

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

Direktor: Prof. Dr. habil. Jens Ricke

**Klassifikation atherosklerotischer Plaques und Analyse
myokardialer Erkrankungen mittels gitterbasierter
Phasenkontrast-Computertomographie**

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

vorgelegt von

Nicole Webber
aus Bozen
2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Fabian Bamberg

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Volker Klauss, Prof. Dr. Thorsten Johnson

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: PD Dr. Holger Hetterich

Dekan: Prof. Dr. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 08.11.2018

Eidesstattliche Versicherung

Name, Vorname: **Webber, Nicole**

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

„Klassifikation atherosklerotischer Plaques und Analyse myokardialer Erkrankungen mittels gitterbasierter Phasenkontrast-Computertomographie“

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, 08.11.2018

Nicole Webber

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Versicherung	Seite 3
Abkürzungsverzeichnis	Seite 5
Publikationsliste	Seite 6
1. Hintergrund	8
1.1. Phasenkontrast-Bildgebung.....	8
1.2. Zielsetzung.....	10
1.2.1 Klassifikation atherosklerotischer Plaques mittels gitterbasierter Phasenkontrast- Computertomographie.....	10
1.2.2 Quantitative und qualitative Analyse myokardialer Erkrankungen mittels gitterbasierter Phasenkontrast-Computertomographie	11
2. Methoden und Ergebnisse	12
2.1 Versuchsaufbau.....	12
2.2 Klassifikation atherosklerotischer Plaques mittels gitterbasierter Phasenkontrast- Computertomographie.....	13
2.3 Quantitative und qualitative Analyse myokardialer Erkrankungen mittels gitterbasierter Phasenkontrast-Computertomographie	14
3. Ausblick	17
4. Eigenanteil an der Arbeit	19
5.1 Zusammenfassung.....	20
5.2 Summary	22
6. Literaturverzeichnis.....	24
7. Danksagung.....	27

Abkürzungsverzeichnis

Aa	Arteriae
AHA	American Heart Association
ANOVA	analysis of variance (Varianzanalyse)
CNR	contrast to noise ratio (Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis)
CT	Computertomographie
FDG-PET	Fluordesoxyglukose-Positronenemmissionstomographie
gb-PCCT	gitterbasierte Phasenkontrast-Computertomographie
HE	Hämatoxylin-Eosin
HUp	Phasenkontrast Hounsfield-Einheiten
MRT	Magnetresonanztomographie
NPV	negativer prädiktiver Wert
PMMA	Polymethylmethacrylat
PPV	positiver prädiktiver Wert
ROI	region of interest (Bereich von Interesse)
TIA	transitorische ischämische Attacke
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)

Publikationsliste

I) In dieser kumulativen Promotionsschrift zusammengefasste Publikationen

1. Hetterich H*, **Webber N***, Willner M, Herzen J, Birnbacher L, Hipp A, Marschner M, Auweter SD, Habel C, Schüller U, Bamberg F, Ertl-Wagner B, Pfeiffer F, Saam T. AHA classification of coronary and carotid atherosclerotic plaques by grating-based phase-contrast computed tomography. *Eur Radiol.* 2016 Sep; 26 (9): 3223-33. doi: 10.1007/s00330-015-4143-z. Impact Factor 3.967. *geteilte Erstautorenschaft.

2. Notohamiprodjo S, Webber N, Birnbacher L, Willner M, Viermetz M, Herzen J, Marschner M, Mayr D, Bartsch H, Saam T, Auweter SD, Pfeiffer F, Reiser M, Hetterich H. Qualitative and Quantitative Evaluation of Structural Myocardial Alterations by Grating-Based Phase-Contrast Computed Tomography. *Investigative radiology.* 2018 Jan; 53.1 (2018): 26-34. doi: 10.1097/RLI.0000000000000408, Impact Factor 6.224.

II) Weitere Publikationen

Hetterich H*, **Webber N***, Willner M, Herzen J, Birnbacher L, Auweter SD, Schüller U, Bamberg F, Notohamiprodjo S, Bartsch H, Wolf J, Marschner M, Pfeiffer F, Reiser M, Saam T. Dark-field imaging in coronary atherosclerosis. *European Journal of Radiology* 2017 Sep;94:38-45. Impact Factor 2.843 *geteilte Erstautorenschaft

Kongressbeiträge:

Webber N, Hetterich H, Bamberg F, Willner M, Herzen J, Birnbacher L, Hipp A, Marschner M, Auweter SD, Habel C, Schüller U, Ertl-Wagner B, Pfeiffer F, Saam T (2015), AHA Classification of Coronary and Carotid Atherosclerotic Plaques by Grating-Based Phase Contrast Computed Tomography, *International Symposium on BioMedical Applications of X-Ray Phase Contrast Imaging (IMXP), Garmisch-Partenkirchen, 2015.*

Webber N, Willner M, Herzen J, Auweter SD, Bamberg F, Hetterich H, Saam T (2016), Darkfield Imaging in Coronary Atherosclerosis, *Radiological Society of North America - Annual Meeting (RSNA), Chicago SSG02-08*

Saam T, Willner M, Fill S, Herzen J, **Webber N**, Hipp A, Reiser M, Pfeiffer F, Bamberg F, Hetterich H (2014), Gewebecharakterisierung atherosklerotischer Plaque-Komponenten von Carotiden mittels quantitativer Phasenkontrast-Hounsfield-Einheiten, *Deutscher Röntgenkongress, Hamburg, 2014, VO 406.4*

Hetterich H, **Webber N**, Willner M, Herzen J, Birnbacher L, Hipp A, Bamberg F, Pfeiffer F, Saam T (2015), AHA-Classification of Coronary and Carotid Atherosclerotic Plaques by Grating-Based Phase-Contrast Computed-Tomography, *European Congress of Radiology (ECR), Vienna, 2015, B-0483*

Hetterich H, **Webber N**, Willner M, Herzen H, Birnbacher L, Hipp A, Bamberg F, Pfeiffer F, Saam T (2015), Klassifikation atherosklerotischer Plaques mittels gitterbasierter Phasenkontrast-Computertomographie, *Deutscher Röntgenkongress, Hamburg, 2015, WISS 401.3*

Herzen J, **Webber N**, Hetterich H, Willner M, Birnbacher L, Auweter SD, Pfeiffer F, Reiser M, Bamberg F, Saam T (2017) Dark-field imaging in coronary atherosclerosis, *International Symposium on BioMedical Applications of X-Ray Phase Contrast Imaging (IMXP), Garmisch-Partenkirchen, 2017*

Einleitung

1 Hintergrund

1.1 Phasenkontrast-Bildgebung

Seit der Entdeckung der Röntgenstrahlung durch Wilhelm Röntgen im Jahre 1895 basiert der Bildkontrast in allen medizinischen Röntgenverfahren, wie beispielsweise der Projektionsradiographie oder der Computertomographie, alleinig auf dem physikalischen Effekt der Absorption (1). Materialien mit unterschiedlicher Massendichte absorbieren Röntgenstrahlen unterschiedlich stark und am Röntgendetektor wird derjenige Strahlenanteil dargestellt, der den Messkörper durchdrungen hat ohne absorbiert zu werden.

Als elektromagnetische Strahlung unterliegt die Röntgenstrahlung neben der Absorption auch anderen physikalischen Effekten wie Brechung und Streuung. Bei der röntgenbasierten Phasenkontrast-Bildgebung liegt der zugrundeliegende Kontrastmechanismus in der Brechung und der damit einhergehenden Phasenverschiebung der Strahlung bei der Passage durch die zu untersuchende Probe. Die Brechung der Röntgenstrahlung ist dabei im Unterschied zur Absorptions-Bildgebung nicht von der Massendichte, sondern von der Elektronendichte der Probe abhängig, wodurch ein besserer Kontrast vor allem in gering absorbierenden Materialien wie biologischem Weichgewebe erzielt werden kann (2).

Für die Durchführung der ersten Phasenkontrast-Messungen war allerdings die Verwendung brillanter, d.h. paralleler, monochromatischer Röntgenstrahlung notwendig. Solche brillante Strahlung kann beispielsweise an Synchrotron-Einrichtungen erzeugt werden. Mehrere Arbeiten, die an Synchrotron-Quellen durchgeführt wurden, konnten zeigen, dass Weichteilstrukturen mittels Phasenkontrast-Bildgebung mit exzellentem Kontrast und Ortsauflösung dargestellt werden können (3-6). Solche Synchrotron-Einrichtungen sind allerdings aufgrund ihrer limitierten Kapazität und hohen Kosten nicht für eine breite medizinische Anwendung geeignet.

Derzeit gibt es eine Reihe unterschiedlicher Möglichkeiten zur Messung der Phasenverschiebung von Röntgenstrahlung. Hierbei sind vor allem die Propagations-basierte und Analysator-basierte Verfahren, die Kristallinterferometrie, Gitterinterferometrie und nicht Interferometer-basierte Methoden wie die „codierte Apertur“ zu nennen (7-12).

Die gitterbasierte Phasenkontrast-Bildgebung, die Gegenstand dieser Arbeit ist, kann auch ohne brillante Röntgenstrahlung unter Verwendung einer konventionellen polychromatischen Röntgenröhre durchgeführt werden, was einem entscheidenden Schritt in Richtung einer breiteren Anwendung der Methode entspricht (13). Der Messaufbau besteht hierbei aus einer Röntgenquelle, dem Talbot-Lau-Interferometer sowie einem Detektor (14).

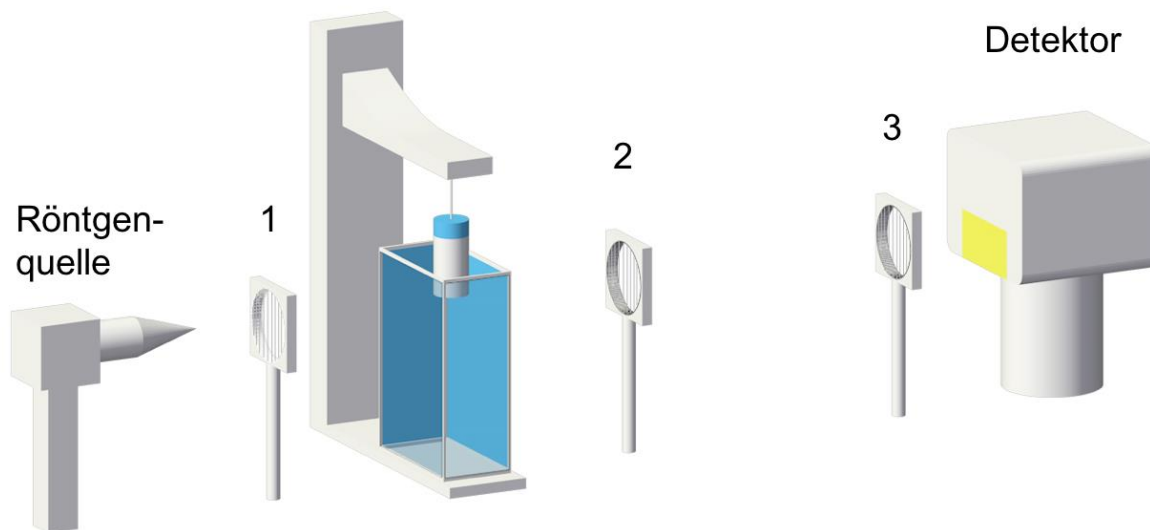


Abbildung 1: Messaufbau Zwischen der Röntgenquelle und dem Detektor befindet sich das Talbot-Lau-Interferometer, das sich aus drei Gittern zusammensetzt (1-Quellgitter, 2-Phasengitter, 3-Analysegitter). Die zu messende Probe wird zwischen dem Quellgitter und dem Phasengitter positioniert. (Reprinted by permission from Copyright Clearance Center: Springer Nature, *European Radiology*. Original article: Hetterich H, Webber N et al. AHA classification of coronary and carotid atherosclerotic plaques by grating-based phase-contrast computed tomography. ©2015, advance online publication, 17 December 2015, DOI 10.1007/s00330-015-4143-z, *Eur Radiol*. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00330-015-4143-z>)

Das Talbot-Lau-Interferometer besteht aus drei Gittern: dem Quellgitter, dem Phasengitter und dem Analysegitter. Jeder Gitterspalt des Quellgitters wirkt wie eine kleine individuelle Röntgen-Quelle, wodurch die Fähigkeit zur Interferenz der polychromatischen Röntgenstrahlung erhöht wird. Die Röntgenstrahlung durchdringt, nachdem sie das Quellgitter passiert hat, zunächst den Messkörper, wobei es zur Absorption und Brechung der Strahlung kommt. Das dahinter geschaltete Phasengitter erzeugt ein Interferenzmuster, welches Informationen über die Zusammensetzung des Messkörpers enthält. Die Periode des Interferenzmusters ist in der Regel zu klein, um am Detektor direkt aufgelöst zu werden. Deshalb wird ein drittes Gitter, das Analysegitter, unmittelbar vor dem Detektor positioniert, welches die Informationen des Interferenzmusters in Intensitätsschwankungen umwandelt, die schließlich am Detektor aufgezeichnet werden können (15, 16).

Heutzutage können Phasenkontrastdaten sowohl in Projektionstechnik als auch tomographisch akquiriert werden (17). Analog zu den Hounsfield-Einheiten (HU) für die Computertomographie (CT) ist eine Berechnung von Phasenkontrast-Hounsfield-Einheiten (HUp) möglich (17). Dabei leitet sich die Formel analog zu derjenigen für die Berechnung der konventionellen Hounsfield Einheiten her, indem man den linearen Absorptionskoeffizient μ mit dem Brechungsindexdekrement δ ersetzt und den Beitrag der Luft vernachlässigt (18, 19).

$$HUp = \frac{\delta(\text{Gewebe}) - \delta(\text{Wasser})}{\delta(\text{Wasser})} * 1000$$

In mehreren Arbeiten wurde gezeigt, dass durch die gb-PCCT in verschiedenen Organen, wie z.B. der Niere, dem Gehirn und der Brust, ein Zugewinn an Information gegenüber der herkömmlichen Absorptions-CT möglich ist (20-22). In ersten Studien wurde auch das Potential im kardiovaskulären Bereich evaluiert. Dabei konnte gezeigt werden, dass mittels gb-PCCT detaillierte Informationen über die Strukturen atherosklerotischer Plaques sowohl unter Verwendung eines Synchrotrons, als auch einer herkömmlichen Röntgenröhre gewonnen sowie atherosklerotische Plaquekomponenten identifiziert und quantifiziert werden können (23-25). Die vorliegende Arbeit knüpft an diese initialen Erkenntnisse an.

1.2 Zielsetzung

1.2.1 Klassifikation atherosklerotischer Plaques mittels gitterbasierter Phasenkontrast-Computertomographie

Nach aktuellen Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zählen Herzinfarkt und Schlaganfall zu den häufigsten Todesursachen weltweit (26, 27). Ursächlich für kardiovaskuläre Ereignisse sind häufig atherosklerotische Gefäßveränderungen. Die Atherosklerose ist durch eine endotheliale Dysfunktion, eine Ablagerung von Cholesterin sowie extrazellulären Lipiden innerhalb von Arterienwänden, die Proliferation von glatten Muskelzellen, Neovaskularisationen, einer Infiltration durch Makrophagen sowie chronischer Entzündung gekennzeichnet. (28, 29).

Die meisten Infarkte werden durch sogenannte "vulnerable Plaques" ausgelöst. Diese sind durch eine erhöhte Rupturgefahr charakterisiert, die aufgrund verschiedener morphologischer Eigenschaften zustande kommt (30). Als morphologische Kriterien, die für Vulnerabilität prädisponieren, sind Einblutungen, Mikrokalzifikationen, ein nekrotischer Fettkern, eine dünne fibröse Kappe (<65 µm), Infiltration mit Makrophagen und Neovaskularisationen identifiziert worden (31). Die gefährlichsten Plaques sind dabei diejenigen, die ein großes nekrotisches Areal oder Einblutungen aufweisen, welche nur von einer dünnen fibrösen Kappe vom Blutstrom abgetrennt sind (32). Im Falle des Einreisens dieser Kappe kommen die Plaquekomponenten mit dem Blut in Berührung und die Blutgerinnungskaskade wird aktiviert (30). Hierbei kann es einerseits durch eine lokale Thrombose zu einem Verschluss des Gefäßes kommen, was den häufigsten Pathomechanismus beim Myokardinfarkt darstellt. Andererseits kann es zu Embolien kommen, sodass –wie bei einem Schlaganfall– ein distaler, engerer Gefäßabschnitt verschlossen wird (33). Histologische Untersuchungen weisen darauf hin, dass Plaquerupturen in 60-70 % der Fälle die Ursache für ein akutes koronares Ereignis darstellen (34, 35). Die Hauptauslöser für Schlaganfälle in Europa sind kardioembolische Ereignisse, Plaquerupturen insbesondere im Gebiet der Arteria carotis sind die zweithäufigste Ursache und lösen bis zu 25 % der Schlaganfälle aus (36).

Heutzutage sind nicht invasive Bildgebungstechniken nicht in der Lage sämtliche Vulnerabilitätsfaktoren einer Plaque in allen Gefäßregionen darzustellen. (37). Die für die Koronarbildgebung eingesetzte CT-Angiographie erlaubt eine Einschätzung des Stenosegrades, eine

Quantifizierung der Kalzifikationen, sowie die Unterscheidung in nicht verkalkte und verkalkte Plaques (38). Eine weitere Einteilung der nicht verkalkten Plaques – und insbesondere die Darstellung morphologischer Kriterien einer vulnerablen Plaque- ist allerdings aufgrund der großen Überlappung der Hounsfield Einheiten (HU) zwischen den Weichteilkomponenten nur eingeschränkt möglich (39, 40). In der Bildgebung der Halsgefäße können mithilfe der Magnetresonanztomographie (MRT) alle wichtigen morphologischen Plaquekomponenten erkannt werden (41, 42). Das MRT stellt damit die derzeit beste Methode zur Risikoeinschätzung der Plaqueruptur dar, kann aber nur auf größere Gefäße angewandt werden (37).

Die American Heart Association (AHA) hat eine internationale Einteilung atherosklerotischer Plaques nach morphologischen Kriterien vorgeschlagen (29, 43-45). Bei dieser Klassifikation werden 8 verschiedene Plaque-Typen anhand von histopathologischen Charakteristika unterschieden. Einige Jahre später wurde eine leicht modifizierte Klassifikation vorgeschlagen, die an die Anforderungen der bildgebenden Verfahren, insbesondere des MRTs, angepasst worden war. Die modifizierte AHA-Klassifikation wurde erfolgreich an Aa. carotides für das MRT angewandt (46, 47).

In unserer ersten Arbeit *“AHA-Classification of Coronary and Carotid Atherosclerotic Plaques by Grating-Based Phase-Contrast Computed-Tomography“* haben wir die Klassifikation atherosklerotische Plaques humaner Aa. carotides und Aa. coronariae nach den modifizierten AHA-Kriterien mittels gb-PCCT untersucht.

Unsere Hypothesen waren dabei im Einzelnen:

- I) Mittels gb-PCCT können verschiedene morphologischen Plaqueeigenschaften mit hoher Sensitivität und Spezifität erkannt werden, wobei die histopathologische Einteilung als Referenzstandard dient.
- II) Die verschiedenen Plaquetypen können mit hoher Genauigkeit mittels gb-PCCT nach der modifizierten AHA-Klassifikation eingeteilt werden.

1.2.2 Quantitative und qualitative Analyse myokardialer Erkrankungen mittels gitterbasierter Phasenkontrast-Computertomographie

Die Herzinsuffizienz hat weltweit eine hohe Prävalenz. Die Prognose ist schlechter als die vieler maligner Erkrankungen und die Prävalenz nimmt mit dem Wechsel der Altersstruktur der Bevölkerung zu (48). Häufig führen strukturelle Myokard-Veränderungen, die als Folge eines Myokardinfarktes, einer hypertensiven Herzerkrankung oder einer anderen Kardiomyopathie auftreten können, zu einer verminderten Auswurfsleistung des Herzens (49).

Goldstandard für die Betrachtung des Myokardgewebes in-vivo ist derzeit die MRT u.a. mit der Aufnahme von Late-Gadolinium-Enhancement-Sequenzen. Hierbei können über die Anreicherung und das Auswasch-Muster des Gadoliniums Rückschlüsse auf die zugrundeliegende Pathologie und die Vitalität des Myokards gezogen werden (50). Mittels nuklearmedizinischer Methoden, wie der F18-Fluorodesoxyglukose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET), kann anhand der

Stoffwechselaktivität des jeweiligen Herzmuskelareals zwischen Narbe und hibernierendem Myokard unterschieden werden (51, 52). Bisher kommt die Computertomographie bei der Fragestellung nach obstruktiver Koronarerkrankung oder zum Ausmessen der Myokardwandbreite zum Einsatz, spielt aber sonst aufgrund des eingeschränkten Weichteilkontrastes nur eine untergeordnete Rolle bei der Beurteilung von Kardiomyopathien (50). Die Darstellung von kleinen lipomatösen Arealen oder Arealen mit diffuser Fibrose ist bei allen derzeit verfügbaren Bildgebungsmethoden aufgrund der räumlichen Auflösung oder des Gewebekontrastes eingeschränkt (53, 54)

Es konnte bereits gezeigt werden, dass durch gb-PCCT ein sehr guter Weichteilkontrast in atherosklerotischen Plaques ermöglicht wird (23, 25). Bisher gab es noch keine Untersuchung zur Darstellung von Myokardalterationen mittels gb-PCCT. In unserer zweiten Arbeit "*Qualitative and Quantitative Evaluation of Structural Myocardial Alterations by Grating-Based Phase-Contrast Computed Tomography*" untersuchten wir humane Herzen mit ischämischer, hypertensiver und dilatativer Herzerkrankung sowie mit kardialer Lipomatose. Ziel war es, pathologischen Herzmuskelveränderungen mittels gb-PCCT im Vergleich zur konventionellen Absorptions-CT sowohl qualitativ als auch quantitativ zu untersuchen. Als Referenzstandard erfolgte die Korrelation zu histopathologischen Schnitten.

Unsere Hypothesen waren hierbei im Einzelnen:

- I. Mittels gb-PCCT sind Myokard, fibrotische Narbe, interstitielle Fibrose und lipomatöses Gewebe sowohl visuell als auch quantitativ anhand der Phasenkontrast-Hounsfield-Einheiten (HU_p) voneinander abgrenzbar.
- II. Fibrotische Narbe und interstitielle Fibrose sind mittels gb-PCCT besser differenzierbar als mittels konventionellem absorptionsbasiertem CT.

2. Methoden und Ergebnisse

2.1 Versuchsaufbau

Die Experimente beider Studien wurden an einem Versuchsaufbau am Lehrstuhl der Biomedizinischen Physik, Physikdepartment der Technischen Universität München durchgeführt (24). Als Röntgenquelle diente eine konventionelle Röntgenröhre mit Molybdän-Anode, die mit einer Röhrenspannung von 40 kV und einer Stromstärke von 70 mA betrieben wurde. Alle Gitter wiesen eine Gitterperiode von 5,4 μm auf. Das 50 μm dicke Quellgitter aus Gold wurde nach der Röntgenröhre positioniert. Die zu untersuchende Probe befand sich zwischen dem Quellgitter und dem Phasengitter und wurde in einem Wasserbad um die eigene Achse gedreht. Das 8,5 μm (bzw. 9,5 μm) dicke Phasengitter aus Nickel befand sich 80 cm (bzw. 87,5cm) hinter dem Quellgitter. Das 50 μm dicke Analysegitter aus Gold wurde wiederum 80 cm (bzw. 87,5 cm) hinter dem Phasengitter und 4 cm vor dem Röntgendetektor (Pilatus II, Dectris, Baden, Schweiz) aufgestellt. Die effektive Pixelgröße betrug 100 x 100 μm^2 . Es wurden 1200 Projektionen für eine tomographische Abtastung aufgenommen.

2.2 Klassifikation atherosklerotischer Plaques mittels gitterbasierter Phasenkontrast-Computertomographie

In dieser Arbeit untersuchten wir 18 in Formalin fixierte menschliche Aa. carotides und Aa. coronariae. Alle Messungen erfolgten am oben beschriebenen experimentellen Messaufbau. Nach Durchführung der Messungen wurden die Proben histologisch aufbereitet, mit einer Schichtdicke von 10 μm alle 2 mm geschnitten und mittels Hämatoxylin-Eosin (HE) und Movat Pentachrom gefärbt. Die histologischen Schnitte wurden von einem erfahrenen Histopathologen nach der AHA-Klassifikation eingeteilt. Nachfolgend erfolgte die anatomische Zuordnung der Phasenkontrast-Bilder zu den korrespondierenden histologischen Schnitten. Anschließend wurden die korrespondierenden Phasenkontrast-Bilder nach der modifizierten AHA-Klassifikation, die bereits für andere bildgebende Techniken eingeführt worden war, eingeteilt. Die anatomische Zuordnung und Einteilung erfolgte unabhängig und ohne Kenntnis der histopathologischen Ergebnisse. Bei der statistischen Auswertung wurden Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert (PPV) und negativer prädiktiver Wert (NPV) bei der Erkennung der unterschiedlichen Plaquetypen und die Übereinstimmung zwischen gb-PCCT und Histologie in Form des Cohens Kappa Koeffizienten berechnet.

Morphologisch stellen sich Plaques in Aa. carotides und Aa. coronariae ähnlich dar. Plaquetyp I/II zeigte ein dreischichtiges Erscheinungsbild der Gefäßwand mit heller Tunica intima und Tunica adventitia sowie dunkler Tunica media. Plaquetyp III war charakterisiert durch eine homogene exzentrische Wandverdickung, die sich in der Signalintensität nicht von der Tunica intima unterschied. Plaquetyp IV/V zeigte einen lipomatösen Kern, der eine geringe Signalintensität aufwies, bedeckt von einer fibrösen Kappe mit hoher Signalintensität.

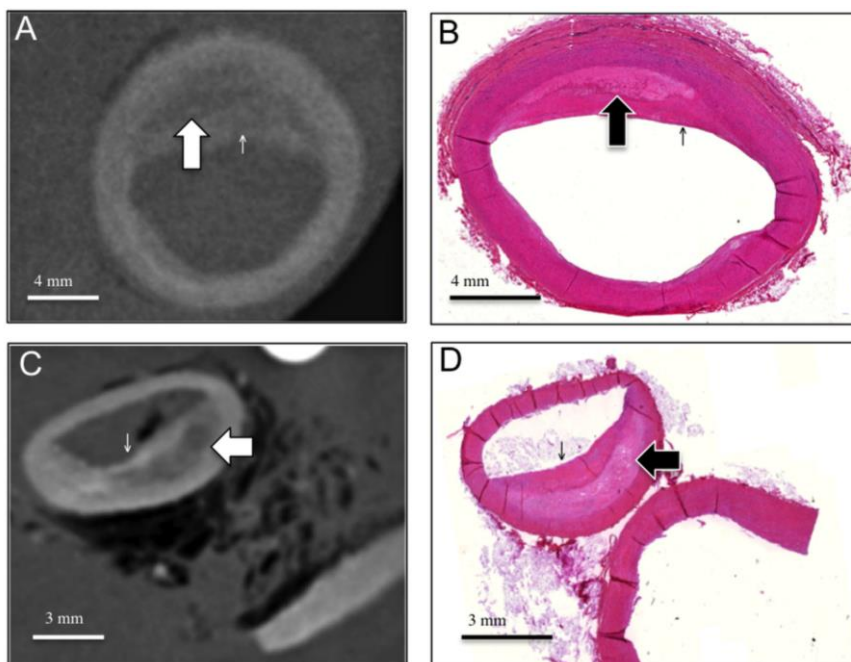


Abbildung 2: Beispiel Plaquetyp IV/V Gitterbasierte Phasenkontrasttomographie-Rekonstruktionen einer A. carotis communis (A) und A. coronaria sinistra (C) mit jeweils zugehörigen Hämatoxylin-Eosin gefärbten histologischen Schnitten (B und D). Der für Plaquetyp IV/V typische Fettkern (dicker Pfeil) zeigt im Vergleich zur fibrösen Kappe (dünner Pfeil) eine geringere Signalintensität. (Reprinted by permission from Copyright Clearance Center: Springer Nature, European Radiology. Original article: Hetterich H, Webber N et al. AHA classification of coronary and carotid atherosclerotic plaques by grating-based phase-contrast computed tomography. ©2015, advance online publication, 17 December 2015, DOI 10.1007/s00330-015-4143-z, Eur Radiol. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00330-015-4143-z>)

Plaquetyp VI war eine komplexe Läsion, bei der es bereits zu einer Ruptur der fibrösen Kappe oder zu einer Einblutung innerhalb der Läsion gekommen war, die sich im Phasenkontrastbild im Gegensatz zum umliegenden lipomatösen Gewebe hell darstellte. Plaquetyp VII erschien als überwiegend verkalkte Läsion, die sich sehr signalintensiv darstellte und häufig zu Artefakten führte. Plaquetyp VIII war eine große, fortgeschrittene Plaque, die hauptsächlich aus fibrösem Gewebe bestand, das sich in seiner Signalintensität nicht von der Tunica intima unterschied.

Spezifität, NPV und PPV betragen für alle Plaquetypen über 88 % und für die meisten über 95 %. Die Sensitivität betrug für alle Plaquetypen, bis auf Plaquetyp VI, ebenfalls über 88 %. Bei Plaquetyp VI lag die Sensitivität bei 69 %. In einer Post-hoc-Analyse zeigten sich als Ursache starke Verkalkungen mit Streifenartefakten, welche die Detektion kleiner nekrotischer Areale unmöglich machten. Die Übereinstimmung zwischen der Einteilung mittels Histologie und gb-PCCT wurde mit einem Cohen's Kappa-Wert von insgesamt 0.9 ($p < 0.001$) als sehr gut gewertet. Die Übereinstimmung lag für Aa. carotides (Cohen's Kappa= 0.97) etwas höher als für Aa. coronariae (Cohen's Kappa= 0.85), was am ehesten auf die unterschiedliche Gefäßgröße und die begrenzte Auflösung der gb-PCCT zurückzuführen war. Zusammenfassend war festzustellen, dass atherosklerotische Plaques von Aa. coronariae und Aa. carotides verlässlich in einem ex-vivo Versuchsaufbau durch gitterbasierte Phasenkontrastbildgebung nach der modifizierten AHA-Klassifikation eingeteilt werden können.

2.3. Quantitative und qualitative Analyse myokardialer Erkrankungen mittels gitterbasierter Phasenkontrast-Computertomographie

In diese Studie wurden insgesamt 4 ex-vivo Herzen von Patienten mit bekannter hypertensiver Herzerkrankung, dilatativer Kardiomyopathie, Zustand nach Myokardinfarkt und kardialer Lipomatose untersucht. Die Herzen wurden in 10%-iger Formalinlösung fixiert, ein repräsentativer Probenabschnitt exzidiert und an oben beschriebenen Messaufbau gemeinsam mit einem Polymethylmethacrylat-(PMMA-)Stab, der als Referenzmaterial diente, gemessen. Nach der Messung wurden die Proben histologisch aufgearbeitet. Die Proben wurden mit einer Dicke von 1.5 µm alle 0,1 cm geschnitten und mit HE, Azan sowie Siriusrot gefärbt. Die Analyse der histopathologischen Schnitte erfolgte durch einen erfahrenen Pathologen, die Analyse der Absorptions- und Phasenkontrast-Bilder unabhängig durch einen erfahrenen Radiologen. Es folgte eine anatomische Zuordnung der Phasenkontrast-Bilder und histologischen Schnitte, wobei diejenigen ausgeschlossen

wurden, die starke Artefakte aufwiesen oder in einer gekippten Schnittrichtung zugeschnitten worden waren.

Zirkuläre Regions of Interest (ROI) wurden in homogene Bereiche des Myokards, des lipomatösen Gewebes, interstitieller Fibrose und fibröser Narbe gesetzt und die Phasenkontrast-Hounsfield-Einheiten (HUP) sowie Absorptions-Hounsfield-Einheiten (HU) berechnet. Die Platzierung der ROI erfolgte bei Phasenkontrast- und Absorptionsbildern an derselben Stelle. Messungen der Wand des Probengefäßes, eines Polymethylmethacrylat-Stabes (PMMA-Stabes) und des Formalins dienten als Referenzwerte. Des Weiteren wurde das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (CNR) als Parameter für die Differenzierbarkeit zweier unterschiedlicher Gewebe aus folgender Formel berechnet (55):

$$CNR = \frac{HU (Gewebe 1) - HU (Gewebe 2)}{Standardabweichung (PMMA)}$$

Die Beurteilung der statistischen Signifikanz mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ erfolgte mittels Varianzanalyse (ANOVA). Des Weiteren wurden Histogramme an der Grenzfläche zwischen Myokard und lipomatösem Gewebe, zwischen Myokard und fibröser Narbe sowie zwischen Myokard und interstitieller Fibrose erstellt.

Insgesamt wurden 13 Schnittebenen untersucht. Histologisch zeigte sich am Präparat mit hypertensiver Herzerkrankung eine Myokardhypertrophie ohne fibrotischen oder lipomatösen Umbau. Im Phasenkontrastbild zeigte sich das Myokard homogen und gut von der Formalinlösung abgrenzbar, während die exakten Myokardgrenzen im Absorptionsbild nur schwer definierbar waren.

Das Herz mit dilatativer Kardiomyopathie zeigte sich histologisch mit dünnen fibrotischen Strängen durchsetzt. Bereiche mit interstitieller Fibrose erschienen im Phasenkontrastbild inhomogen und wiesen eine höhere Signalintensität auf. Im Absorptionsbild konnten sie nicht vom umliegenden Myokardgewebe unterschieden werden.

Im Präparat mit stattgehabtem Myokardinfarkt waren histologisch Vernarbung, fettiger und fibröser Myokardumbau sowie einzelne Verkalkungen abgrenzbar. Im Phasenkontrast-Bild stellten sich narbige Areale gegenüber dem Myokardgewebe mit einer erhöhten Signalintensität dar. Die höchste Signalintensität erreichten Verkalkungen, wogegen lipomatöse Areale eine niedrigere Signalintensität in Bezug auf das Myokardgewebe aufwiesen. Verkalkungen waren im Absorptionsbild eindeutig vom umliegenden Gewebe abgrenzbar, während die fibrösen Narbenareale nur angedeutet sichtbar waren.

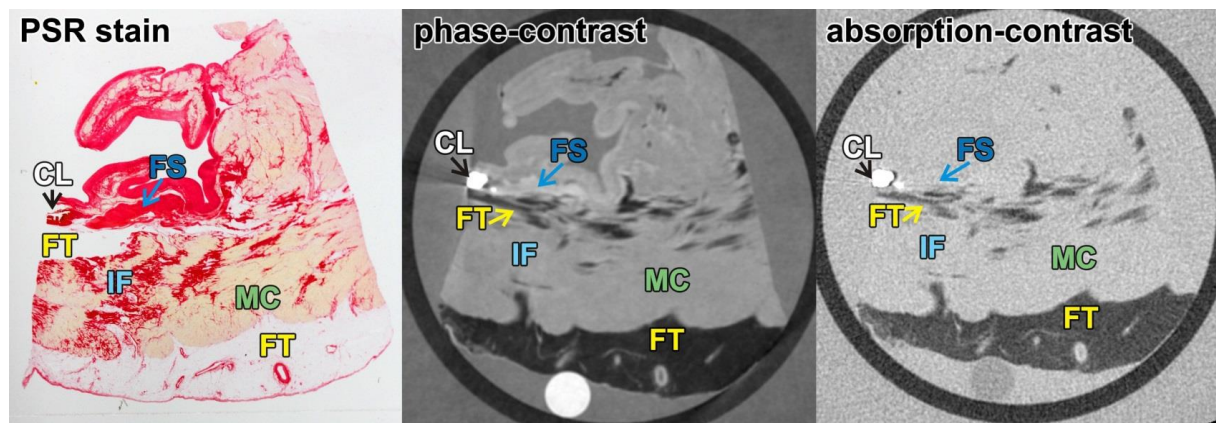


Abbildung 3 Präparat mit stattgehabtem Myokardinfarkt Pikro-Siriusrot gefärbter histologischer Schnitt mit dazugehörigem gitterbasiertem Phasenkontrast- und Absorptionsbild. Es wurden normales Myokardgewebe (MC), Fettgewebe (FT), interstitielle Fibrose (IF), Vernarbung (FS) und Verkalkung (CL) als unterschiedliche Gewebetypen markiert. Myokardgewebe stellt sich in der Siriusrot-Färbung gelb dar, während fibröses Gewebe rot angefärbt wird. Verkalkungen und Fettgewebe sind sowohl im Phasenkontrast- als auch Absorptionsbild deutlich zu erkennen, während alle anderen Gewebetypen allein im Phasenkontrastbild klar sichtbar sind.

(Quelle: Notohamiprodo S, Webber N et al. *Qualitative and Quantitative Evaluation of Structural Myocardial Alterations by Grating-Based Phase-Contrast Computed Tomography*. *Investigative Radiology*. 53.1 (2018): 26-34. <https://journals.lww.com/investigativeradiology/pages/default.aspx>)

Das Herz mit kardialer Lipomatose zeigte einen dicken epikardialen Fettmantel sowie ein durch Fett- und Narbenstränge durchzogenes Myokard. Sowohl im Phasenkontrast- als auch im Absorptionsbild waren die Fettstränge durch ihre geringere Signalintensität gut vom Myokardgewebe abgrenzbar.

Die mittleren HU-Werte für die einzelnen Gewebe waren in allen untersuchten Herzpräparaten vergleichbar ($p=0.97$). Die mittleren HUp-Werte für Myokard, fibrotische Narbe, interstitielle Fibrose und lipomatöses Gewebe lagen bei 52.5 ± 3.3 , 86.6 ± 5.8 , 62.4 ± 3.8 und -38.6 ± 5.6 , die mittleren HUA-Werte bei 54.1 ± 44.5 , 69.7 ± 45.1 , 62.3 ± 48.3 und -258.9 ± 50.0 . Sowohl für den Phasenkontrast- als auch für den Absorptionskontrast zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den mittleren HUA und HUP von Myokard und fibrotischer Narbe sowie von Myokard und lipomatösem Gewebe. Die mittleren HU-Werte von Myokard und interstitieller Fibrose unterschieden sich nur im Phasenkontrastbild signifikant ($p<0.01$). Die berechneten CNR waren für Phasenkontrast-Bilder signifikant höher als für Absorptionsbilder zwischen Myokard und lipomatösem Gewebe ($35.4\pm SD$ vs. $7.8\pm SD$; $p<0.01$) sowie zwischen Myokard und fibröser Narbe ($12.3\pm SD$ vs. $0.2\pm SD$; $p<0.01$).

In der Histogramm-Analyse wurde bestätigt, dass sich die verschiedenen Gewebearten im Phasenkontrastbild besser als im Absorptionsbild voneinander unterscheiden lassen.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die Differenzierung von lipomatösem Gewebe und Verkalkungen mittels gb-PCCT ebenso möglich ist wie mittels Absorptions-CT, während die Differenzierung von Narbengewebe sowie interstitieller Fibrose mittels gb-PCCT mit signifikant höheren CNR-Werten durchführbar ist.

3. Ausblick

Neben der Echokardiographie und Gefäßsonographie zählen CT und MRT derzeit zu den am weitläufigsten eingesetzten, nicht invasiven, radiologischen Bildgebungsmethoden im kardiovaskulären Bereich. Zu den entscheidenden Vorteilen der CT zählen die flächendeckende Anwendungsmöglichkeit und die schnelle Durchführbarkeit, zu den Nachteilen zählt vor allem die Strahlenbelastung, die durch neue Rekonstruktionsalgorithmen immer weiter gesenkt werden kann (56). Die CT wird zur Diagnostik vieler Pathologien herangezogen. Darunter zählen beispielsweise die Darstellung von Aneurysmata- und Rupturen sowie die Bildgebung zum Ausschluss einer stenosierenden koronaren Herzkrankheit. Anhand der CT kann der Grad einer Gefäßstenose ermittelt und das Ausmaß der Verkalkungen anhand eines Kalzium-Scores quantifiziert werden (57). Allerdings ist die genauere Einteilung der nicht kalzifizierten Plaquekomponenten nur eingeschränkt möglich und somit die Einschätzung der Rupturgefahr erschwert.

Die MRT besitzt einen hohen Weichteilkontrast und zieht keine Strahlenbelastung nach sich. Die wesentlichen Nachteile dieser Bildgebung sind die lange Messdauer, die etwas eingeschränkte Verfügbarkeit und die Limitation der Durchführung bei Patienten mit Herzschrittmacher oder Klaustrophobie. Dank ihrer Eigenschaften ist die MRT insbesondere zur Diagnostik von strukturellen und angeborenen Herzmuskelerkrankungen sowie zur Darstellung atherosklerotischer Plaques größerer Gefäße geeignet (58). Dabei ist die Gabe von Gadolinium-haltigen Kontrastmittel notwendig, was zu einer Einschränkung bei Patienten mit Niereninsuffizienz führen kann (57).

Aufgrund der soeben genannten Einschränkungen wäre die Etablierung einer neuartigen, komplementären Bildgebungsmethode wünschenswert und von klinischem Interesse. Insbesondere aufgrund des guten Weichteilkontrastes könnte die auf Röntgenstrahlung basierende Phasenkontrast-Computertomographie möglicherweise eine interessante Methode mit vielversprechendem diagnostischen Zugewinn darstellen.

In unserer ersten Arbeit konnten wir zeigen, dass atherosklerotische Plaques in Aa. carotides und Aa. coronariae anhand der Phasenkontrastdaten sehr genau gemäß modifizierter AHA-Kriterien klassifiziert werden können.

In unserer zweiten Arbeit zeigten wir, dass die Differenzierung von Myokard, interstitieller Fibrose, fibrotischer Narbe und lipomatösem Gewebe des Herzens mittels gb-PCCT sowohl visuell als auch anhand quantitativer HUp mit signifikant besseren CNR als mit absorptionsbasierter CT möglich ist.

Beide Arbeiten wurden an einem ex-vivo Versuchsaufbau durchgeführt. Gemäß den Ergebnissen unserer Studien könnte die gb-PCCT zu einem vielversprechenden Werkzeug zur Analyse von Plaquemorphologie und Myokardpathologien in ex-vivo Experimenten werden. Im Gegensatz zur histopathologischen ex-vivo Analyse müsste die Probe dabei nicht geschnitten werden und wäre somit für weitere Messungen zugänglich. Außerdem könnten aus den gb-PCCT-Daten dreidimensionale Rekonstruktionen errechnet werden.

Im Rahmen dieser Promotionsarbeit wurden aufgrund derzeit bestehender technischer Limitationen keine in-vivo Untersuchungen durchgeführt. Zu den technischen Einschränkungen am vorliegenden Versuchsaufbau zählen vor allem die zeitaufwändige Bildakquise sowie die hohe applizierte Strahlendosis. Im Einzelnen wurden für die Bildakquise in den im Rahmen dieser Promotionsarbeit vorgestellten Arbeiten insgesamt 800-1200 Projektionen mit einer Belichtungszeit von 33-55 Sekunden/Projektion aufgenommen, was einschließlich der Zusatzzeiten für Motorbewegungen und Referenzmessungen einer Gesamtmessdauer von 12-27 Stunden pro Tomographie entspricht. Die Strahlendosis lag dabei bei 10-40 mGy/Projektion und dementsprechend bei einer totalen Dosis von 5-48 Gy pro Präparat. Somit befand sich die Strahlendosis weit über der tolerablen Grenze für eine in-vivo Anwendung. Außerdem müsste wohl damit gerechnet werden, dass bei in-vivo Messungen bei gleichen Messparametern eine höhere Strahlendosis notwendig wäre, da sich das Messobjekt innerhalb des Körpers befinden würde. Es wurden bereits mehrere experimentelle Ansätze untersucht, um sowohl die Belichtungszeit als auch die Strahlendosis zukünftig senken zu können. Dazu zählen die Nutzung höherer Photonen-Energien, die Anwendung von weiterentwickelten Fourier-Transformationsmethoden und Rekonstruktionsalgorithmen sowie die Anwendung leistungsfähigerer Detektoren (59-63).

Ein entscheidender Meilenstein wurde durch die Entwicklung eines Phasenkontrast-Mikro-CT-Kleintier Scanners erreicht, an dem erstmals Phasenkontrast-Versuche an einer lebenden Maus durchgeführt werden konnten (64). Bech et al untersuchten in ihrer Studie die Lunge einer lebenden Maus, wobei am Kleintier Scanner das Absorptions- und gitterbasierte Phasenkontrast-Bild simultan aufgenommen wurden. Trotz der Durchführung der Messung am lebenden Tier mit schlagendem Herzen kam es nur zu geringfügigen Bewegungsartefakten und mittels gb-PCCT konnten insbesondere Weichteilstrukturen der Trachea und der Lunge detailliert dargestellt werden. Es wurden insgesamt 5 Aufnahmen mit jeweiliger Belichtungszeit von 10 Sekunden akquiriert wobei die gesamte applizierte Strahlendosis bei 3.9 mGy lag.

Ein nächster Schritt wäre, die bisherigen Ergebnisse an Gewebeproben im kardiovaskulären Bereich durch tierexperimentelle in vivo Studien zu bestätigen.

Falls es zukünftig gelingen sollte die technischen Schwierigkeiten zu überwinden und sich die bisherigen Ergebnisse in in-vivo Experimenten replizieren ließen, könnte die Phasenkontrast-Bildgebung zu einer vielversprechenden neuen radiologischen Methode werden.

4. Eigenanteil an der Arbeit

Die Doktorandin weist in einer Arbeit die geteilte Erstautorschaft und in einer Arbeit eine Ko-Autorschaft auf. Sie war am Entwurf und der Gestaltung beider Arbeiten beteiligt.

Das Studiendesign der ersten Arbeit wurde gemeinsam mit ihrem Betreuer PD Dr. med. H. Hetterich vereinbart. Die Doktorandin war maßgeblich an der Versuchsdurchführung und Datenakquise beteiligt. Die Analyse und Interpretation der Daten sowie deren statische Auswertung erfolgte vollkommen selbstständig. Die Arbeit wurde von der Doktorandin verfasst und anschließend gemeinsam mit PD Dr. med. H. Hetterich geprüft und in ihre endgültige Fassung gebracht.

Bei der zweiten Arbeit hat die Doktorandin als Ko-Autorin maßgeblich zur Datenanalyse- und Auswertung sowie zur Erstellung des Bildmaterials beigetragen. Die Publikation wurde von der Doktorandin unter Beitrag wichtiger intellektueller Inhalte überarbeitet.

Alle weiteren Koautoren standen für die physikalischen Messungen, Hilfestellungen bei der histopathologischen Auswertung sowie unterstützend bei speziellen Fragestellungen und der kritischen Überarbeitung des Manuskripts zur Verfügung.

Zusammenfassung:

Diese kumulative Arbeit umfasst zwei Publikationen, die sich mit der Klassifikation atherosklerotischer Plaques sowie der Analyse myokardialer Alterationen mittels Phasenkontrast-Computertomographie befassen. Das gemeinsame Ziel der beiden Arbeiten bestand darin, das Potential der röntgenbasierten Phasenkontrast-Bildgebung im kardiovaskulären Bereich zu untersuchen.

Bei der gitterbasierten Phasenkontrast-Computertomographie (gb-PCCT) handelt es sich um ein neuartiges Verfahren, dessen Kontrastmechanismus nicht auf der Absorption sondern auf der Beugung der Röntgenstrahlung beruht. Die Messungen in dieser Arbeit wurden an einem ungefähr 2 Meter langen Versuchsaufbau durchgeführt, der aus einer konventionellen Röntgenröhre, dem Talbot-Lau-Interferometer und einem Detektor bestand. Eine Reihe von Studien konnte zeigen, dass mittels Phasenkontrast-Computertomographie eine bessere Darstellung von gering absorbierenden Materialien wie biologischem Weichgewebe ermöglicht wird.

In unserer ersten Arbeit untersuchten wir ex-vivo atherosklerotische Plaques humaner Aa. coronariae und Aa. carotides mit der Hypothese diese mittels gb-PCCT nach einer leicht modifizierten Klassifikation der AHA einteilen zu können. Dabei diente die Histopathologie als Goldstandard.

Im Vergleich zur Gefäßwand wiesen fibröse Plaquareale im Phasenkontrastbild visuell ähnliche Signalintensität auf, während sich lipomatöse Plaquareale signalarm und eingeblutete Areale signalreich darstellten. Verkalkungen zeigten die höchste Signalintensität und führten in einigen Fällen zu Streifenartefakten. Die statistische Auswertung ergab bei der Erkennung der unterschiedlichen Plaquetypen sowohl für Aa. coronariae als auch für Aa. carotides eine Sensitivität, Spezifität, positiven prädiktiven Wert und negativen prädiktiven Wert von meist über 90%. Außerdem konnte eine sehr gute Übereinstimmung zwischen gb-PCCT und Histologie in Form des Cohens Kappa Koeffizienten berechnet werden.

Die Darstellung des Myokards mittels röntgenbasierter Techniken war bisher aufgrund des limitierten Weichteilkontrastes nur eingeschränkt möglich. Bisher gab es keine Vorstudie zur Darstellung des Myokards mittels gb-PCCT. Ziel unserer zweiten Arbeit war es das Potential der gb-PCCT zur Darstellung struktureller Myokardveränderungen im Rahmen unterschiedlicher Herzmuskelpathologien zu evaluieren, wobei die Histopathologie als Goldstandard diente. Dazu untersuchten wir ex-vivo vier Spenderherzen von Patienten mit bekannter hypertensiver Herzerkrankung, dilatativer Kardiomyopathie, Zustand nach Myokardinfarkt und kardialer Lipomatose. Es wurden die mittleren Phasenkontrast- und Absorptions- Hounsfield-Einheiten (für Myokard, fibröse Narbe, interstitielle Fibrose und lipomatöses Gewebe) gemessen und daraus das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis zwischen den Geweben berechnet. Visuell stellten sich narbige Areale gegenüber dem Myokardgewebe im Phasenkontrast-Bild mit einer erhöhten Signalintensität dar. Die höchste Signalintensität erreichten Verkalkungen, wogegen lipomatöse Areale eine niedrigere Signalintensität in Bezug auf das Myokardgewebe aufwiesen. Verkalkungen waren im

Absorptionsbild eindeutig vom umliegenden Gewebe abgrenzbar, während die fibrösen Narbenareale nur angedeutet sichtbar waren. Es konnte gezeigt werden, dass sich die mittleren Werte der Phasenkontrast-Hounsfield-Einheiten für die unterschiedlichen Gewebe signifikant unterscheiden, während zwischen den mittleren Absorptions-Hounsfield-Einheiten von Myokard und interstitieller Fibrose kein signifikanter Unterschied gefunden werden konnte. Die Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisse waren für Phasenkontrast-Bilder höher als für Absorptionsbilder.

Unseren Ergebnissen zufolge könnte die gb-PCCT eine interessante Methode für ex-vivo Studien über atherosklerotische Plaques und myokardiale Veränderungen darstellen. Im Unterschied zur histopathologischen Untersuchung müssten die Proben dafür nicht geschnitten werden und würden somit für weitere Messungen zur Verfügung stehen. Außerdem können aus dem gb-PCCT Datensatz dreidimensionale Rekonstruktionen erstellt werden.

Derzeit limitieren noch einige technische Einschränkungen, wie die zeitaufwändige Bildakquise und hohe Strahlendosis, die in-vivo Applikation der gb-PCCT. Vielversprechend ist in dieser Hinsicht die Entwicklung eines Phasenkontrast-Mikro-CT-Kleintier Scanners, an dem die Ergebnisse unserer Arbeiten repliziert werden müssten. Unsere Arbeiten weisen darauf hin, dass, falls die gb-PCCT zukünftig einen Weg in die klinische Anwendung finden sollte, potentiell zusätzliche Informationen zur Plaquecharakterisierung und Darstellung myokardialer Erkrankungen erlangt werden können.

Summary:

In the pertaining publications, we assessed the potential of grating-based phase-contrast computed-tomography (gb-PCCT) to classify atherosclerotic plaques of human coronary and carotid arteries and to depict structural changes of different heart diseases. The overarching objective of both publications was to evaluate the potential of gb-PCCT for advanced characterization of disease in the cardiovascular setting.

Gb-PCCT is an emerging imaging technique that relies on X-ray refraction rather than on absorption to create contrast. The experiments in both pertaining publications were carried out in a laboratory-based set-up of the size of approximately 2 meters consisting of a conventional x-ray tube, grating-interferometer, and single-photon counting detector. Previous studies demonstrated that gb-PCCT provides incremental soft tissue characterization due to the excellent contrast in low absorbing tissues, such as biological soft tissue.

In our first publication, we analyzed human carotid and coronary artery specimens and hypothesized that atherosclerotic plaques can be classified by gb-PCCT according to a modified AHA classification. Histopathology served as the standard of reference. Fibrotic tissue showed similar phase shift magnitude as vessel wall, whereas lipid core was characterized by darker appearance with small phase shift magnitude and intraplaque hemorrhage showed high-signal appearance with high phase-shift magnitude. Calcifications exhibited the highest phase-shift magnitude, resulting in streak artifacts in some cases. Similarly, gb-PCCT allowed for classification of plaque types for both coronary and carotid arteries with a sensitivity, specificity, negative predictive value and positive predictive value of >90% in the majority of cases. Overall agreement across all analyzed atherosclerotic plaque as assessed by Cohen's kappa was high.

Currently, x-ray based techniques provide a limited characterization of the myocardium due to lower soft-tissue absorption capabilities and the potential of gb-PCCT to visualize of myocardial pathologies was unknown. The aim of our second publication was therefore to determine the value of gb-PCCT in the detection of structural changes in different cardiomyopathies using histopathology as the standard of reference. As such, we examined ex-vivo samples of four human heart specimens from patients with hypertensive, ischemic and dilated heart diseases and cardiac lipomatosis. Myocardium, fibrotic scars, interstitial fibrosis and fatty tissue were evaluated by visual inspection and quantitative absorption- and phase-contrast Hounsfield units (HU_a and HU_p). Contrast-to-noise ratio (CNR) was calculated as a parameter for differentiation of two tissues. In phase-contrast, fibrotic areas such as scars and interstitial fibrosis showed higher phase shift magnitude than the surrounding myocardium whereas fatty tissue showed lower phase shift magnitude. Calcifications showed the highest phase shift magnitude. Calcifications and fatty tissue could easily be identified in absorption whereas fibrous tissue shows similar density as myocardium. There were significant differences between mean phase-contrast housfield-units (HU_p) of all tissue types, while no significant difference of absorption

hounsfield-units (HUa) was found between myocardium and interstitial fibrosis. CNR values were significantly higher for phase-contrast than for absorption images.

The results of our publications indicate that gb-PCCT may be a promising non-invasive ex-vivo tool for advanced soft tissue characterization and allows for classification of atherosclerotic plaques and the assessment of structural changes in structural heart diseases. In contrast to histopathology, the current goldstandard, gb-PCCT is non-destructive and permits further processing as well as potentially more accurate volume and 3D-based analysis of the specimen and its associated pathologies.

Currently, in-vivo application of gb-PCCT in humans is limited due to technical barriers such as long image acquisition times and significantly high radiation doses. Recently developments of the technique include a gantry-based small animal scanner, which represents a further step towards a potential clinical application. Further studies are warranted to confirm and extend our findings.

Literaturverzeichnis

1. Röntgen WC. Über eine neue Art von Strahlen. *Annalen der Physik*. 1898;300(1):1-11.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Bravin A, Coan P, Suortti P. X-ray phase-contrast imaging: from pre-clinical applications towards clinics. *Phys Med Biol*. 2013;58(1):R1-35.
8. Akio Y, Jin W, Kazuyuki H, Tohoru T. Quantitative comparison of imaging performance of x-ray interferometric imaging and diffraction enhanced imaging. *Med Phys*. 2008;35(10):4724-34.
9. Olivo A, Speller R. A coded-aperture technique allowing x-ray phase contrast imaging with conventional sources. *Applied Physics Letters*. 2007;91(7):074106.
10. Wen H, Gomella AA, Patel A, et al. Subnanoradian X-ray phase-contrast imaging using a far-field interferometer of nanometric phase gratings. *Nature communications*. 2013;4.
11. Miao H, Gomella AA, Harmon KJ, et al. Enhancing Tabletop X-Ray Phase Contrast Imaging with Nano-Fabrication. *Scientific reports*. 2015;5.
12. Parham C, Zhong Z, Connor DM, et al. Design and implementation of a compact low-dose diffraction enhanced medical imaging system. *Academic radiology*. 2009;16(8):911-7.
13. 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.
14. McDonald SA, Marone F, Hintermuller C, et al. Advanced phase-contrast imaging using a grating interferometer. *J Synchrotron Radiat*. 2009;16(Pt 4):562-72.
15. Weitkamp T, Diaz A, David C, et al. X-ray phase imaging with a grating interferometer. *Opt Express*. 2005;13(16):6296-304.
16. 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.
17. Pfeiffer F, Kottler C, Bunk O, David C. Hard x-ray phase tomography with low-brilliance sources. *Phys Rev Lett*. 2007;98(10):108105.
18. Hetterich H, Willner M, Habel C, et al. X-ray phase-contrast computed tomography of human coronary arteries. *Invest Radiol*. 2015;50(10):686-94.
19. Willner M, Herzen J, Grandl S, et al. Quantitative breast tissue characterization using grating-based x-ray phase-contrast imaging. *Phys Med Biol*. 2014;59(7):1557-71.
20. Velroyen A, Bech M, Zanette I, et al. X-ray phase-contrast tomography of renal ischemia-reperfusion damage. *PLoS One*. 2014;9(10):e109562.
21. Schulz G, Weitkamp T, Zanette I, et al. High-resolution tomographic imaging of a human cerebellum: comparison of absorption and grating-based phase contrast. *J R Soc Interface*. 2010;7(53):1665-76.
22. Grandl S, Willner M, Herzen J, et al. Visualizing typical features of breast fibroadenomas using phase-contrast CT: an ex-vivo study. *PLoS One*. 2014;9(5):e97101.
23. Hetterich H, Fill S, Herzen J, et al. Grating-based X-ray phase-contrast tomography of atherosclerotic plaque at high photon energies. *Z Med Phys*. 2013;23(3):194-203.
24. 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(9):e73513.

25. Hetterich H, Willner M, Fill S, et al. Phase-Contrast CT: Qualitative and Quantitative Evaluation of Atherosclerotic Carotid Artery Plaque. *Radiology*. 2014;131554.
26. Mathers CD, Boerma T, Ma Fat D. Global and regional causes of death. *Br Med Bull*. 2009;92:7-32.
27. Organization WH. Health in 2015: From MDGs, millennium development goals to SDGs, sustainable development goals: World Health Organization; 2015.
28. Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Douidi M, et al. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prev Med*. 2014;5(8):927-46.
29. Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(5):1177-8.
30. Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med*. 2014;276(6):618-32.
31. Fleg JL, Stone GW, Fayad ZA, et al. Detection of high-risk atherosclerotic plaque: report of the NHLBI Working Group on current status and future directions. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(9):941-55.
32. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med*. 2003;349(24):2316-25.
33. Jashari F, Ibrahim P, Nicoll R, et al. Coronary and carotid atherosclerosis: similarities and differences. *Atherosclerosis*. 2013;227(2):193-200.
34. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995;92(3):657-71.
35. Davies MJ. A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation*. 1990;82(3 Suppl):II38-46.
36. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, et al. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*. 2001;32(12):2735-40.
37. Ibrahim P, Jashari F, Nicoll R, et al. Coronary and carotid atherosclerosis: how useful is the imaging? *Atherosclerosis*. 2013;231(2):323-33.
38. Eckert J, Schmidt M, Magedanz A, et al. Coronary CT Angiography in Managing Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2015;16(2):3740-56.
39. JM UK-I, Fox AJ, Aviv RI, et al. Characterization of carotid plaque hemorrhage: a CT angiography and MR intraplaque hemorrhage study. *Stroke*. 2010;41(8):1623-9.
40. Pohle K, Achenbach S, Macneill B, et al. Characterization of non-calcified coronary atherosclerotic plaque by multi-detector row CT: comparison to IVUS. *Atherosclerosis*. 2007;190(1):174-80.
41. Grimm JM, Schindler A, Freilinger T, et al. Comparison of symptomatic and asymptomatic atherosclerotic carotid plaques using parallel imaging and 3 T black-blood in vivo CMR. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:44.
42. Yuan C, Mitsumori LM, Ferguson MS, et al. In vivo accuracy of multispectral magnetic resonance imaging for identifying lipid-rich necrotic cores and intraplaque hemorrhage in advanced human carotid plaques. *Circulation*. 2001;104(17):2051-6.
43. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb*. 1992;12(1):120-34.
44. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, 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;15(9):1512-31.
45. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1994;89(5):2462-78.
46. Cai JM, Hatsukami TS, Ferguson MS, et al. Classification of human carotid atherosclerotic lesions with in vivo multicontrast magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002;106(11):1368-73.

47. Esposito-Bauer L, Saam T, Ghodrati I, et al. MRI plaque imaging detects carotid plaques with a high risk for future cerebrovascular events in asymptomatic patients. *PLoS One*. 2013;8(7):e67927.
48. Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture. *Lancet*. 2015;385(9970):812-24.
49. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies an American heart association scientific statement from the council on clinical cardiology, heart failure and transplantation committee; quality of care and outcomes research and functional genomics and translational biology interdisciplinary working groups; and council on epidemiology and prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807-16.
50. Gunaratnam K, Wong LH, Nasis A, et al. Review of cardiomyopathy imaging. *Eur J Radiol*. 2013;82(10):1763-75.
51. Rischpler C, Langwieser N, Souvatzoglou M, et al. PET/MRI early after myocardial infarction: evaluation of viability with late gadolinium enhancement transmural vs. 18F-FDG uptake. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015.
52. Travin MI. Pitfalls and Limitations of Radionuclide and Hybrid Cardiac Imaging. *Semin Nucl Med*. 2015;45(5):392-410.
53. Kuruvilla S, Adenaw N, Katwal AB, et al. Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance predicts adverse cardiovascular outcomes in nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(2):250-8.
54. Saeed M, Hetts SW, Jablonowski R, Wilson MW. Magnetic resonance imaging and multi-detector computed tomography assessment of extracellular compartment in ischemic and non-ischemic myocardial pathologies. *World J Cardiol*. 2014;6(11):1192-208.
55. Magnotta VA, Friedman L. Measurement of Signal-to-Noise and Contrast-to-Noise in the fBIRN Multicenter Imaging Study. *J Digit Imaging*. 2006;19(2):140-7.
56. Noel PB, Renger B, Fiebich M, et al. Does iterative reconstruction lower CT radiation dose: evaluation of 15,000 examinations. *PLoS One*. 2013;8(11):e81141.
57. Rehman R, Makaryus AN. *Cardiac Imaging*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; StatPearls Publishing LLC.; 2017.
58. Stokes MB, Roberts-Thomson R. The role of cardiac imaging in clinical practice. *Aust Prescr*. 2017;40(4):151-5.
59. Willner M, Bech M, Herzen J, et al. Quantitative X-ray phase-contrast computed tomography at 82 keV. *Opt Express*. 2013;21(4):4155-66.
60. Bevins N, Zambelli J, Li K, et al. Multicontrast x-ray computed tomography imaging using Talbot-Lau interferometry without phase stepping. *Medical physics*. 2012;39(1):424-8.
61. Momose A, Yashiro W, Harasse S, Kuwabara H. Four-dimensional X-ray phase tomography with Talbot interferometry and white synchrotron radiation: dynamic observation of a living worm. *Optics express*. 2011;19(9):8423-32.
62. Grandl S, Willner M, Herzen J, et al. Evaluation of phase-contrast CT of breast tissue at conventional x-ray sources—presentation of selected findings. *Zeitschrift für medizinische Physik*. 2013;23(3):212-21.
63. Marschner M, Birnbacher L, Willner M, et al. Revising the lower statistical limit of x-ray grating-based phase-contrast computed tomography. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184217.
64. Bech M, Tapfer A, Velroyen A, et al. In-vivo dark-field and phase-contrast x-ray imaging. *Scientific reports*. 2013;3.

Danksagung

In Liebe für meine Eltern und meinen Bruder, ohne deren Unterstützung und Rückhalt weder mein Studium noch diese Arbeit möglich gewesen wäre.

Mein Dank gilt in erster Linie meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Fabian Bamberg und meinem Betreuer PD Dr. med. Holger Hetterich für die hervorragenden Forschungsbedingungen, ihre Unterstützung und Geduld sowie deren 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 Prof. Dr. rer. nat. Julia Herzen, Dr. rer. nat. Marian Willner, Lorenz Birnbacher und Prof. Dr. rer. nat. Franz Pfeiffer, die mit grenzenloser Geduld auf alle meine physikalischen Fragen eingegangen sind. Außerdem möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit bei allen beteiligten Mitgliedern der Pathologie bedanken. Ich möchte Prof. Dr. med. Tobias Saam, Dr. med. Susan Notohamiprodjo, Dr. rer. nat. Sigrid Auweter und Juliane Bock für ihre produktive und freundschaftliche Zusammenarbeit danken. Für die Möglichkeit, am Institut promovieren zu dürfen, danke ich Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser und Prof. Dr. habil. Jens Ricke.