico; i cateteri vengono fatti avanzare sotto guida radiografica. L'identificazione della stenosi si ottiene mediante l'iniezione di mezzo di contrasto radio-opaco che opacizza il lume coronarico. Una stenosi viene considerata severa quando presenta una riduzione del diametro $> 50\%$ rispetto al diametro del vaso arbitrariamente considerato indenne.

Limiti principali della tecnica sono il suo essere una "indagine luminale" che rivela indirettamente la presenza di aterosclerosi; inoltre, non consente di stabilire il significato funzionale, cioè "ischemizzante" delle lesioni, inteso come adeguatezza dell'apporto di sangue rispetto alla richiesta miocardica di ossigeno; e infine, l'impossibilità di studiare il rimodellamento del vaso interes-

sato. La parete vasale, a contatto con la placca aterosclerotica, infatti, può presentare un'espansione verso l'esterno, con un iniziale effetto compensatorio nelle fasi d'esordio della patologia. L'angiografia può solo in parte fornire delle informazioni indirette sulla composizione delle placche aterosclerotiche; spesso un'interfaccia irregolare, tra la superficie luminale della placca e il mezzo di contrasto, ha mostrato una correlazione con il riscontro anatomopatologico di rottura di placca, emorragie intrapacca e trombosi endoluminale.

Angiografia tridimensionale

L'angiografia coronarica viene eseguita di routine utilizzando immagini bidimensionali, che presentano come limite la sovrapposizione e l'accorciamento vasale; si è così sviluppata una tecnica di ricostruzione angiografica 3-D (figura 3), capace di mettere in risalto:

- l'aspetto curvilineo delle coronarie, consentendo una maggiore accuratezza nella valutazione della lunghezza del segmento coronarico stenotico;
- l'area di sezione trasversa del vaso stenotico, superando il limite delle valutazioni basate sulle misurazioni dei diametri, quando ci si trova davanti a placche eccentriche;
- l'anatomia delle zone di biforcazione. Essendo capace di minimizzare la sovrapposizione vasale e permettendo la visualizzazione, da diverse prospettive, dell'angolo di biforcazione ³.

È doveroso, però, sottolineare il fatto che le immagini 3D vengono ottenute sulla ricostruzione di acquisizioni bidimensionali, la cui qualità sarà quindi indispensabile per avere delle immagini 3D il più possibile attendibili ⁴.

Ecografia intravascolare (IVUS)

L'IVUS è la prima tecnica che ha consentito la documentazione in vivo

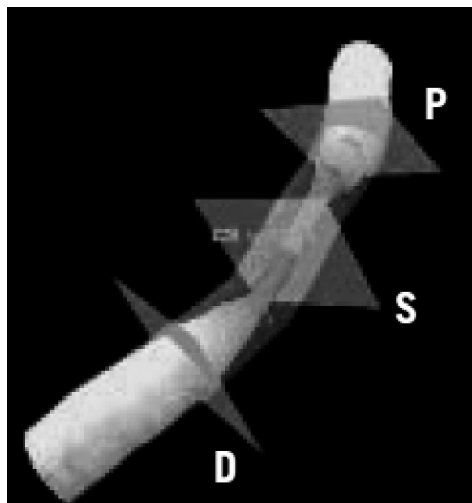


Fig. 3. Ricostruzione angiografica in 3 dimensioni di segmento coronarico (P=prossimale, S=stenosi, D=distale).

della parete vasale e, conseguentemente, l'identificazione del cosiddetto "rimodellamento", ovvero della capacità di dilatazione della membrana elastica esterna (EEM) per compensare la progressione della placca aterosclerotica; l'IVUS è stato parimenti di indubbia utilità per monitorare il corretto posizionamento e l'adeguata espansione degli stent coronarici.

Per quanto riguarda il rimodellamento (figura 4), numerosi studi hanno poi correlato l'espansione verso l'esterno (rimodellamento "positivo") con il quadro clinico di SCA, in presenza di un "pool" lipidico di generose dimensioni che tende più facilmente alla fessurazione del cappuccio fibroso, mentre il rimodellamento "negativo" si ritrova più facilmente nei pazienti diabetici e in generale nella cardiopatia ischemica cronica, con lesioni stabili ad elevata componente calcifica ⁵.

L'IVUS è stato parimenti impiegato in studi di progressione/regressione della placca ed ha consentito la documentazione che una terapia con statine ad alte dosi determina un rallentamento della progressione (ed alcune volte, addirittura, una regressione) della quantità di placca nei segmenti coronarici non direttamente responsabili della SCA. Tuttavia l'IVUS non consente la diretta identificazione del "pool" lipidico e tali considerazioni sulle modifiche del volume di placca derivano dalla riduzione del parametro "placca+media" ($P + M$) derivante dalla sottrazione aritmetica dell'area luminale (lume) all'area sottesa dalla EEM ($P + M = EEM - \text{lume}$). È estremamente accurato nella visualizzazione delle placche contenenti calcio, pur se l'ombra acustica generata dal calcio stesso rende difficile la valutazione della placca sottostante ⁶ e presenta alcuni limiti nello studio delle placche lipidiche, dove l'ecogenicità delle componenti è simile a quella del tessuto fibroso.

Nel tentativo di definire con maggiore precisione la morfologia e la composizione della placca sono stati sviluppati metodi di analisi in radiofrequenza. Con l'aiuto di un modello matematico si è quindi giunti alla succitata "istolo-

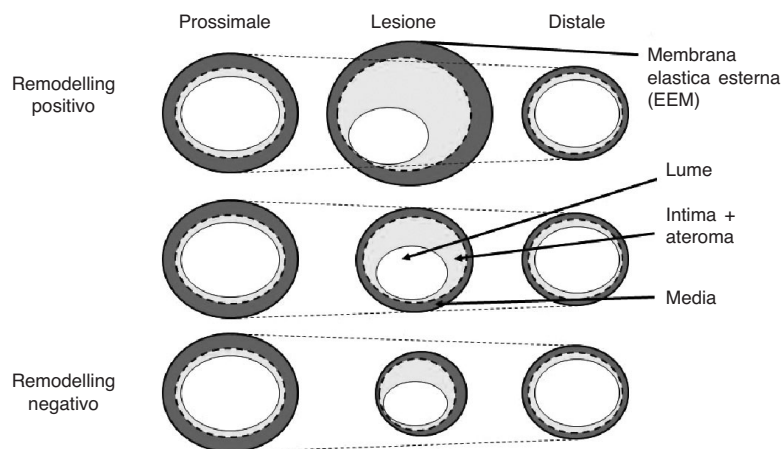


Fig. 4. il rimodelling coronarico può essere positivo (espansione) o negativo (contrazione del vaso) a seconda della dimensione della membrana elastica esterna (EEM) rispetto alla sua dimensione stimata nella sede della lesione; tale fenomeno può verificarsi sia in senso longitudinale (spaziale) che in senso temporale (nel tempo).

gia virtuale” (*virtual histology*, IVUS-VH) con una tecnica di decodifica con colore per definire le varie componenti della placca aterosclerotica. Il calcolo dello spessore del cappuccio fibroso e del rischio di erosione e rottura di placca restano però al di là delle capacità risolutive di questa tecnica.

Altri elementi che condizionano la vulnerabilità di una placca sono lo stress circonferenziale esercitato sulla parete di un vaso e la deformabilità delle componenti della placca; il rapporto tra queste due variabili rappresenta la rigidità dell’arteria stessa; l’*elastografia* permette di valutare in vivo la deformabilità della placca mediante lo studio IVUS. L’unico studio che ha impiegato l’elastografia in modo sistematico e prospettico è stato l’IBIS 2: un inibitore orale della Lp-PLA₂ (darapladib) è stato valutato in pazienti con malattia coronarica documentata alla coronarografia. Nonostante un’efficace inibizione dell’attività della Lp-PLA₂, i risultati sono stati deludenti: è stata documentata la sola inibizione dell’espansione del *core* necrotico della lesione (misurato mediante IVUS-VH), senza modificazioni del volume totale della placca né della sua deformabilità (misurata con elastografia) nei pazienti sottoposti a 12 mesi di trattamento con darapladib rispetto ai soggetti trattati con placebo ⁷.

Tomografia a coerenza ottica (OCT)

La tomografia ottica computerizzata è una tecnica intracoronarica ⁸ che si basa sull’invio di luce a infrarossi. La riflessione del fascio di luce genera immagini ad alta risoluzione delle lesioni coronariche e della parete vasale. La risoluzione delle immagini OCT messa a confronto con IVUS è davvero considerevole, risultando almeno di 30 volte superiore ⁹.

Nelle immagini ottenute con questa tecnica sono ben visualizzabili i tre strati della parete coronarica (intima, media ed avventizia) e anche le componenti della placca aterosclerotica possono essere distinte in tre gruppi:

- fibrose appaiono come zone di ecogenicità omogenea;
- fibrocalcifiche come poco ecogene e con bordi ben delimitati;
- lipidiche come porzioni a debole ecogenicità e meno definite.

Come già detto, l’OCT consente un’accurata misurazione del cappuccio fibroso, il cui spessore è uno dei fattori principali nell’individuazione delle lesioni cosiddette “vulnerabili”, ovvero che presentano una potenzialità elevata di andare incontro a fessurazione, con conseguente trombosì; l’OCT consente inoltre di determinare nel tempo un quadro clinico di SCA. Attualmente un cappuccio fibroso “sottile” è considerato per spessori inferiori a 65-80 µm (stime variabili sulla base di studi anatomopatologici da cadavere o intravascolari in vivo).

Con questa metodica sono poi ben riconoscibili eventuali trombi, dissezioni o fissurazioni di placca ¹⁰. Superato l’iniziale limite della metodica della necessità di rimuovere la parte corpuscolata del sangue (ottenibile con boli di soluzione salina o contrasto per brevi periodi di acquisizione senza occlusione coronarica), permane la bassa penetrazione della luce ad infrarossi, che rende impossibile la visualizzazione sistematica della EEM e quindi lo studio del rimodellamento del vaso ¹¹.

Si sta ora sviluppando il sistema frequency domain-OCT (FD-OCT) che, consentendo un notevole aumento della velocità di acquisizione dei dati, riesce ad analizzare in un breve periodo lunghi segmenti di coronaria, rispetto alla tecnica time domain-OCT (TD-OCT) e con una minore necessità di contrasto, traducibile, quindi, in un rischio minore a cui si espone il paziente.

Takarada et al sono riusciti a dimostrare che la tecnica FD-OCT è capace di generare una quantità di immagini con una chiarezza maggiore rispetto alle tecniche convenzionali, senza indurre apprezzabilmente ischemia miocardica.

L'OCT consente anche la valutazione della presenza o assenza di endotelizzazione degli stent coronarici (figura 5). Gli stent medicati (*drug-eluting stent*, DES) presentano, nella mancata endotelizzazione delle maglie, verosimilmente il meccanismo fisiopatologico principale che potenzialmente li espone ad una trombosi a distanza, che ha conseguenze cliniche catastrofiche. Tale presupposto ha generato la necessità di prolungare la doppia terapia antiaggregante piastrinica (aspirina + una tienopiridina) oltre al mese necessario, per periodi spesso indefiniti¹². La visualizzazione sopra le maglie di uno stent di un "tessuto di riparazione" (non definibile esclusivamente endotelio, in quanto la tecnica ha attualmente una capacità discriminante nell'ordine dei 10-20 μm , quindi superiore allo spessore dell'endotelio stesso – circa 3-7 μm) ha importanti implicazioni prognostiche e terapeutiche: la documentazione di completa endotelizzazione di un DES può infatti consentire la sospensione sicura di un antiaggregante, che talora si rende necessaria nei pazienti che devono essere sottoposti a chirurgia non coronarica.

Si stanno recentemente sviluppando metodologie di multi-imaging intravascolare: sono stati sperimentati – per il momento solo con studi di fattibilità – la "fusione" di sistemi IVUS ed OCT per combinare la profondità dell'IVUS con la definizione morfologica di superficie dell'OCT e di sistemi IVUS e spettroscopia per aggiungere una valutazione chimica della composizione della placca alla sua localizzazione geografica.

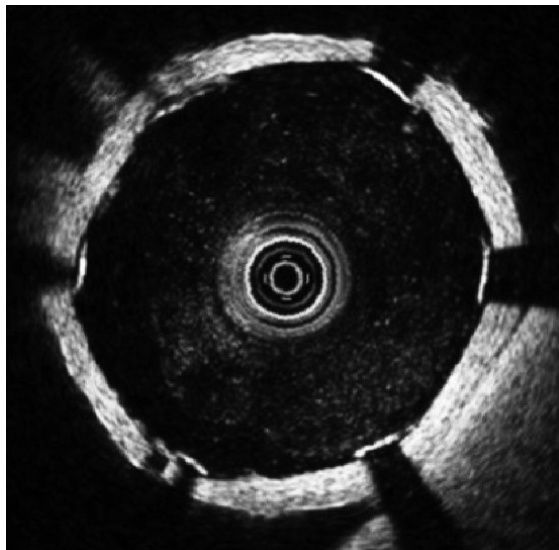


Fig. 5. Valutazione OCT dopo impianto di stent. Si osserva la mancanza di tessuto di riparazione sopra le maglie metalliche.

Tecniche non invasive

L'imaging coronarico non invasivo è da alcuni anni argomento importante di ricerca proprio per cercare di contenere al massimo i rischi e i costi delle procedure invasive¹³.

È sempre più forte, poi, la necessità di individuare la placca vulnerabile in pazienti asintomatici, verificare la presenza di aterosclerosi in pazienti con un rischio medio e valutare i risultati di precedenti interventi.

La visualizzazione non invasiva della placca coronarica trova come limite principale il movimento cardiaco. Sono stati sviluppati pertanto algoritmi dedicati all'acquisizione o alla ricostruzione in diastole dei vasi epicardici¹⁴.

L'angiografia con tomografia computerizzata (CTA) consente l'identificazione del lume coronarico e di eventuali stenosi con buona attendibilità; con l'introduzione della tecnologia spirale è stato poi possibile effettuare scansioni volumetriche in fase dinamica (figura 6); ma – a parte l'ottimale visualizzazione del calcio¹⁵ – tale tecnica non consente di discriminare tra le componenti fibrotica e lipidica della placca. Studi in prevenzione primaria (su popolazioni di soggetti asintomatici nella quarta-quinta decade o in pazienti che si presentano in ospedale con dolore toracico) hanno mostrato una sensibilità ed un valore predittivo negativo elevati, ma una specificità non accettabile¹⁶.

È importante considerare il fatto che le placche ricche di calcio sono definibili come più stabili rispetto a quelle con ampio core lipidico, magari meno stenosanti, ma con maggiore rischio di rottura e fissurazione. Sono proprio queste placche a maggior rischio ischemico a sfuggire alla valutazione TC. I nuovi sistemi “dual source” offrono un profilo di sicurezza notevolmente mi-

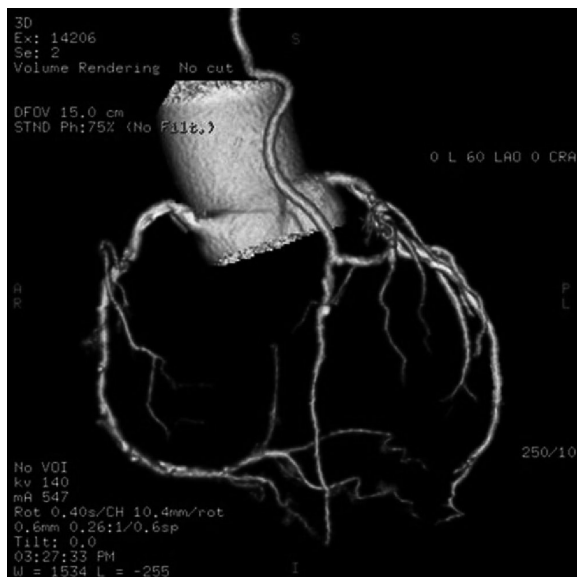


Fig. 6. CTA con rendering 3D di paziente sottoposto ad impianto di arteria mammaria interna sinistra su ramo discendente anteriore.

gliorato, con una limitazione della dose di radiazione cui vengono esposti i pazienti, che può essere considerata minore rispetto a quella delle tecniche scintigrafiche^{17,18}. Limite importante della CTA è la difficoltà nello studiare la progressione della malattia in pazienti precedentemente sottoposti ad impianto di stent, in quanto le maglie dello stesso riducono la capacità discriminante al suo interno, rendendo estremamente difficile la valutazione della proliferazione neointimale, e quindi una stima corretta della ristenozi intra-stent.

Risonanza magnetica (MRI)

La risonanza magnetica è la prima metodica non invasiva che ha sperimentato la possibilità di visualizzare le varie componenti delle placche aterosclerotiche sfruttando le potenzialità di caratterizzazione tissutale basate sui diversi tempi di rilassamento T1 e T2¹⁹. La tecnica ha, quindi, potenzialità di discriminare le varie componenti della placca, ma presenta una risoluzione spaziale insufficiente e richiede tempi di acquisizione elevati²⁰.

Un recente documento di consenso dell'American Heart Association sulla prevenzione e valutazione primaria della patologia coronarica consiglia l'utilizzo delle tecniche non invasive di CT e RMI solo nei soggetti con un rischio intermedio o alto e con test di funzionalità dubbi, sconsigliandone l'esecuzione nei soggetti asintomatici o con test da sforzo negativi. Nello stesso documento viene invece ampliato il valore predittivo della valutazione dello spessore intima-media carotideo (IMT), valorizzando sempre un dato ottenibile in modo incruento con una tecnica di facile esecuzione, che presenta minori rischi per il paziente e minori costi per la società, ma che ha dimostrato buona affidabilità nella valutazione dell'evoluzione della patologia coronarica.

Tomografia ad emissione positronica e computerizzata (PET-TC)

L'uso combinato di PET e TC è una tecnica diagnostica definita "ibrida" sulla quale, dopo 10 anni di ricerche, si sta entrando nella fase di applicazione clinica. Permette una valutazione contemporanea della visione tridimensionale dell'albero coronarico con l'effettiva valutazione della perfusione del miocardio interessato. Evita i rischi connessi al cateterismo cardiaco ed ha notevoli potenzialità per l'individuazione dei casi nei quali la manifestazione ischemica è dovuta a interessamento del microcircolo²¹. Purtroppo, nonostante le molte aspettative, non si riesce ancora a generare una perfetta "sincronizzazione" tra i rilievi ottenuti dalle due tecniche. Parametro non trascurabile è ancora il prezzo "proibitivo" delle attrezzature (attualmente circa 3 milioni di euro) e quindi non sono ancora sufficienti i centri in cui questa potrebbe diventare una tecnica di routine.

Conclusioni

L'importante attività di ricerca volta ad individuare la tecnica di imaging "per eccellenza" nell'individuazione e caratterizzazione della placca, nel rispettare le condizioni cliniche del paziente, le sue patologie concomitanti, i rischi aggiuntivi associati alla metodica, il contenimento dei costi e la riduzione dei tempi di attesa, sembra non avere una risposta certa e valida per tutti i casi o, meglio, per tutti i soggetti. Il continuo svilupparsi di tecniche e di studi

clinici su tali metodiche potrà però portare ad una strategia di approccio sempre più personalizzata, nell'interesse del singolo paziente e anche dello studio della fisiopatologia stessa, solo a patto che i ricercatori siano in grado di condurre studi strategici sull'oggettiva valutazione di tali metodiche (e di convincere i finanziatori dell'assoluta valenza di tali studi).

BIBLIOGRAFIA

- 1) *LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al.* Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* Apr 7 2005; 352(14):1425-35
- 2) *Stone GW.* Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree, as presented at Trans Catheter Therapeutics (TCT) annual meeting, San Francisco, California September 2009; 21-25
- 3) *Green NE, Chen SY, Hansgen AR, Messenger JC, Groves BM, Carroll JD.* Angiographic views used for percutaneous coronary interventions: a three-dimensional analysis of physician-determined vs. computer-generated views. *Catheter Cardiovasc Interv* Apr 2005; 64(4):451-459
- 4) *Tsuchida K, van der Giessen WJ, Patterson M, et al.* In vivo validation of a novel three-dimensional quantitative coronary angiography system (CardiOp-B): comparison with a conventional two-dimensional system (CAAS II) and with special reference to optical coherence tomography. *EuroIntervention* May 2007; 3(1):100-108
- 5) *De Caterina R, Zimarino M.* Coronary artery remodelling in atherosclerosis: unfortunately unpredictable. *Eur Heart J* Aug 2006; 27(15):1761-63
- 6) *Garcia-Garcia HM, Costa MA, Serruys PW.* Imaging of coronary atherosclerosis: intravascular ultrasound. *Eur Heart J* Oct 2010; 31(20):2456-69
- 7) *Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Buszman P, et al.* Effects of the direct lipoprotein-associated phospholipase A(2) inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque. *Circulation* Sep 9 2008; 118(11):1172-82
- 8) *Prati F, Regar E, Mintz GS, et al.* Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis. *Eur Heart J* Feb 2010; 31(4):401-415
- 9) *Capodanno D, Prati F, Pawlowsky T, et al.* Comparison of optical coherence tomography and intravascular ultrasound for the assessment of in-stent tissue coverage after stent implantation. *EuroIntervention* Nov 2009; 5(5):538-543
- 10) *Zimarino M, Prati F, Stabile E, et al.* Optical coherence tomography accurately identifies intermediate atherosclerotic lesions - an in vivo evaluation in the rabbit carotid artery. *Atherosclerosis* Jul 2007; 193(1):94-101
- 11) *Prati F, Ramazzotti V, Fernandez B, Albertucci M.* [The non-occlusive modality of optical coherence tomography image acquisition: a new concept for wide clinical application]. *G Ital Cardiol (Rome)* Oct 2009; 10(10):644-649
- 12) *Zimarino M, Renda G, De Caterina R.* Optimal duration of antiplatelet therapy in recipients of coronary drug-eluting stents. *Drugs* 2005; 65(6):725-732
- 13) *Bluemke DA, Achenbach S, Budoff M, et al.* Noninvasive coronary artery imaging: magnetic resonance angiography and multidetector computed tomography angiography: a scientific statement from the american heart association committee on cardiovascular imaging and intervention of the council on cardiovascular radiology and intervention, and the councils on clinical cardiology and cardiovascular disea-

- se in the young. *Circulation* Jul 29 2008; 118(5):586-606
- 14) *Raggi P, Taylor A, Fayad Z, et al.* Atherosclerotic plaque imaging: contemporary role in preventive cardiology. *Arch Intern Med* Nov 14 2005; 165(20):2345-53
 - 15) *Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, et al.* Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *JAMA* Apr 28 2010; 303(16):1610-16
 - 16) *Achenbach S, Moselewski F, Ropers D, et al.* Detection of calcified and noncalcified coronary atherosclerotic plaque by contrast-enhanced, submillimeter multidetector spiral computed tomography: a segment-based comparison with intravascular ultrasound. *Circulation* Jan 6 2004; 109(1):14-17
 - 17) *Tamarappoo BK, Dey D, Nakazato R, et al.* Comparison of the extent and severity of myocardial perfusion defects measured by CT coronary angiography and SPECT myocardial perfusion imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* Oct 2010; 3(10):1010-19
 - 18) *Hausleiter J, Meyer T, Hermann F, et al.* Estimated radiation dose associated with cardiac CT angiography. *JAMA*. Feb 4 2009; 301(5):500-507
 - 19) *Nazarian S, Kolandaivelu A, Zviman MM, et al.* Feasibility of real-time magnetic resonance imaging for catheter guidance in electrophysiology studies. *Circulation* Jul 15 2008; 118(3):223-229
 - 20) *Lockie T, Nagel E, Redwood S, Plein S.* Use of cardiovascular magnetic resonance imaging in acute coronary syndromes. *Circulation* Mar 31 2009; 119(12):1671-81
 - 21) *Javadi M, Mahesh M, McBride G, et al.* Lowering radiation dose for integrated assessment of coronary morphology and physiology: first experience with step-and-shoot CT angiography in a rubidium 82 PET-CT protocol. *J Nucl Cardiol* Nov-Dec 2008; 15(6):783-790