

Wirtualna histologia — nowoczesna metoda oceny tętnic wieńcowych

Bartłomiej Bartoszek¹, Mateusz Mościński¹, Tomasz Niklewski²,
Bożena Szyguła-Jurkiewicz², Andrzej Lekston²

¹Koło STN przy III Katedrze i Oddziale Klinicznym Kardiologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

²III Katedra i Oddział Kliniczny Śląskiego Uniwersytetu Medycznego,
Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

Streszczenie

Wraz z postępem technik kardiologii interwencyjnej oraz poznaniem szczegółowego patomechanizmu ostrych incydentów wieńcowych ważną informacją dla kardiologa interwencyjnego stała się ocena morfologii blaszki miażdżycowej. Narzędziem diagnostycznym, które pozwala uwidocznić w warunkach klinicznych ściany tętnic oraz patologiczne struktury w ich obrębie, jest ultrasonografia wewnątrznaczyniowa (IVUS).

W ostatnich latach wprowadzono do diagnostyki cewniki z głowicami ultrasonograficznymi i oprogramowaniem wirtualnej histologii (VH). Wirtualna histologia jest zaawansowaną metodą obrazowania, która umożliwia tworzenie map tkankowych oraz klasyfikację poszczególnych typów zmian na podstawie ich budowy. Na podstawie badań z użyciem VH zmodyfikowano klasyfikację American Heart Association dotyczącą zmian w śródbłonku. Określenie składników blaszki miażdżycowej jest istotne w ocenie ryzyka, wyborze optymalnej metody zaopatrzenia mechanicznego oraz sposobie leczenia farmakologicznego pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Wirtualna histologia umożliwia szczegółową ocenę naczyń wieńcowych i obwodowych, a tym samym progresję choroby. Jest również jedyną metodą, która dzięki analizie ściany naczynia pozwala na diagnostykę różnicową waskulopatii naczyń wieńcowych i natywnej miażdżycy u pacjentów po przeszczepie serca.

Ultrasonografia wewnątrznaczyniowa z oprogramowaniem wirtualnej histologii przeprowadzane przez doświadczonych operatorów są bezpieczne, nie przedłużają istotnie badania i nie niosą znamiennej wyższego ryzyka niż standardowe procedury inwazyjne, takie jak angiografia wieńcowa. (Folia Cardiologica Excerpta 2011; 6, 3: 203–209)

Słowa kluczowe: ultrasonografia wewnątrznaczyniowa, wirtualna histologia, waskulopatia tętnic wieńcowych, miażdżyca tętnic wieńcowych

Wstęp

Pierwsza selektywna koronarografia wykonana w 1958 roku przez Sonesa zapoczątkowała rozwój metod inwazyjnej oceny naczyń wieńco-

wych. Przez kolejne 20 lat była podstawą kwalifikacji chorych do chirurgicznej rewaskularyzacji mięśnia sercowego [1]. Dzięki koronarografii możliwe było uzyskanie wszystkich potrzebnych kardiologowi informacji. Pozwalała ona określić, czy

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Bożena Szyguła-Jurkiewicz, III Katedra i Oddział Kliniczny Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Śląskie Centrum Chorób Serca, ul. M.C. Skłodowskiej 9, 41–800 Zabrze, tel.: (32) 373 37 00, e-mail: natanael.med@gmail.com

istnieją zmiany w naczyniach wieńcowych, jaka jest ich rozległość i których naczyń dotyczą. Ocena ta stała się jeszcze bardziej precyzyjna dzięki powstaniu angiografów z cyfrową rejestracją obrazu. Znaczenie hemodynamiczne poszczególnych zwężeń nie było istotne w kwalifikacji do pomostowania naczyń wieńcowych, ponieważ z reguły każdorazowo wykonywano kompletną rewaskularyzację w zakresie wszystkich zwężeń przekraczających 50% światła naczynia.

Wprowadzenie w 1977 roku przezskórnej angioplastyki tętnic wieńcowych spowodowało, że kwalifikacja do sposobu rewaskularyzacji — przezskórnej lub chirurgicznej — wymagała już informacji o stopniu zwężenia i morfologii poszczególnych zwężeń. Uzyskanie tych danych było możliwe dzięki zaawansowanym technikom diagnostycznym, takim jak komputerowa ocena ilościowa zwężeń wieńcowych (QCA, *quantitative coronary analysis*) [2] oraz pomiar cząstkowej rezerwy przepływu (FFR, *fractional flow reserve*) [3–5]. Powyższe metody stały się szczególnie ważne w ocenie istotności czynnościowej większości zwężeń granicznych.

Wraz z postępem technik kardiologii interwencyjnej oraz poznaniem szczegółowego patomechanizmu ostrych incydentów wieńcowych ważną informacją dla kardiologa interwencyjnego stała się już nie tylko ocena ilościowa zwężenia, ale również ocena morfologii blaszki miażdżycowej. Liczne badania dowiodły bowiem, że prawdopodobieństwo wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego w większym stopniu zależy od budowy blaszki miażdżycowej niż od stopnia zwężenia światła tętnicy [6, 7].

Ultrasonografia wewnątrznaczyniowa

Narzędziem diagnostycznym, które pozwala uwidocznić w warunkach klinicznych ściany tętnic wieńcowych oraz patologiczne struktury w ich obrębie, jest ultrasonografia wewnątrznaczyniowa (IVUS, *intravascular ultrasound*) [8]. Metoda ta wymaga wprowadzenia do światła tętnicy cewnika z głowicą ultrasonograficzną.

W badaniu IVUS fale dźwiękowe odbijające się od ściany naczyniowej pozwalają na uzyskanie obrazu dwuwymiarowego, w którym strukturom o różnej gęstości są przyporządkowane określone poziomy szarości. Urządzenia IVUS wykorzystują wyższe częstotliwości niż nieinwazyjna echokardiografia, z wyższą rozdzielczością osiową. Obecnie stosowane do obrazowania tętnic wieńcowych cewniki IVUS mają częstotliwość fali dźwiękowej pomiędzy 20 a 45 MHz. Na ogół stopień poszczególnych zwężeń oraz rozległość zmian w tętnicach

wieńcowych oceniane za pomocą metody IVUS są większe niż oceniane w koronarografii. Może to być przyczyną powikłań, z których najczęstszym jest kurcz tętnicy wieńcowej. Należy unikać badania tętnic o średnicy mniejszej niż 1,5 mm i długiego klinowania cewnika w zwężeniach tętnic tak, aby nie wydłużyć czasu badania i upośledzenia przepływu.

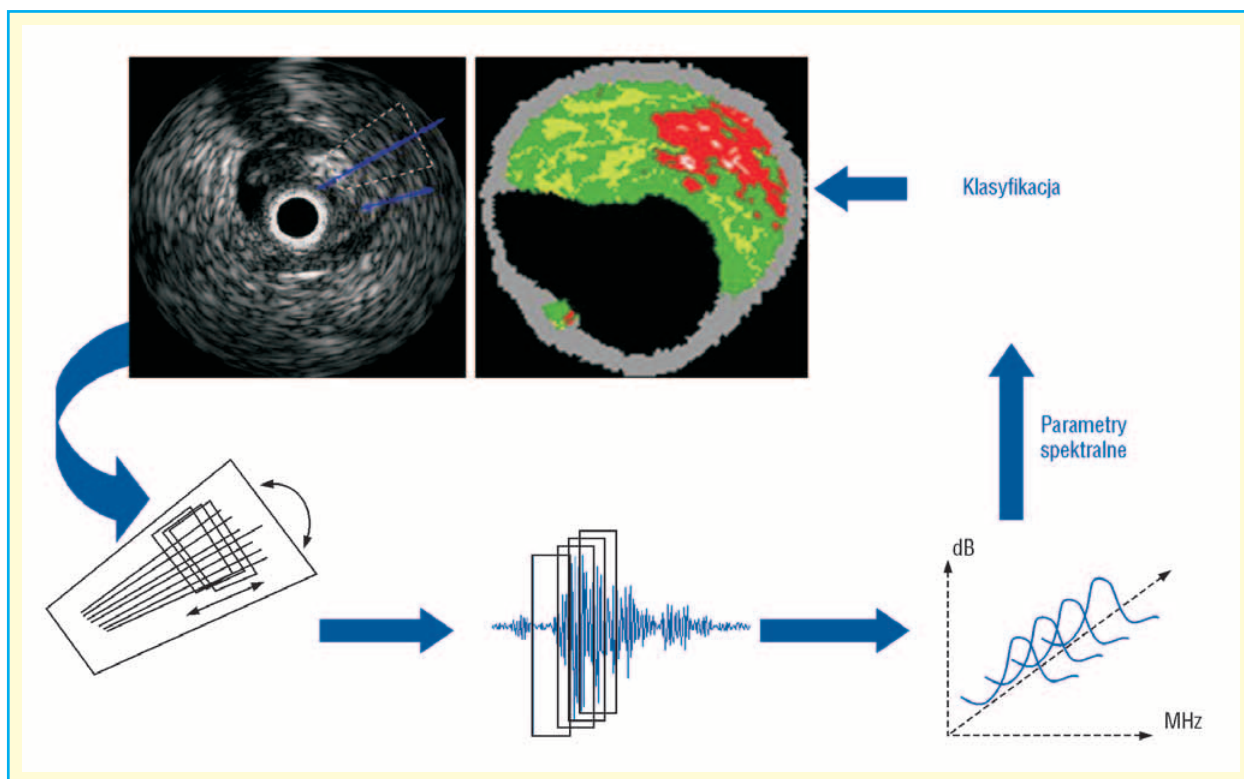
W przeciwieństwie do koronarografii, w której widoczny jest jedynie podłużny przekrój naczynia, IVUS pozwala na uzyskanie poprzecznych przekrojów tomograficznych naczynia, pokazując zarówno zarys światła, jak i budowę ściany [9]. Pomiar długości i pola powierzchni można wykonywać w miejscu największego zwężenia oraz w segmentach referencyjnych proksymalnie i dystalnie od miejsca zwężenia. Segmenty referencyjne wyznacza się w miejscu najbardziej prawidłowo wyglądających przekrojów naczynia. W codziennej praktyce stosuje się pomiary średnicy i światła naczynia, pola blaszki miażdżycowej, a także pomiary największej i najmniejszej średnicy, które wykorzystuje się do oceny indeksu symetrii. Poza pomiarem zaawansowania blaszki miażdżycowej IVUS umożliwia określenie jej składników. Mimo zaawansowanych komputerowych systemów wzmacniających obraz ultrasonograficzny nadal jednym z głównych ograniczeń IVUS jest odróżnienie skrzepliny od miękkiej tkanki.

Zaletą metody jest to, że pozwala określić z dużą dokładnością stopień zwężenia, morfologię zmiany, a także jej umiejscowienie w stosunku do ujść tętnic odchodzących od badanego naczynia, co ma znaczenie szczególnie w przypadku zwężeń położonych w okolicy rozwidleń, w krętych odcinkach naczyń, a także przy podejrzeniu rozwarstwienia ściany po przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary interventions*). Jest to istotne zwłaszcza u chorych z klinicznymi objawami choroby wieńcowej i ze stwierdzonymi w koronarografii zmianami granicznymi.

Badanie IVUS ma jednak pewne ograniczenia. Po pierwsze obraz jest konstruowany jedynie na podstawie amplitudy odbitego sygnału fal ultradźwiękowych, po drugie przetwarzanie obrazu w skali szarości powoduje występowanie cienia akustycznego za zwapnieniami.

Wirtualna histologia

W ostatnich latach wprowadzono do diagnostyki cewniki z głowicami ultrasonograficznymi i oprogramowaniem wirtualnej histologii (VH, *virtual histology*). Wirtualna histologia jest zaawansowaną metodą obrazowania, która wykorzystuje zjawisko



Rycina 1. Proces analizy spektralnej, dzięki któremu możliwe jest uzyskanie mapy tkankowej (za zgodą firmy Volcano)

zmiany amplitudy i częstotliwości odbitego od badanej tkanki sygnału ultradźwiękowego o częstotliwości radiowej i przyporządkowuje odpowiednie barwy określonym długościom fal [10]. Ocenie podlega 8 parametrów określających amplitudę oraz częstotliwość odbitych ultradźwięków (ryc. 1).

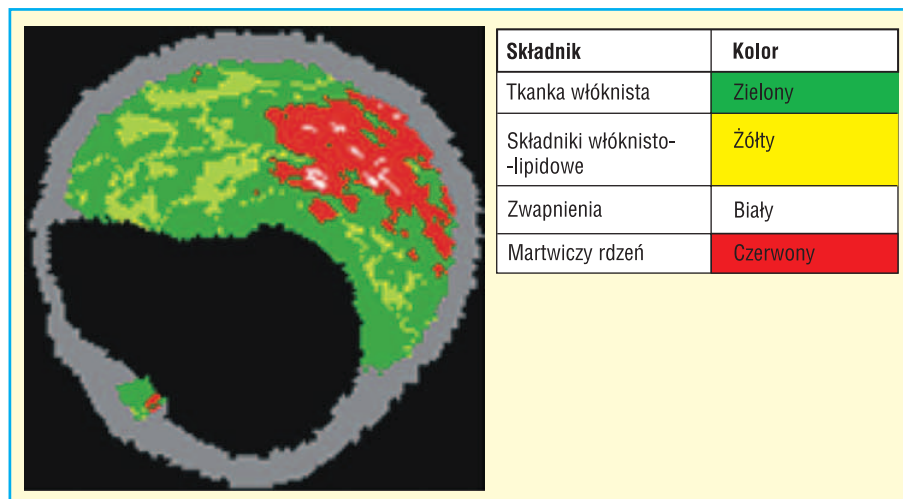
Wirtualna histologia dostarcza precyzyjnych informacji dotyczących budowy, lokalizacji i rozmiaru blaszek miażdżycowych w naczyniach wieńcowych [11]. Poprzez szczegółową analizę składu blaszki daje możliwość rozpoznania zmian wysokiego ryzyka [12].

Oprogramowanie VH umożliwia tworzenie wirtualnych map tkankowych oraz klasyfikację poszczególnych typów zmian na podstawie ich budowy. Wspomniana klasyfikacja zależy od przeważającego składnika tworzącego zmianę. Poszczególne składniki są kodowane odpowiednim kolorem [12]. Wykresy spektralne są charakterystyczne dla poszczególnych składników tkanek. Rekonstrukcję obrazów na podstawie odebranego sygnału przeprowadza się za pomocą odpowiedniego oprogramowania. W wyniku analizy powstaje kodowany kolorem obraz przedstawiający poszczególne składniki tkankowe występujące w obrębie blaszki (w nawiasach poniżej podano czułość metody określoną w badaniu histologicznym na podstawie prac

Nair i wsp.) [12–14]. Tkanka włóknista jest kodowana kolorem zielonym (93,4%), składniki włóknisto-lipidowe kolorem żółtym (94,6%), zwapnienia kolorem białym (96,8%), a elementy zawierające martwiczy rdzeń kolorem czerwonym (95,1%) (ryc. 2).

Na podstawie własnych badań z użyciem oprogramowania do VH Virmani i wsp. zmodyfikowali klasyfikację *American Heart Association* (AHA) i wyróżnili w naczyniach następujące rodzaje zmian [12]:

1. Zmiany śródłonka niezwiązane z procesem miażdżycowym:
 - a) adaptacyjne zgrubienie intymy (*adaptive intimal thickening*) — zmiana zbudowana prawie całkowicie z tkanki włóknistej. Zakrzep nie występuje;
 - b) zmiana typu *intimal xanthoma* — zmiana z ogniskowymi skupieniami obładowanych tłuszczem makrofagów, bez rdzenia martwiczego i włóknistej pokrywy. Zakrzep nie występuje.
2. Zmiany śródłonka związane z procesem miażdżycowym:
 - a) patologiczne zgrubienie intymy (*pathological intimal thickening*) — obszary z pozakomórkowym nagromadzeniem lipidów. Bez cech martwicy i obecności zakrzepu:



Rycina 2. Obraz mapowanej zmiany z legendą (za zgodą firmy Volcano)

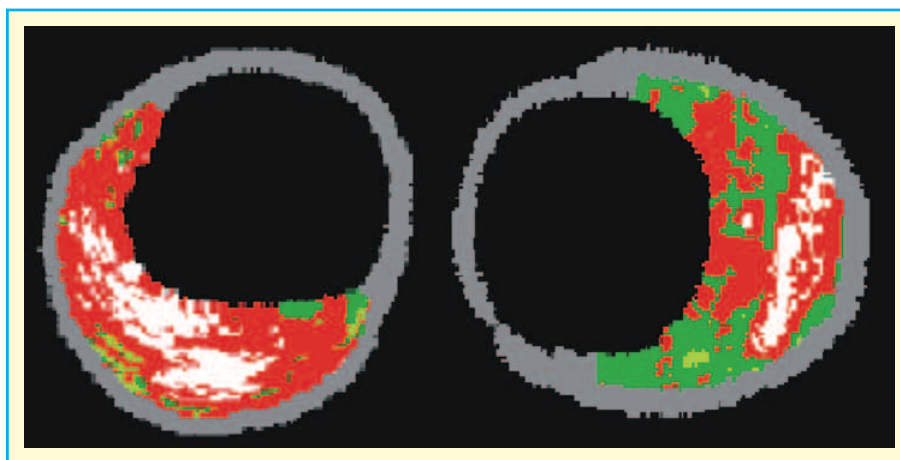
- patologiczne zgrubienie intymy z erozją — obszary z pozakomórkowym nagromadzeniem lipidów; ponadto w świetle naczynia obserwuje się przyścienny zakrzep, który rzadko powoduje zamknięcie naczynia;
- b) zmiana typu *fibroatheroma* (*fibrous cap atheroma*) — dobrze ukształtowany martwicy rdzeń z otaczającą włóknistą pokrywą:
— zmiana typu *fibroatheroma* z erozją — dobrze ukształtowany martwicy rdzeń z otaczającą włóknistą pokrywą; przyściennie występuje zakrzep niepołączony z martwiczym rdzeniem, który rzadko powoduje zamknięcie naczynia;
- c) zmiana typu *fibroatheroma* z cienką otoczką włóknistą (*thin-cap fibroatheroma*) — cienka włóknista pokrywa nacieczona makrofagami i limfocytami, z nielicznymi komórkami mięśni gładkich i martwiczym rdzeniem. Zakrzep nie występuje. Możliwe krwotoki wewnętrzne i obecność włókniaka w obrębie blaszki:
— rozerwanie blaszki — rozerwana pokrywa włóknista. Zakrzep w świetle naczynia w połączeniu z martwiczym rdzeniem, zwykle zamykający jego światło;
- d) zmiana typu *calcified nodule* — blaszka z rozerwaną włóknistą pokrywą, przez którą do światła naczynia wystają guzkowe, gęste zwapnienia połączone z zakrzepami. Zwykle nie dochodzi do zamknięcia naczynia;
- e) blaszka typu włóknisto-wapniejącego (*fibrocalcific plaque*) — blaszka bogata w kolagen istotnie zwężająca światło naczynia. Zawiera duże obszary zwapnień z nielicznymi komórkami

zapalnymi. Możliwa obecność martwiczego rdzenia. Zakrzep nie występuje.

Zastosowanie wirtualnej histologii

Określenie składników blaszki miażdżycowej jest istotne w ocenie ryzyka, wyborze optymalnej metody zaopatrzenia mechanicznego oraz sposobie leczenia farmakologicznego u pacjentów z chorobą wieńcową [10, 15, 16]. Blaszka miażdżycowa z cienką czapeczką łącznotkankową (TCFA, *thin-cap fibroatheroma*) jest zmianą charakteryzującą się wysokim ryzykiem pęknięcia (ryc. 3). Możliwe jest przeprowadzenie PCI połączonej z badaniem wirtualnej histologii. Ocena blaszki miażdżycowej podczas tego badania pozwala na precyzyjne umieszczenie stentu o odpowiedniej wielkości w miejscu zwężenia. Obniża to także ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Metoda VH umożliwia szczegółową ocenę naczyń wieńcowych i tym samym progresję choroby. Ma to szczególnie istotne znaczenie u pacjentów po przeszczepie serca. W tej grupie można wyróżnić dwie podstawowe patologie naczyń wieńcowych — miażdżycę i waskulopatię naczyń wieńcowych przeszczepionego serca (CAV, *cardiac allograft vasculopathy*). Zjawisko CAV polega na koncentrycznym pogrubieniu warstwy wewnętrznej oraz ogniskowych zmianach ekscentrycznych [17, 18]. Obraz CAV podobny jest do tego, który obserwuje się w natywnej miażdżycy. Szybki rozwój waskulopatii naczyń wieńcowych potwierdzony badaniami IVUS w obserwacji odległej (rocznej i 5-letniej) jest czynnikiem predykcyjnym wystąpienia zgonu lub zawa-



Rycina 3. Obraz w wirtualnej histologii blaszki miażdżycowej z cienką czapeczką łącznotkankową (TCFA) (za zgodą firmy Volcano)

łu serca [18]. Koronarografia uzupełniona badaniem IVUS z oprogramowaniem VH może dostarczyć wielu dodatkowych danych w diagnostyce CAV. Wirtualna histologia jest jedyną metodą, która dzięki analizie morfologii blaszki miażdżycowej pozwala na diagnostykę różnicową waskulopatii naczyń wieńcowych i natywnej miażdżycy [19]. Jest to bardzo istotne w dalszym postępowaniu z pacjentem po przeszczepie, ponieważ każdy z tych dwóch typów miażdżycy wykazuje inną dynamikę progresji [20]. U osób, u których rozpoznano wzorzec morfologicznej budowy dynamicznie rozwijającej się CAV, konieczne jest częstsze przeprowadzanie diagnostyki inwazyjnej oraz wdrożenie intensywnej terapii immunosupresyjnej.

Precyzyjne określenie charakteru blaszki ma także istotne znaczenie podczas stentowania zmian miażdżycowych zlokalizowanych w tętnicach obwodowych. Informacje o składzie blaszki uzyskane za pomocą VH pozwalają przewidywać jej zachowanie podczas procedury. Umożliwia to obniżenie ryzyka wystąpienia zatorów w dystalnych odcinkach instrumentowanych tętnic. Ocenę zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych za pomocą VH uważa się za efektywną metodę określenia ryzyka związanego ze stentowaniem tętnic szyjnych [21, 22]

Bezpieczeństwo pacjenta podczas badania z wykorzystaniem wirtualnej histologii

Badania IVUS i badanie metodą VH przeprowadzane przez doświadczonych operatorów są bezpieczne, nie przedłużają istotnie badania i nie niosą znamiennej wyższego ryzyka niż standardowe pro-

cedury inwazyjne, takie jak angiografia wieńcowa [23, 24].

Kwestia bezpieczeństwa badania IVUS u biorców przeszczepu serca w obserwacji odległej nie została dostatecznie opisana. Istnieje potencjalne ryzyko wywołanego przez cewnik uszkodzenia śródbłonna i przyspieszenia rozwoju patologicznych zmian w instrumentowanych naczyniach. Za pomocą ilościowej angiografii wieńcowej u pacjentów po przeszczepie serca stwierdzono, że wielokrotne badania IVUS nie przyczyniają się do angiograficznie widocznego przyspieszenia rozwoju CAV w rocznej obserwacji [25, 26].

Ograniczenia metody wirtualnej histologii

Mimo swojej wysokiej wartości diagnostycznej badania IVUS i metody VH nie wykonuje się standardowo z powodu wysokich kosztów związanych szczególnie z koniecznością zakładania jednorazowej głowicy wewnątrznacyniowej [27, 28]. Technicznym ograniczeniem badania jest wielkość głowicy, której nie można wprowadzić do dystalnych odcinków tętnic. Istotnym ograniczeniem metody VH jest także mała rozdzielczość, która uniemożliwia obrazowanie otoczki włóknistej w blaszkach miażdżycowych z cienką czapeczką łącznotkankową (TCFA). Pomimo tego podejmuje się próby klasyfikacji zmian jako TCFA, jeżeli w badaniu stwierdza się, że rdzeń lipidowy bezpośrednio styka się ze światłem naczynia. To uproszczenie zakłada, że grubość otoczki jest mniejsza niż zdolność rozdzielcza aparatu (poniżej 100–150 μm) [29], dlatego też taka kwalifikacja nie daje całkowitej pewności co do rodzaju blaszki.

Należy podkreślić, że metoda VH nie pozwala na automatyczne odróżnienie tkanki włóknistej od skrzeplin. Ograniczenie to dotyczy również zwapnień, które bywają mylone z tkanką martwiczą [10, 20]. Kim i wsp. stwierdzili, że VH w badaniach stenotowanych tętnic w większości przypadków koduje materiał, z którego jest wykonany stent, kolorem białym — czyli tym, który przypisywał zwapnieniom, a wokół tak zobrazowanej części stentu pojawia się czerwona otoczka (halo), sugerująca obszar nekrotyczny. Ponadto niektóre fragmenty stentu mogą zostać w ogóle niewidoczne [30]. Konieczna jest zatem krytyczna analiza otrzymanego obrazu, aby uniknąć niewłaściwej klasyfikacji zaawansowania zmian w ścianie naczynia, oraz badania kontrolne w celu oceny ich progresji.

Przy kwalifikacji do tego badania należy pamiętać, że jest to badanie inwazyjne, które wiąże się z możliwością powikłań, a także ekspozycją na promieniowanie rentgenowskie i kontrast.

Podsumowanie

Ultrasonografia wewnątrznaczyniowa z oprogramowaniem wirtualnej histologii, po potwierdzeniu wartości tej metody w dalszych badaniach, pozwoli być może na jej powszechniejsze zastosowanie w ustalaniu wskazań do przezskórnej interwencji wieńcowej w przypadku zmian nieistotnych hemodynamicznie lub granicznych, które ze względu na budowę blaszki miażdżycowej mogą powodować wystąpienie ostrych zespołów wieńcowych. Obecnie VH wykorzystuje się w badaniach naukowych oceniających skuteczność leczenia interwencyjnego i farmakologicznego.

Piśmiennictwo

1. Rużyłło W. Badanie hemodynamiczne i angiokardiograficzne w chorobie niedokrwiennej serca. W: Jasiński K. (red.). Choroba niedokrwienne serca. PZWL, Warszawa 1987: 215–242.
2. Brown B.G., Bolson E., Frimer M. i wsp. Quantitative coronary angiography: estimation of dimensions, hemodynamic resistance, and atheroma mass of coronary artery lesions using the arteriograms and Digital computation. *Circulation* 1977; 55: 329–337.
3. Pijls N.H., van Son J.A., Kirkeeide R.L. i wsp. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after PTCA. *Circulation* 1993; 87: 1354–1367.
4. Pijls N.H., van Gelder B., van der Voort P. i wsp. Fractional Flow Reserve: A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation* 1995; 92: 3183–3193.
5. de Bruyne B., Bartunek J., Sys S.U. i wsp. Relation between myocardial fractional flow reserve calculated from coronary pres-

- sure measurements and exercise induced myocardial ischemia. *Circulation* 1995; 92: 39–46.
6. Hodgson J., Reddy D., Suneja R. i wsp. Intracoronary ultrasound imaging: correlation of plaque morphology with angiography, clinical syndrome and procedural results in patients undergoing coronary angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 21: 35–44.
7. Yamagishi M., Terashima M., Awano K. i wsp. Morphology of vulnerable coronary plaque: insights from follow up patients examined by intravascular ultrasound before and after acute coronary syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 106–111.
8. Nissen S.E., Gurley J.C., Grines C.L. i wsp. Intravascular ultrasound assessment of lumen size and Wall morphology In normal subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation* 1991; 84: 1087–1099.
9. Hodgson J., Reddy D., Suneja R. i wsp. Intracoronary ultrasound imaging: correlation of plaque morphology with angiography, clinical syndrome and procedural results In patients undergoing coronary angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 21: 35–44.
10. Jodkowski J.M. Ultrasonografia wewnątrznaczyniowa. W: Brzezińska-Rajczys G., Dąbrowski M., Rużyłło W. red. Kardiologia interwencyjna. PZWL, Warszawa 2009: 34–35.
11. Fujii K., Carlier S.G., Mintz G.S. i wsp. Association of plaque characterization by intravascular ultrasound virtual histology and arteria remodeling. *Am. J. Cardiol.* 2005; 96: 1476–1483.
12. Virmani R., Kolodgie F.D., Burke A.P., Farb A., Schwartz S.M. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 1262–1275.
13. Nair A., Margolis M.P., Kuban B.D. i wsp. Automated coronary plaque characterisation with intravascular ultrasound backscatter: *ex vivo* validation. *EuroIntervention* 2007; 3: 113–120.
14. Nair A., Kuban B.D., Obuchowski N. i wsp. Assessing spectral algorithms to predict atherosclerotic plaque composition with normalized and raw intravascular ultrasound data. *Ultrasound Med. Biol.* 2001; 27: 1319–1331.
15. Beręsewicz A., Undas A. Choroba niedokrwienne serca. W: Szczeklik A. red. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010: 160–161.
16. Ambrose J.A., Tannenbaum M.A., Alexopoulos D. i wsp. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1988; 12: 56–62.
17. König A., Klaus V., Thiesen K. Intravascular ultrasound for assessment of coronary allograft vasculopathy. *Zeitschrift für Kardiologie* 2000; 89: IX45–IX49.
18. Valantine H. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: risk factors and management. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* May 2004 (supl.): 187–193.
19. König A., Kilian E., Rieber J. i wsp. Assessment of early atherosclerosis in de novo heart transplant recipients: analysis with intravascular ultrasound-derived, radiofrequency analysis. *J. Heart Lung Transplant.* 2008; 27: 26–30.
20. König A., Kilian E., Rieber J. i wsp. Assessment and characterization of time-related differences in plaque composition by intravascular ultrasound — derived radiofrequency analysis in heart transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant.* 2008; 27: 302–309.
21. Tamakawa N., Sakai H., Nishimura Y. Evaluation of carotid artery plaque using IVUS virtual histology. *Interv. Neuroradiol.* 2007; 13 (supl. 1): 100–105.
22. Diethrich E.B., Irshad K., Reid D.B. Virtual histology and color flow intravascular ultrasound in peripheral interventions. *Semin. Vasc. Surg.* 2006; 19: 155–162.

23. Hausmann D., Erbel R., Alibelli-Chemarin M.J. i wsp. The safety of intracoronary ultrasound. A multicenter survey of 2207 examinations. *Circulation* 1995; 91: 623–630.
24. Batkoff B.W., Linker D.T. Safety of intracoronary ultrasound: data from a multicenter european registry. *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* 1996; 38: 238–241.
25. Pinto F.J., St Goar F.G., Gao S.Z. i wsp. Immediate and one-year safety of intracoronary ultrasonic imaging. Evaluation with serial quantitative angiography. *Circulation* 1993; 88: 1709–1714.
26. Ramasubbu K., Schoenhagen P., Balgith M. i wsp. Repeated intravascular ultrasound imaging in cardiac transplant recipients does not accelerate transplant coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 1739–1743.
27. Kobashigawa J.A. First-year intravascular ultrasound results as a surrogate marker for outcomes after heart transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2003; 22: 711–714.
28. Kasprzak J.D. Choroby układu krążenia: Badania diagnostyczne. Ultrasonografia wewnątrzwieńcowa i inwazyjne badania czynnościowe tętnic wieńcowych. W: Szczeklik A. red. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010: 69–70.
29. Pracoń R., Pręgowski J. Nowoczesne metody obrazowania ranliwej blaszki miażdżycowej. *Post. Kardiol. Interw.* 2008; 4, 1: 20–30.
30. Kim S.-W., Mintz G.S., Hong Y.-J. i wsp. The virtual histology intravascular ultrasound appearance of newly placed drug-eluting stents. *Am. J. Cardiol.* 2008; 102: 1182–1186.