

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie
der
Ludwig-Maximilians-Universität
München

Direktor: Prof. Dr. habil. Dr. Jens Ricke

**Gitterbasierte Phasenkontrast-Computertomographie der
Herzkranzgefäße zur Identifizierung und Quantifizierung
atherosklerotischer Plaques im Vergleich zur optischen
Kohärenztomographie sowie der Histologie**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Christopher Habel
aus München
2018

Kumulative Dissertation gemäß § 4a der Promotionsordnung

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Tobias Saam

Mitberichterstatter: PD Dr. Daniel Braun

Prof. Dr. med. Thorsten Johnson

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Holger Hetterich

Dekan: Herr Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 14.06.2018

Eidesstattliche Versicherung

Name, Vorname: **Habel, Christopher Joseph Wolfgang**

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Gitterbasierte Phasenkontrast-Computertomographie der Herzkranzgefäße zur Identifizierung und Quantifizierung atherosklerotischer Plaques im Vergleich zur optischen Kohärenztomographie sowie der Histologie“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 19.06.2018

Christopher Habel

Inhaltsverzeichnis

1.	Eidesstattliche Versicherung	3
2.	Abkürzungsverzeichnis.....	5
3.	Publikationsliste.....	6
4.	Kongressbeiträge	6
5.	Einleitung.....	7
6.1	Klassifikation atherosklerotischer Plaques in humanen Koronararterien mittels gitterbasierter Phasenkontrast-Computertomographie	9
6.2	Ex vivo Charakterisierung koronarer atherosklerotischer Plaque mittels gitterbasierter Phasenkontrast Computertomographie: Korrelation mit der optischen Kohärenztomographie.....	10
7.	Eigenanteil an der Arbeit	11
8.	Zusammenfassung	12
9.	Summary	13
10.	Veröffentlichungen	14
10.1	X-ray Phase-Contrast Computed Tomography of Human Coronary Arteries	14
10.2	Ex Vivo Assessment of Coronary Atherosclerotic Plaque by Grating-Based Phase-Contrast Computed Tomography: Correlation With Optical Coherence Tomography	24
11.	Danksagung	34
12.	Lebenslauf.....	35
13.	Literaturverzeichnis	37

2. Abkürzungsverzeichnis

AHA	American Heart Association
AUC	Area under the curve
CT	Computertomographie
gb-PCCT	Gitterbasierte Phasenkontrast-Computertomographie
NPV	Negative predictive value
MRT	Magnetresonanztomographie
IVUS	Intravaskulärer Ultraschall
OCT	Optische Kohärenztomographie
PCCT	Phasenkontrast-Computertomographie
PPV	Positive predictive value
ROC	Receiver operating characteristic
SPSS	Statistical Package for the Sciences
WHO	Weltgesundheitsorganisation

3. Publikationsliste

1. **Habel C**, Hetterich H, Willner M, Herzen J, Steigerwald K, Auweter S, Schüller U, Hausleiter J, Massberg S, Reiser M, Pfeiffer F, Saam T, Bamberg F., Ex Vivo Assessment of Coronary Atherosclerotic Plaque by Grating-Based Phase-Contrast Computed Tomography: Correlation With Optical Coherence Tomography, *Invest Radiol.* 2017 Apr;52(4):223-231. Impact factor 4.887
2. Hetterich H, Willner M, **Habel C**, Herzen J, Hoffmann VS, Fill S, Hipp A, Marschner M, Schüller U, Auweter S, Massberg S, Reiser MF, Pfeiffer F, Saam T, Bamberg F. , X-ray phase-contrast computed tomography of human coronary arteries, *Invest Radiol.* 2015 Oct;50(10):686-94., Impact factor 4.887

4. Kongressbeiträge:

Habel C, Hetterich H, Willner M, Fill S, Herzen J, Steigerwald K, Schüller U, Hausleiter J, Massberg S, Reiser M, Pfeiffer F, Bamberg F, et al, “Ex Vivo Assessment of Coronary Atherosclerotic Plaque by Grating-Based-Phase-Contrast Computed Tomography: Correlation With Optical Coherence Tomography” *International Symposium on BioMedical Applications of X-Ray Phase Contrast Imaging (IMXP), 2017 Garmisch-Partenkirchen*

Hetterich H, **Habel C**, Willner M, Herzen J, Saam T, Hipp A, Marschner M, Reiser M, Pfeiffer F, Bamberg F et al, „Charakterisierung der koronaren Atherosklerose mittels röntgenbasierter Phasenkontrast-Computertomographie“, *Deutscher Röntgenkongress, 2015, Hamburg*,

Habel C, Hetterich H, Saam T, Herzen J, Adam-Neumair S, Reiser F, Pfeiffer F, Bamberg F, Willner M, et al., “Coronary Atherosclerotic Plaque characterization by Grating-Based Phase-Contrast Computed Tomography Using a Broad Band X-Ray Source” *International Symposium on BioMedical Applications of X-Ray Phase Contrast Imaging (IMXP), 2014 Garmisch-Partenkirchen*

5. Einleitung

Krankheiten des Kreislaufsystems sind für knapp 40% der Todesfälle in Deutschland verantwortlich¹. Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind Komplikationen kardiovaskulärer Erkrankungen die häufigste Todesursache weltweit². Zur Entwicklung dieser Krankheiten wie z.B. Myokardinfarkt und peripherer arterieller Verschlusskrankheit trägt entscheidend die Atherosklerose bei. Die Atherosklerose ist eine Erkrankung der arteriellen Gefäßwand mit Wandverdickung durch u.a. lipidreiches und entzündliches Gewebe oder Verkalkungen. Durch eine Endothelschädigung und Ablagerungen von Cholesterin kommt es zu einer Invasion und Akkumulation von Makrophagen. Es folgt eine Einwanderung und Proliferation von Entzündungszellen in der Gefäßwand. Im Laufe der Erkrankung kommt es zur Formation atheromatös fibrotisch-fettiger Plaques. Solche Veränderungen werden zumeist von einer dünnen fibrotischen Kappe überzogen. Diese sogenannten „vulnerablen Plaques“ können aufbrechen und für einen lokalen Verschluss oder für ein thromboembolisches Ereignis im Stromgebiet des Gefäßes sorgen. Daraus kann ein Herzinfarkt oder Schlaganfall resultieren³.

Ein kardiovaskuläres Ereignis mit oder ohne Todesfolge kann ohne frühzeitige Warnsymptome auftreten⁴. Die heutige medizinische Herausforderung besteht nicht nur in der Behandlung akuter und chronischer kardiovaskulärer Erkrankungen, sondern v.a. auch in der Früherkennung von Patienten mit erhöhtem Erkrankungsrisiko um diese einer entsprechenden Therapie zu zuführen.

Bildgebende Verfahren untersuchen meist den Lumendiameter um atherosklerotische Veränderungen zu beurteilen. Eine sichere Aussage über die Vulnerabilität eines Plaques allein anhand des Stenosegrades ist allerdings nicht möglich. Die atherosklerotische Gefäßwand muss hierzu genauer untersucht werden. Die American Heart Association (AHA) hat fünf Haupt- und fünf Nebenkriterien zur Diagnose vulnerabler Plaques definiert: dünne fibröse Kappe mit nekrotischem Kern, aktive Entzündungsreaktion, Plaquetfissur, Stenosegrad über 90%, Erosion des Endothels, endotheliale Dysfunktion, verkalkte in das Lumen protrudierende Knoten (Calcified Nodules), Einblutungen, angioskopisch glänzende, gelbe Plaques und expansives Remodeling⁵. Folglich sind neben den bisher nachweisbaren Parametern also auch der Aufbau und die Bestandteile des Plaques entscheidend⁶.

Heute können atherosklerotische Plaques mit unterschiedlichen Techniken wie beispielsweise dem intravaskulärem Ultraschall (IVUS)⁷, der konventionellen Angiographie, der Computertomographie (CT), der Magnetresonanztomographie (MRT) oder der optischen Kohärenztomographie (OCT) dargestellt und untersucht werden^{8,9,10}. Jedes dieser Verfahren weist unterschiedliche Limitationen auf. Hierbei sind insbesondere die Invasivität, die räumliche Auflösung und das Kontrastverhalten zu nennen¹¹. Mittels Sonographie und Computertomographie ist es schwierig, fibröse und lipidreiche Gefäßwandveränderungen sicher zu differenzieren. Die hochauflösende MRT ist hingegen im Stande zwischen diesen Gefäßveränderungen zu unterscheiden, kann aber bisher nur an großen Gefäßen wie beispielsweise den Karotiden oder der Aorta angewendet werden. Limitationen der MRT sind darüber

hinaus die lange Untersuchungsdauer und das Ausscheiden ganzer Patientengruppen z.B. aufgrund von Metallimplantaten oder Herzschrittmachern. Mit Hilfe des IVUS und der OCT kann eine hochauflösende und kontrastreiche Plaquedarstellung in Koronararterien erzeugt werden, allerdings sind beide Untersuchungsmethoden invasiv. Ein geeignetes bildgebendes Verfahren wäre demnach nicht invasiv, hätte ein optimiertes Kontrastverhalten und könnte alle Gefäßterritorien abbilden.

Hier kommt ein aussichtsreiches und neuartiges Verfahren ins Spiel, die röntgenbasierte Phasenkontrast-Computertomographie (PCCT). Der Kontrast im Bild wird dabei nicht durch die Abschwächung der Röntgenstrahlen erzeugt, sondern durch deren Brechung und Phasenverschiebung. Die Brechung der Röntgenstrahlung ist dabei im Unterschied zur Absorptions-Bildgebung nicht von der Massendichte, sondern vielmehr von der Elektronendichte des untersuchten Körpers abhängig. Dieser Umstand ermöglicht einen besseren Weichteilkontrast^{12,13}, wodurch Strukturen mit gleichem Absorptionskoeffizienten besser voneinander zu differenzieren sind^{14,15}.

Die meisten bisherigen Phasenkontrastverfahren setzen brillante, d.h. monochromatische, parallele Röntgenstrahlung ein, wie sie beispielsweise mittels Synchrotron-Strahlungsquellen erzeugt werden kann. In der Vergangenheit konnten verschiedene Untersuchungen bestätigen, dass mit der Phasenkontrastbildgebung unter Verwendung von Synchrotron-Strahlungsquellen Weichteilstrukturen detektiert werden können^{16,17,18,19,20}. Solche Synchrotroneinrichtungen sind nur begrenzt verfügbar und eine klinisch-medizinische Anwendung ist somit nur eingeschränkt möglich²¹.

Ein von der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. F. Pfeiffer der TU München entwickeltes Verfahren konnte diese Limitierung aufheben. Das Verfahren basiert auf der Anwendung von optischen Transmissionsrastern und ermöglicht die Verwendung von konventionellen Röntgenröhren. Es wird gitterbasierte Phasenkontrast-Computertomographie (gb-PCCT) genannt²². Somit kann erstmals die oben beschriebene röntgenstrahlbasierte Phasenkontrastbildgebung präklinisch und experimentell eingesetzt werden. Es konnte bereits nachgewiesen werden, dass mit diesem Verfahren atherosklerotische Gefäßveränderungen mit einer Auflösung von 10-20 µm dargestellt werden können²³.

Zusammengefasst besteht bei dieser Messmethode der Versuchsaufbau aus einer Röntgenquelle, einem Röntgenstrahldetektor und drei Gittern²⁴; das sogenannte Quellgitter, das Phasengitter und das Analysegitter. Das Quellgitter erzeugt zunächst eine partielle Kohärenz der durchtretenden Strahlung, wodurch es die initial inkohärente Strahlung der konventionellen Röntgenquelle nutzbar macht. Nun durchdringt die Strahlung die zu messende Materie. Das zweite Gitter befindet sich direkt dahinter und erzeugt ein Interferenzmuster, welches Rückschlüsse auf die zu untersuchende Materie zulässt. Um die Informationen aus dem Interferenzmuster messbar zu machen kommt das dritte sogenannte Analysegitter zum Einsatz. Ein Detektor zeichnet diese Information als Strahlungsintensitäten auf^{25,26}.

In ersten experimentellen Studien konnte bereits das Potential des genannten Messverfahrens an Karotiden evaluiert werden. Ein experimenteller Vergleich mit Messungen an Synchrotroneinrichtungen konnte die Gleichwertigkeit bezüglich der Darstellung, Quantifizierung und Charakterisierung von atherosklerotischen Plaques und deren Komponenten nachweisen^{27,28}.

Ziel der vorgelegten Arbeit ist es, atherosklerotische Plaques von humanen Koronararterien erstmals mittels gitterbasierter Phasenkontrastbildgebung zu charakterisieren und die Ergebnisse mit der Histopathologie sowie mit klinisch etablierten Verfahren wie der OCT zu vergleichen.

Hierzu entstanden die folgenden Originalarbeiten.

6.1 Klassifikation atherosklerotischer Plaques in humanen Koronararterien mittels gitterbasierter Phasenkontrast-Computertomographie

Die Originalarbeit mit dem Titel „X-ray phase-contrast computed tomography of human coronary arteries“ untersucht die gitterbasierte Phasenkontrastbildgebung unter Verwendung einer konventionellen Röntgenröhre in einer ex vivo Versuchsanordnung bzgl. des Potentials zur Detektion, Differenzierung, Charakterisierung und Quantifizierung atherosklerotischer Plaque in humanen Koronararterien. Die Histopathologie diente als Referenzstandard. Es wurden insgesamt 15 menschliche Koronararterien von fünf Herzen bzw. Patienten post mortem untersucht. Nach entsprechender Vorbereitung standen 386 Gefäßabschnitte der Studie zur Verfügung. Die Analysen bestätigten, dass mittels gitterbasierter Phasenkontrastbildgebung verschiedene atherosklerotische Plaquekomponenten wie fibrotisches, lipidreiches und kalzifiziertes Gewebe zuverlässig detektiert und differenziert werden können. Insbesondere konnte in dieser Publikation nachgewiesen werden, dass mit Hilfe der gitterbasierten Phasenkontrastbildgebung deutlich und statistisch signifikant besser zwischen den sogenannten „weichen“ Plaquekomponenten wie Fett oder Fibrose differenziert werden konnte als mit absorptions-basierter Computertomographie. Die Analyse dieser „weichen“ Plaques anhand der ROC-Kurve (Grenzwertoptimierungskurve) demonstrierte für gb-PCCT eine AUC von 0.86 vs. 0.77 für absorptions-basierter Computertomographie ($p < 0.05$). Die gb-PCCT zeigte eine Sensitivität, Spezifität, NPV und PPV von jeweils $\geq 89\%$. Zudem wurde deutlich, dass mit der gitterbasierten Phasenkontrastbildgebung die Quantifizierung von Lumen-, Gefäß- und Plaquefläche im Vergleich zu der Histopathologie mit hoher Genauigkeit möglich ist (Pearsons R jeweils > 0.86)²⁹. Zusammenfassend ermöglicht die gitterbasierte Phasenkontrastbildgebung eine bessere Differenzierung atherosklerotischer Plaques als die absorptionsbasierte CT. Darüberhinaus erlaubt sie eine exakte Quantifizierung von koronaren atherosklerotischen Plaques und könnte somit als additives Verfahren zur Plaquecharakterisierung ex vivo Verwendung finden.

6.2 Ex vivo Charakterisierung koronarer atherosklerotischer Plaque mittels gitterbasierter Phasenkontrast Computertomographie: Korrelation mit der optischen Kohärenztomographie

In einer weiteren Originalarbeit mit dem Titel „Ex Vivo Assessment of Coronary Atherosclerotic Plaque by Grating-Based Phase-Contrast Computed Tomography: Correlation With Optical Coherence Tomography“ wurde die Phasenkontrastbildgebung mit der OCT bezüglich ihres Potentials zur Plaquequantifizierung und -charakterisierung verglichen. Die OCT gilt aktuell als Referenzmethode für die in vivo Plaquecharakterisierung. Erneut lag dieser Analyse die Histopathologie als Referenzstandard zugrunde. Hierbei wies die gb-PCCT eine höhere diagnostische Genauigkeit als die OCT für die Detektion und Differenzierung von relevanten atherosklerotischen Plaquekomponenten auf. Hierzu zählen fettreiche, kalzifizierte und fibröse Bestandteile. Auch ergab sich eine höhere Korrelation zwischen der gb-PCCT und der Histopathologie als zwischen der OCT und der Histopathologie. Weiterführende Bland-Altman Analysen zeigten, verglichen zur Histopathologie eine geringere Streuung der Messwerte für gb-PCCT als für OCT.

Die Bland-Altman Analysen konnten aufzeigen, dass die gb-PCCT im Vergleich zur OCT Lumen- und Plaquegröße genauer darstellen bzw. messen konnte. Für den Gefäßumfang konnte dieser Umstand nicht bestätigt werden. Es konnte kein absoluter Vorteil für alle Messungen an Lumen- Plaque- und Gefäßumfang für gb-PCCT im Vergleich zu OCT Messungen bestätigt werden. Dieser Umstand kann durch verschiedene Einflüsse und Veränderungen (Schrumpfen der Gefäße, Temperaturunterschiede, Transport), welche die Gefäße und –abschnitte während der Aufarbeitung im Studienverlauf erfahren, erklärt werden. Zusammenfassend konnte also nachgewiesen werden, dass die Phasenkontrastbildgebung im Vergleich zur OCT und der Histopathologie atherosklerotische Plaques ex vivo mit hoher Genauigkeit detektieren, charakterisieren und quantifizieren kann³⁰. Vor einer möglichen in vivo Anwendung der gb-PCCT sind aber noch weitere technische Entwicklungen und umfangreiche Studien notwendig^{31,32,33}.

7. Eigenanteil an der Arbeit

Bei beiden der genannten Originalarbeiten setzte sich der Beitrag an der Arbeit neben der Planung der Studie, der Durchführung der Messungen, der Datenauswertung sowie Verfassen des wissenschaftlichen Textes wie folgt zusammen: Im Rahmen der Vorbereitung und Erhebung der Daten der experimentellen Arbeit wurden bei fünf humanen Herzen die Koronararterien präpariert und zugeschnitten. Zunächst wurden an den frischen Präparaten die OCT Messungen im Deutschen Herzzentrum München mit einem „ILUMIEN PCI Optimization System“ (St. Jude Medical Inc., St Paul, MN) realisiert. Nachdem die Gefäße in Formalin eingelegt wurden, wurden im Department für Biophysik der Technischen Universität München (Prof. Dr. F. Pfeiffer) die Messungen der Koronararterien an dem Aufbau des gitterbasierten Phasenkontrast-Computertomographen durchgeführt. In der anatomischen Anstalt der Ludwigs-Maximilians-Universität München wurden histopathologische Schnitte angefertigt und zur Digitalisierung entsprechend vorbereitet. Die Digitalisierung wurde mittels eines hochauflösenden CarlZeiss Scanners (AVT Stingray F-146 Fire Wire CCD, pixel resolution 0,23 µm; Carl Zeiss, Jena, Deutschland) fertiggestellt. Im nächsten Schritt wurden die histopathologischen Gefäßschnitte der Koronarien mit den Daten des Phasenkontrast-Computertomographen (absorptions- und phasenkontrast-basierte Messungen) korreliert. Die Analyse der verschiedenen qualitativen Plaquecharakteristika wie Kalk, Fibrose, fetthaltige oder eingeblutete Strukturen wurden sowohl an Phasenkontrastdaten, OCT-Datensätzen als auch an histopathologischen Schnitten durchgeführt. Darüberhinaus wurden quantitative Daten wie zum Beispiel Lumenfläche, Gefäßumfang und Plaquefläche an allen genannten Schnitten vermessen und miteinander verglichen. Für die oben genannten Originalarbeiten wurden mehrere hundert Gefäßschnitte analysiert. Im weiteren Verlauf wurde die statistische Auswertung mittels Microsoft „Excel“ und „Statistical Package for the Sciences“ (SPSS) durchgeführt. Die oben genannten Tätigkeiten wurden eigenverantwortlich vom Doktoranden durchgeführt, wobei dieser regelmäßigen Kontakt (arbeitstäglich telefonisch oder per E-mail, zudem alle 2-4 Wochen Meetings der gesamten Arbeitsgruppe) zu dem promovierten Mitarbeiter sowie dem Doktorvater hatte. Darüberhinaus unterstützten die anderen Koautoren den Doktoranden bei der Datenerhebung, bei speziellen Fragen oder der Überarbeitung des Manuskriptes.

Die oben genannten Originalarbeiten und Publikationen, wobei die zweite als Erstautor publiziert werden konnte, sind das Ergebnis dieser eigenverantwortlichen Arbeit.

8. Zusammenfassung

Die vorliegende kumulative Arbeit besteht aus zwei Publikationen. Beide befassen sich mit der Analyse und Klassifizierung atherosklerotischer Plaques mittels gitterbasierter Phasenkontrast-Computertomographie (gb-PCCT). Das gemeinsame Ziel der genannten Arbeiten bestand darin, das Potential der röntgenbasierten Phasenkontrast-Bildgebung zur Identifizierung, Differenzierung und Quantifizierung von atherosklerotischen Plaque in Herzkranzgefäßen ex vivo zu untersuchen und die Ergebnisse mit der OCT und der Histologie zu vergleichen, den aktuellen in vivo und ex vivo Referenzstandards in der Plaquecharakterisierung. Die gb-PCCT ist eine relativ neue Röntgen-basierte Methode. Hierbei besteht der Messaufbau aus einer konventionellen Röntgenröhre, dem sogenannten Talbot Interferometer und einem Detektor. Bei diesem Verfahren entsteht der Gewebekontrast durch Brechung und Beugung von Röntgenstrahlung. Das Ausmaß der Brechung von Röntgenstrahlung ist wiederum abhängig von der Elektronendichte der Materie, welche die Röntgenstrahlen durchlaufen. Der wesentliche Vorteil der Methode liegt in einem oft deutlich besseren Gewebekontrast im Vergleich zu den absorptionsbasierenden Röntgenverfahren, insbesondere bei Geweben mit nur geringer Absorption wie beispielsweise biologischem Weichgewebe. Die im Rahmen der Studie akquirierten gb-PCCT Daten wurden mit den Messungen der optischen Kohärenztomographie und der Histopathologie verglichen. Auf vorangegangenen Arbeiten aufbauend konnte in der ersten Arbeit gezeigt werden, dass die gb-PCCT im Vergleich zum Goldstandard (Histologie) weiche Komponenten atherosklerotischer Plaques, wie ein lipidreicher Kern, eine fibrotische Kappe oder Kalzifizierungen mithilfe von quantitativen Hounsfield-Einheiten mit hoher Genauigkeit unterscheiden kann. Darüberhinaus konnte in der zweiten Arbeit für gb-PCCT im Vergleich zur OCT eine hohe Genauigkeit zur Detektion und Quantifizierung von atherosklerotischen Plaque und deren Komponenten nachgewiesen werden. Es konnte also in den beiden experimentellen Arbeiten gezeigt werden, dass die gb-PCCT atherosklerotische Plaque identifizieren und charakterisieren kann. Damit könnte die gb-PCCT eine interessante Bildgebung für ex vivo Studien über atherosklerotische Plaques darstellen und die bekannten Referenzstandards für die Plaquecharakterisierung ergänzen. Bei der Verwendung von der gb-PCCT bleiben die Gewebeproben in ihrer Ganzheit bestehen. Dies ist ein Vorteil im Vergleich zur destruktiven histologischen Aufarbeitung von Gewebeproben. Außerdem können aus dem gb-PCCT Datensatz dreidimensionale Rekonstruktionen erstellt werden. Zur Zeit wird die Verwendung und Verbreitung der gb-PCCT, insbesondere für die in vivo Anwendung, noch durch einige technische Limitationen wie die zeitaufwändige Bildakquise und die hohe Strahlendosis limitiert³⁴. Technische Optimierungen und eine Weiterentwicklung des Messverfahrens sind nötig um unsere Ergebnisse in weiteren Studien zu bestätigen. Vielversprechend ist in dieser Hinsicht die Entwicklung eines Phasenkontrast Mikro-CT-Kleintier Scanners, an dem die Ergebnisse unserer Arbeiten zukünftig repliziert werden müssten, sowie weitere Studien um unsere Ergebnisse zu bestätigen und weiterzuentwickeln.

9. Summary

The present work consists of two publications. Both analyze and classify atherosclerotic plaques in coronary arteries using grating-based phase contrast computed tomography (gb-PCCT). The combined goal was to evaluate the potential of gb-PCCT to identify, differentiate and quantify atherosclerotic plaque components in coronary arteries *ex vivo*. The results have been compared to established reference standards for plaque characterization, such as optical coherence tomography and histopathology.

Gb-PCCT is a relatively novel X-ray based imaging method. The experimental set up consisted of a conventional X-ray tube, the Talbot interferometer and the detector. Gb-PCCT uses the phase shift of X-rays as opposed to X-ray absorption used for conventional X-ray techniques to produce contrast in the image. The degree of the phase shift is dependent on the electron density of the examined substance. In comparison to absorption-based methods the advantage of this modality is a superior soft tissue contrast, especially in soft tissue of low absorption such as biological soft tissue.

The acquired gb-PCCT data was compared with optical coherence tomography and histopathology. Based on earlier studies the first publication showed a good accuracy for gb-PCCT in comparison to the Goldstandard (histology) to differentiate multiple components of atherosclerotic plaques, such as lipid tissue, fibrous cap or calcified tissue. The second publication could show a high accuracy of gb-PCCT in comparison to OCT for the differentiation and quantification of atherosclerotic plaque and its components. Both publications could show that gb-PCCT is able to identify and characterize atherosclerotic plaque and its components.

With regard to these results gb-PCCT could be an interesting imaging modality for *ex vivo* studies on atherosclerotic plaques. Gb-PPCT could be used as a complementary imaging method to histopathology and optical coherence tomography. In contrary to histopathology the specimen does not have to be destroyed for imaging and could be used for further experiments. An additional benefit is the ability to produce and reconstruct a three-dimensional model of the vessel.

By now, usage of gb-PCCT is still limited by some technical restrictions, including the relatively long imaging process as well as the high radiation dose. Further studies are required to examine and investigate the feasibility of a wider clinical usage of grating based phase contrast computed tomography. One promising next step towards such a broader application of this technique is the development of a phase contrast micro-scanner for an *in vivo* application in animals as well as further experiments to confirm and expand our current findings.

10.Veröffentlichungen

10.1 X-ray Phase-Contrast Computed Tomography of Human Coronary Arteries

Hetterich H, Willner M, **Habbel C**, Herzen J, Hoffmann VS, Fill S, Hipp A, Marschner M, Schüller U, Auweter S, Massberg S, Reiser MF, Pfeiffer F, Saam T, Bamberg F. , X-ray phase-contrast computed tomography of human coronary arteries, Invest Radiol. 2015 Oct;50(10):686-94. doi: 10.1097/RLI.000000000000169, Impact factor 4.887

https://journals.lww.com/investigativeradiology/Abstract/2015/10000/X_ray_Phase_Contrast_Computed_Tomography_of_Human.2.aspx

10.2 Ex Vivo Assessment of Coronary Atherosclerotic Plaque by Grating-Based Phase-Contrast Computed Tomography: Correlation With Optical Coherence Tomography

Habbel C, Hetterich H, Willner M, Herzen J, Steigerwald K, Auweter S, Schüller U, Hausleiter J, Massberg S, Reiser M, Pfeiffer F, Saam T, Bamberg F. , Ex Vivo Assessment of Coronary Atherosclerotic Plaque by Grating-Based Phase-Contrast Computed Tomography: Correlation With Optical Coherence Tomography, Invest Radiol. 2017 Apr;52(4):223-231. doi: 10.1097/RLI.0000000000000346.

https://journals.lww.com/investigativeradiology/Abstract/2017/04000/Ex_Vivo_Assessment_of_Coronary_Atherosclerotic.5.aspx

11. Danksagung

In Liebe für meine Frau und für meine Familie, ohne deren Unterstützung und Rückhalt weder mein Studium noch diese Arbeit möglich gewesen wären.

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Tobias Saam und meinem Betreuer Dr. med. Holger Hetterich für die hervorragenden Forschungsbedingungen, ihre Unterstützung und Geduld sowie ihrer Hilfe in meiner wissenschaftlichen Ausbildung. Vielen Dank für die hervorragende Betreuung und Zusammenarbeit.

Weiterhin möchte ich allen weiteren Mitgliedern des MAP-Plaque-Teams danken, insbesondere auch den Mitgliedern des Lehrstuhls der Biomedizinischen Physik der Technischen Universität München Dr. Julia Herzen, Marian Willner und Lorenz Birnbacher, die mit großer Geduld auf alle meine physikalischen und wissenschaftlichen Fragen eingegangen sind. Außerdem möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit bei allen beteiligten Mitgliedern der Pathologie bedanken. Ich möchte Prof. Dr. med. Fabian Bamberg, und Dr. rer. nat. Sigrid Auweter für ihre produktive und freundschaftliche Zusammenarbeit danken. Für die Möglichkeit, an der Klinik promovieren zu dürfen, danke ich Prof. Dr. habil. Jens Ricke.

13. Literaturverzeichnis

- 1 www.destatis.de;
<https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html> (abgerufen am 13.05.2017)
- 2 www.who.int; <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/> (abgerufen am 13.05.2017)
- 3 Stry HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2000;20:1177-8.
- 4 Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, et al. From Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient: A Call for New Definitions and Risk Assessment Strategies: Part I. *Circulation* 2003 Oct 7; 108(14): 1664-72.
- 5 Stry HC, Chandler AB, et al, A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995 Sep;15(9):1512-31.
- 6 Stry HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1177–1178.
- 7 Li J, Li X, Jing J, et al. Integrated intravascular optical coherence tomography (OCT) - ultrasound (US) catheter for characterization of atherosclerotic plaques in vivo. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2012;2012:3175–3178.
- 8 Hibi K, Kimura K, Umemura S. Clinical utility and significance of intravascular ultrasound and optical coherence tomography in guiding percutaneous coronary interventions. *Circ J.* 2015;79:24–33.
- 9 Schulman-Marcus J, Danad I, Truong QA. State-of-the-art updates on cardiac computed tomographic angiography for assessing coronary artery disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2015;17:398.
- 10 Schuhbaeck A, Schmid J, Zimmer T, et al. Influence of the coronary calcium score on the ability to rule out coronary artery stenoses by coronary CT angiography in patients with suspected coronary artery disease. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2016;10:343–350.
- 11 Habel C, Hetterich H, Willner M, Herzen J, Steigerwald K, Auweter S, Schüller U, Hausleiter J, Massberg S, Reiser M, Pfeiffer F, Saam T, Bamberg F. , *Ex Vivo*

- Assessment of Coronary Atherosclerotic Plaque by Grating-Based Phase-Contrast Computed Tomography: Correlation With Optical Coherence Tomography, *Invest Radiol.* 2017 Apr;52(4):223-231. doi: 10.1097/RLI.0000000000000346.
- 12 Fitzgerald R. Phase-sensitive x-ray phase imaging. *Physics Today.* 2000;23:(6).
 - 13 Qi Z, Zambelli J, Bevins N, Chen GH. Quantitative imaging of electron density and effective atomic number using phase contrast CT. *Phys Med Biol.* 2010;55(9):2669-77.
 - 14 Hetterich H, Willner M, Habel C, et al. X-ray phase-contrast computed tomography of human coronary arteries. *Invest Radiol.* 2015;50:686–694.
 - 15 Donath T, Pfeiffer F, Bunk O, et al. Toward clinical X-ray phase-contrast CT: demonstration of enhanced soft-tissue contrast in human specimen. *Invest Radiol.* 2010;45:445–452.
 - 16 Jian J, Yang H, Zhao X, et al. Visualization of microvasculature and thrombi by X-ray phase-contrast computed tomography in hepatocellular carcinoma. *J Synchrotron Radiat.* 2016;23(Pt 2):600-5
 - 17 Sun W, Zhang Y, Gao F, et al. Phase-contrast imaging with synchrotron hard X-ray of micro lesions of the cartilage of the femoral head in rabbits. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(11):20086-91.
 - 18 Momose A, Takeda T, Itai Y, Hirano K. Phase-contrast X-ray computed tomography for observing biological soft tissues. *Nat Med.* 1996;2(4):473-5.
 - 19 Weitkamp T, David C, Bunk O, et al. X-ray phase radiography and tomography of soft tissue using grating interferometry. *Eur J Radiol.* 2008;68(3 Suppl):S13-7.
 - 20 Hetterich H, Fill S, Herzen J, et al. Grating-based X-ray phase-contrast tomography of atherosclerotic plaque at high photon energies. *Zeitschrift fur medizinische Physik* 2013;23:194-203.
 - 21 Pfeiffer FW, T Bunk O, Davis C. Phase retrieval and differential phase-contrast imaging with low-brilliance x-ray sources. *Nat Phys.* 2006:258–261.
 - 22 Pfeiffer F, Kottler C, Bunk O, et al. Hard x-ray phase tomography with lowbrilliance sources. *Phys Rev Lett.* 2007;98:108105.
 - 23 Takeda M1, Yamashita T, Shinohara M, Sasaki N, Tawa H, Nakajima K, Momose A, Hirata K., Beneficial effect of anti-platelet therapies on atherosclerotic lesion

- formation assessed by phase-contrast X-ray CT imaging, *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012 Jun;28(5):1181-91. doi: 10.1007/s10554-011-9910-6. Epub 2011 Jun 19.
- 24 Birnbacher L, Willner M, Velroyen A, et al. Experimental realisation of high-sensitivity laboratory x-ray grating-based phase-contrast computed tomography. *Sci Rep*. 2016;6:24022.
- 25 Weitkamp T, Diaz A, David C, et al. X-ray phase imaging with a grating interferometer. *Opt Express*. 2005;13(16): 6296-304.
- 26 Pfeiffer F, Weitkamp T, Bunk O, David C. Phase retrieval and differential phase-contrast imaging with low-brilliance X-ray sources. *Nature physics*. 2006;2(4): 258-61.
- 27 Saam T, Herzen J, Hetterich H, et al. Translation of atherosclerotic plaque phase-contrast, CT imaging from synchrotron radiation to a conventional lab-based x-ray source. *PLoS One*. 2013;8:e73513.
- 28 Hetterich H, Willner M, Fill S, et al. Phase-contrast CT: qualitative and quantitative evaluation of atherosclerotic carotid artery plaque. *Radiology*. 2014;271: 870–878.
- 29 Hetterich H, Willner M, Habel C, Herzen J, Hoffmann VS, Fill S, Hipp A, Marschner M, Schüller U, Auweter S, Massberg S, Reiser MF, Pfeiffer F, Saam T, Bamberg F. , X-ray phase-contrast computed tomography of human coronary arteries, *Invest Radiol*. 2015 Oct;50(10):686-94. doi: 10.1097/RLI.000000000000169, Impact factor 4.887
- 30 Habel C, Hetterich H, Willner M, Herzen J, Steigerwald K, Auweter S, Schüller U, Hausleiter J, Massberg S, Reiser M, Pfeiffer F, Saam T, Bamberg F. , Ex Vivo Assessment of Coronary Atherosclerotic Plaque by Grating-Based Phase-Contrast Computed Tomography: Correlation With Optical Coherence Tomography, *Invest Radiol*. 2017 Apr;52(4):223-231. doi: 10.1097/RLI.0000000000000346.
- 31 Hellbach K, Yaroshenko A, Meinel FG, et al. In vivo dark-field radiography for early diagnosis and staging of pulmonary emphysema. *Invest Radiol*. 2015;50: 430–435.
- 32 Meinel FG, Schwab F, Yaroshenko A, et al. Lung tumors on multimodal radiographs derived from grating-based x-ray imaging—a feasibility study. *Phys Med*. 2014;30:352–357.
- 33 Auweter SD, Herzen J, Willner M, et al. X-ray phase-contrast imaging of the breast—advances towards clinical implementation. *Br J Radiol*. 2014;87:20130606.

34 Meiser J, Willner M, Schroter T, et al. Increasing the field of view in grating based x-ray phase contrast imaging using stitched gratings. *J Xray Sci Technol.* 2016;24: 379–388.