

A. C. Langheinrich¹ · B. Leithauser² · W. S. Rau¹ · R. M. Bohle³

¹ Abteilung für Diagnostische Radiologie, Universitätsklinikum, Gießen

² Abteilung für Kardiologie/Angiologie, Universitätsklinikum, Gießen

³ Institut für Pathologie, Universitätsklinikum, Gießen

Kardiopulmonales Gefäßsystem

Dreidimensionale quantitative Evaluation mit der Mikrocomputertomographie

In den letzten Jahren sind konkurrierende invasive und nichtinvasive Methoden auf dem Gebiet der klinischen und präklinischen Forschung implementiert worden, die sich mit der Quantifizierung von Gefäßparametern beschäftigen.

Zwischen der mikroskopischen Histomorphometrie auf der einen und der klinischen Angiographie auf der anderen Seite stehen sowohl dem Kliniker als auch dem Grundlagenforscher weitere Verfahren, wie z. B. die Positronenemissionstomographie (PET) [11, 12, 20], die Magnetresonanztomographie (MRT) [6, 7, 9], der intravaskuläre Ultraschall (IVUS) [31, 32] oder die Mehrzeilencomputertomographie (MSCT) [1, 2, 3, 28] zur Analyse pathologisch veränderter Gefäßstrukturen zur Verfügung.

Obwohl die quantitative Histomorphometrie oder stereologische Verfahren als der Goldstandard gelten, haben sie gewisse Nachteile. Nur wenige Mikrometer eines Gefäßes werden in diesen Verfahren zur Quantifizierung der Gefäßparameter (z. B. Gefäßwanddicke, Plauegröße, Verkalkungen, Stenosegrad) herangezogen. Die Selektion des zu untersuchenden Segmentes ist mehr oder weniger zufällig, so dass Heterogenitäten stenosierender Läsionen kaum zuverlässig erfasst werden können. Durch Interpolierung wird auf die Dimensionen des gesamten Gefäßes oder eines bestimmten Gefäßsegmentes

rückgeschlossen. Neben der zeit- und personalintensiven Probenaufbereitung bestehen die Nachteile einer 2-dimensionalen Gefäß- und Weichteildarstellung.

Als potenzielle Alternative zur quantitativen Histologie an Serienschnittpräparaten wurde im letzten Jahrzehnt die Technologie der μ CT in der Ex-vivo-Forschung etabliert [4, 5, 13, 15, 16, 18, 19, 24, 25, 26, 29, 30]. So konnten mit diesem Verfahren in der vaskulären Grundlagenforschung reduzierte Gefäßvolumina von Vasa vasorum der Koronararterien bei experimenteller Hypercholesterinämie nachgewiesen werden [21]. Aber auch the-

rapeutisch induzierte Regressionen atherosklerotischer Intimahyperplasien ließen sich mit dem Verfahren eindrucksvoll quantifizieren [33].

In diesem Artikel soll ein Überblick über die Grundlagen der μ CT-Technologie und ihrer Anwendung in der quantitativ 3-dimensionalen Analytik von arteriellen, arteriolären und kapillären Gefäßparametern im kardiopulmonalen Gefäßsystem gegeben werden.

Herrn Univ.-Prof. Dr. A. Schulz, Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Gießen, zum 60. Geburtstag gewidmet.

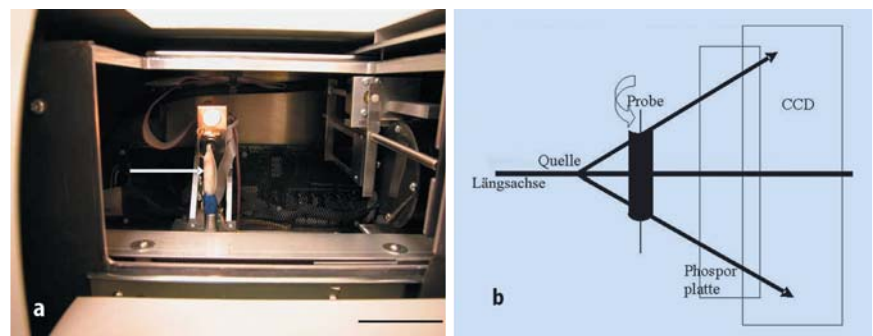


Abb. 1a, b ▲ Einblick in den Mikrocomputertomographen; der weiße Pfeil markiert eine einliegende humane Koronararterie, die zum Schutz vor Austrocknung luftdicht mit Parafilm® verpackt ist (a, bar=5 cm). Schematische Darstellung der μ CT-Fächerstrahlengeometrie für Mikrofokusröhren mit Zeilendetektor (CCD-Kamera). Der Probenschlitten dreht sich in frei definierbaren Winkelschritten um die Röntgenröhre. Die CCD-Kamera misst die durch die Probe abgeschwächten Röntgenquanten und wandelt diese in ein digitales Signal um (b)

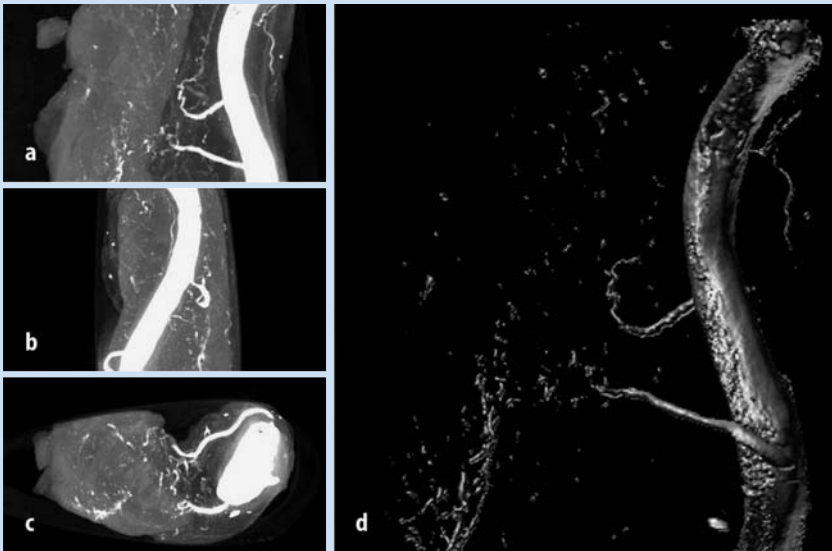


Abb. 2a–d ▲ **Sagittale (a), koronare (b) und transversale (c) Darstellung einer humanen Koronararterie nach intraarterieller Perfusion mit Kontrastmittel. Die epikardiale Koronararterie lässt sich mit den nach intramyokardial abgehenden arteriellen und arteriolären Ästen darstellen. (d) „Multi intensity projection“ (MIP) mit der Möglichkeit zur volumetrischen Quantifizierung**

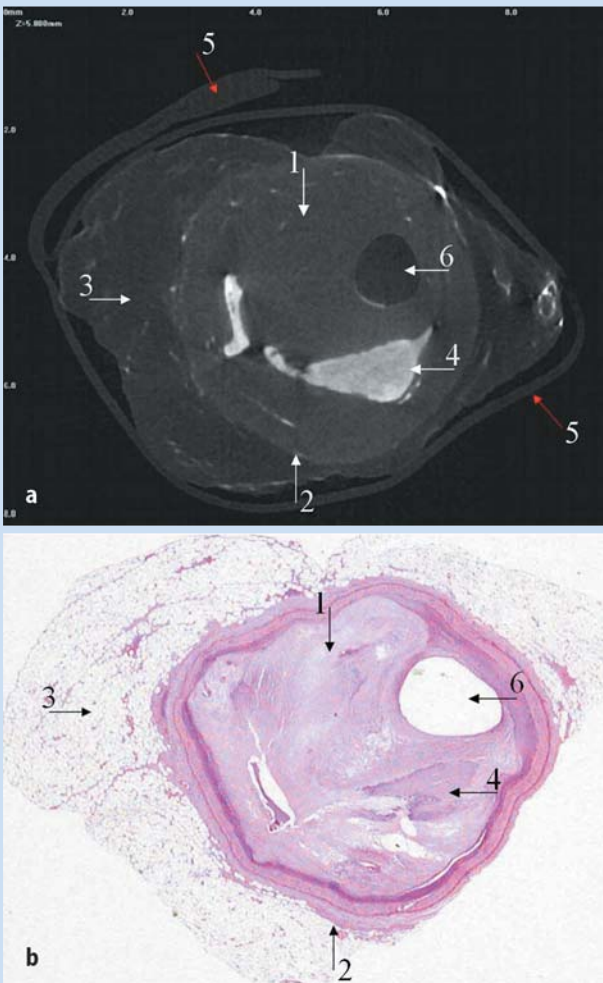


Abb. 3a, b ◀ **Korrespondierender, transversaler Schnitt durch eine humane Koronararterie in der μ CT (a) und der Histologie (b). Verschiedene Gefäßparameter lassen sich in den beiden Methoden darstellen, Plaque (1), Differenzierung von Tunica media (2) zur Adventitia (3), Verkalkung (4) sowie das Lumen (6). Die Probe ist zum Schutz vor Austrocknung luftdicht verpackt (a, 5)**

Grundlagen der Mikrocomputertomographie

Die wesentlichen technologischen Aspekte verschiedener μ CT-Scanner wurden von Engelke et al. [8] ausführlich dargestellt. Zwischen einer Mikrofokusröntgenröhre und einem CCD- (Charge-couple-device) Detektor ist in einem Scanner ein Probenschlitten auf einer drehbaren Achse befestigt. Dieser führt eine Rotationsbewegung in frei definierbaren Winkelschritten durch und kann entlang der Längsachse zwischen Röntgenröhre und Detektor bewegt werden. Im Gegensatz zu den in der klinischen Diagnostik am Patienten eingesetzten Computertomographen, dreht sich nicht die „gantry“ (Röntgenröhre und Detektor) um das Objekt, sondern das Objekt dreht sich in einem feststehenden Strahlengang. Die **Abb. 1** zeigt den uns zur Verfügung stehenden Mikrotomographen (SkyScan1072_80 kV, Aartselaar, Belgien) und ein Schema der μ CT-Technologie.

Ein variabler Vergrößerungsmaßstab wird durch die Verschiebung des Objektes entlang der Längsachse erzielt. Die maximale Objektgröße beträgt bei diesem Tomographen 2,5×2,5×2,5 cm. Bei größeren Objekten können in der Bildberechnung Artefakte entstehen, da das Projektionsbild des Objektes nicht breiter als der CCD-Detektor sein darf.

Die theoretische Möglichkeit, ein kleines Objekt sehr dicht an die Strahlenquelle heranzuführen, um so einen möglichst hohen Vergrößerungsfaktor zu erzielen, ist technisch durch die Brennfleckgröße begrenzt. Auch eine Mikrofokusröhre hat einen Fokus von mehreren Mikrometern, so dass das Projektionsbild des Objektes auf dem CCD-Detektor bei zunehmender Annäherung des Objektes an die Strahlenquelle entsprechend unscharf wird.

Der Mikrotomograph arbeitet mit einer Fächerstrahlgeometrie. Die Fokusgröße der Strahlenquelle beträgt 8 μ m. Die Röntgenröhre wird mit Beschleunigungsspannungen bis 80 kV bei einer Leistung von 8 W betrieben. Als Detektor dient eine ca. 25 μ m dicke Szintillatorschicht, die auf dem Kamerafenster einer gekühlten CCD-Kamera mit 1.024×1.024 Pixeln aufliegt. Die maximale geometrische Vergrößerung, also das Verhältnis der Abstände von Strahlenquelle zu Detektor und von Strahlen-

**Kardiopulmonales Gefäßsystem.
 Dreidimensionale
 quantitative Evaluation mit der
 Mikrocomputertomographie**

Zusammenfassung

Die Mikrocomputertomographie (μCT) hat in den letzten Jahren zunehmende Bedeutung in der Grundlagenforschung gewonnen. Mit Hilfe kommerzieller μCT-Geräte steht heute ein neues, schnelles und zuverlässiges Verfahren zur kontinuierlichen nichtdestruktiven Darstellung und zur dreidimensionalen morphometrischen Analyse von Parenchym- und Gefäßstrukturen zur Verfügung. Die vorliegende Arbeit gibt einen Überblick über die technischen Grundlagen der μCT und über die Einsatzmöglichkeiten zur dreidimensional-quantitativen und funktionellen Analytik des kardiopulmonalen Gefäßsystems.

Schlüsselwörter

Morphometrie · Koronararterien · Aorta · Lunge · Restenose

**Cardio-pulmonary vascular
 system . Three-dimensional
 quantitative evaluation by
 microcomputed tomography**

Abstract

In recent years microcomputed tomography (μCT) has become more and more important in basic research. Now commercial μCT scanners are available. Thus, it is very likely that this new, accurate and promising method for three-dimensional and non-destructive quantitative evaluation of intact tissues including vessels will be applied more frequently. The review provides a survey of the basic technology of μCT and its current use for high resolution three-dimensional morphometric and functional analysis within the cardio-pulmonary vascular system.

Keywords

Imaging · Coronary arteries · Aorta · Lung · Restenosis

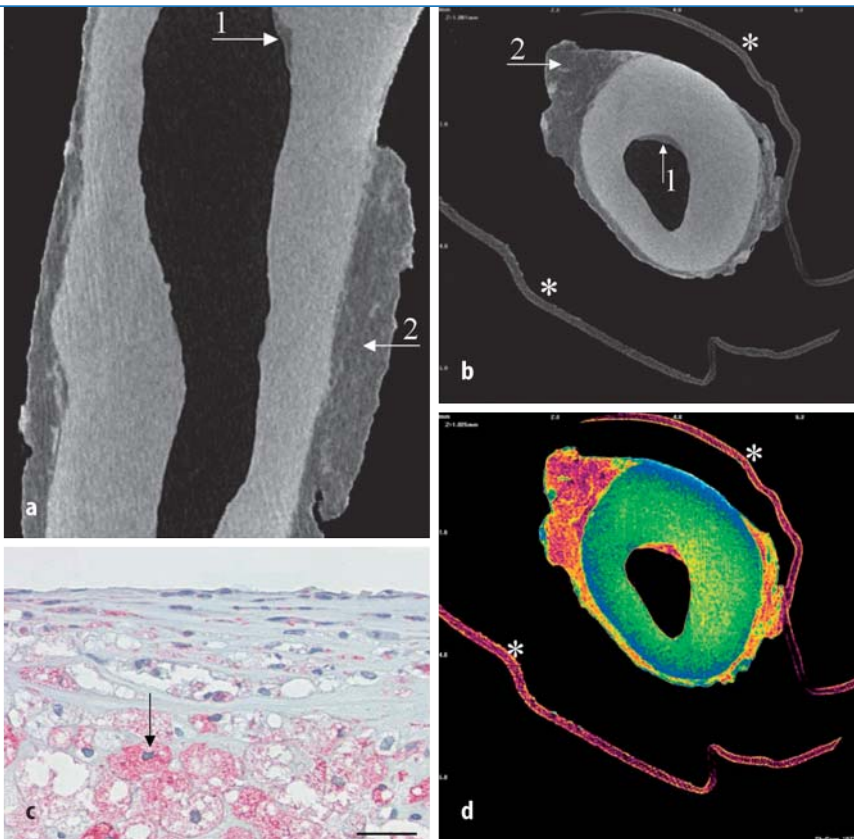


Abb 4a–d ▲ **Sagittale Rekonstruktion einer humanen Koronararterie (a) in der μCT. Es zeigt sich eine kleine intimale Plaque (1), die ähnliche Dichtewerte aufweist wie die Adventitia (2). In den transversalen Schnitten lässt sich die Läsion ebenfalls erfassen (b) sowie in den Farbkodierungen ähnlichen Dichtewerten wie der Adventitia zuweisen (d). Immunhistologisch zeigen sich subendotheliale Akkumulationen von Fibrozyten und Schaumzellen (CD68+; PG-M1; c). Das Gefäß ist mit Plastikfolie umwickelt (b und d, weißer Stern)**

lenquelle zu Objekt, beträgt ca. 80. Die Dauer des Scanvorgangs ist abhängig von der Objektgröße und der geometrischen Auflösung. Bei einem zylindrischen Gewebstück mit einem Durchmesser von 1 cm ist mit einer Scanzeit von etwa 15 min auszugehen. Die Zeit, die für die dreidimensionale Bildrekonstruktion unter Verwendung des Feldkamp-Algorithmus [18] benötigt wird, beträgt bei Verwendung eines dualen Intel® Xeon™ Prozessors (2x1.800 MHz, 1.024 MB RAM) ca. 6 h.

Computermikrotomographien zur Evaluation von Weichgewebs-, Parenchym- und Gefäßstrukturen erfolgen bei einer Röhrenspannung von 60 kV, einer Stromstärke von 80 μA, einer Vorfilterung des Röhrenspektrums mit 3,0-mm-Aluminium und einer Belichtungszeit von 2,4 s/Rotationsschritt. In Rotationswinkelschritten von 0,45° werden Absorptionenbilder bei einer Akquisitionsmatrix von 1.024x1.024 Pixeln erzeugt, die mit Hilfe der Rückprojektionstechnik in iso-

trope, axiale Schnittbilder umgewandelt werden.

**Mikrocomputertomographie
 in der Gefäß- und
 Weichteilquantifizierung**

Ein erster Ansatz, die Gefäßarchitektur in 3-dimensionalen μCT-Datensätzen zu quantifizieren, wurde von Jorgensen et al. unternommen [15]. Sie konnten zeigen, dass in fixierten Koronararterien von Schweinen nach intravasaler Applikation von Kontrastmittel eine 3-dimensionale Darstellung der intramuralen Vasa vasorum bei einer Voxelgröße von 5–25 μm möglich ist. In weiterführenden Arbeiten von Wan et al. [30] konnte die dreidimensionale Gefäßarchitektur kontrastmittelperfundierter Rattenkoronararterien (Microfil MV-122, Flow Tech, Carver, MA, USA) und zahlreicher Koronararterienästen bis zu einem Durchmesser von 50 μm hoch aufgelöst quantitativ dargestellt werden.

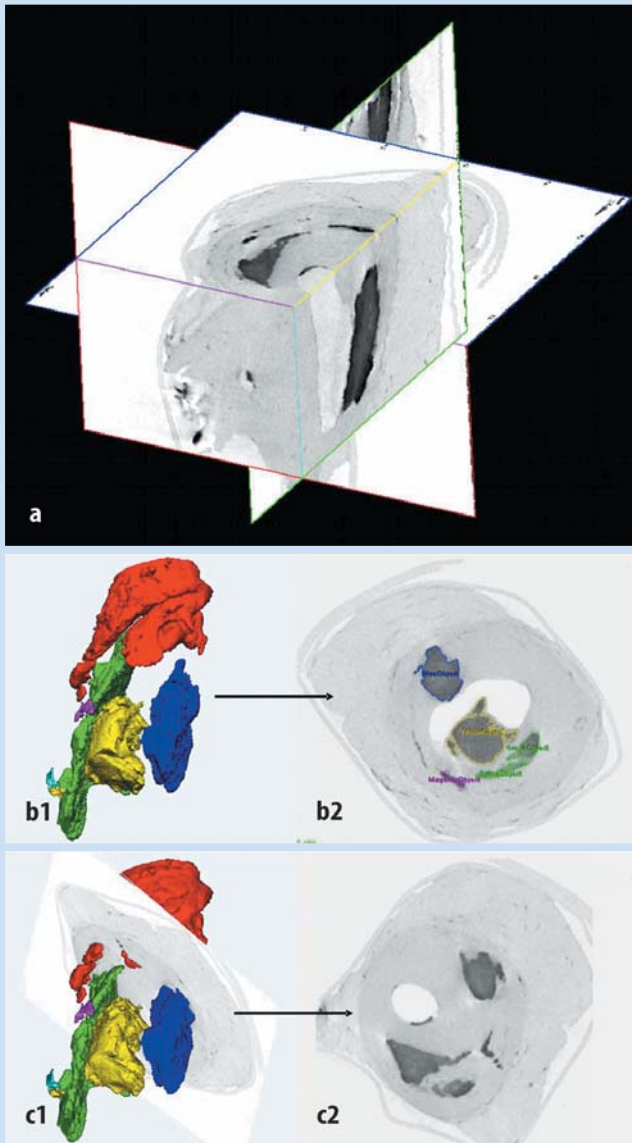


Abb. 5a–c ▲ **Dreidimensionale Rekonstruktion einer humanen Koronararterie in der μ CT.** In allen Raumrichtungen kann das Gefäß betrachtet, geschnitten und analysiert werden (a). Exemplarisch an Verkalkungen lassen sich Plaquekomponenten volumetrisch erfassen (b1, c1). Um eine räumliche Orientierung der Plaquekomponenten zu erhalten, können gleichzeitig die transversalen Schnittbilder berechnet werden (b2, c2). Dabei können die Verkalkungen jeweils quantitativ im transversalen Schnittbild planimetrisch erfasst werden (b2)

Ausgehend von diesen Erkenntnissen war die Arbeitsgruppe um Lerman und Ritman [19, 26, 29] in der Lage, die μ CT-Technologie in der systematischen Struktur-Funktions-Beziehung von isolierten, fixierten und perfundierten Organen einzusetzen. Zur Evaluierung von Gefäßvolumina, Oberflächen- und Gefäßdichten wurden Vasa vasorum von Koronargefäßen [13, 14, 16, 26, 27, 29], Nierenarterien [30, 10], Leberarterien [29] und Pulmonalarterien [19]

der Ratte mit dergleichen Technik untersucht. Durch die μ CT konnte ein therapeutischer Effekt von Simvastatin auf die Gefäßdicke der Vasa privata von Koronargefäßen aufgezeigt werden [33].

Mikrocomputertomographiebefunde humaner Koronararterien

Atherosklerotische Veränderungen humaner Koronararterien lassen sich mit

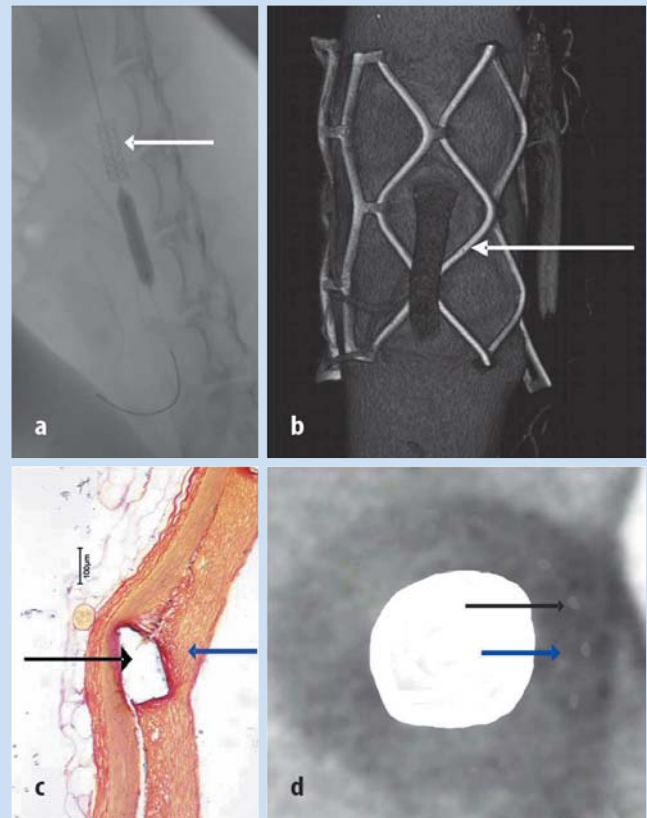


Abb 6a–d ▲ **Konventionelle Angiographie zur Darstellung des Stents in der infrarenalen Bauchaorta eines Kaninchens (a).** Die Stentstreben sind in der angiographischen Kontrolle lediglich schemenhaft darstellbar (a, *weißer Pfeil*). In der Übersichtsaufnahme in der μ CT lassen sich Stent und Stentstreben sehr gut erkennen (*weißer Pfeil*, b). Histologisch besteht eine deutliche Intimahyperplasie (c, *blauer Pfeil*; die Stentstreben wurden vor der Schnittherstellung entfernt, *schwarzer Pfeil*). In der μ CT (d) lässt sich die Intimahyperplasie (d, *blauer Pfeil*) luminal der Stentstreben (d, *schwarzer Pfeil*) quantitativ erfassen

der μ CT in hoher Auflösung ebenfalls quantitativ erfassen. Die 3-dimensionale Rekonstruktion einer humanen epikardialen Koronararterie ist in [Abb. 2](#) dargestellt. Das zu untersuchende Gefäßsegment kann in allen 3 Raumrichtungen betrachtet, digital geschnitten sowie quantitativ analysiert werden. Auch die intramyokardialen Koronararterienäste sind der Quantifizierung zugänglich.



Abb 7 ▲ Dreidimensionale „multi intensity projection“ (MIP) einer Rattenlunge nach intravenöser In-vivo-Perfusion mit Kontrastmittel in der μ CT. Die Pulmonalarterien sind nahezu lückenlos mit Kontrastmittel perfundiert

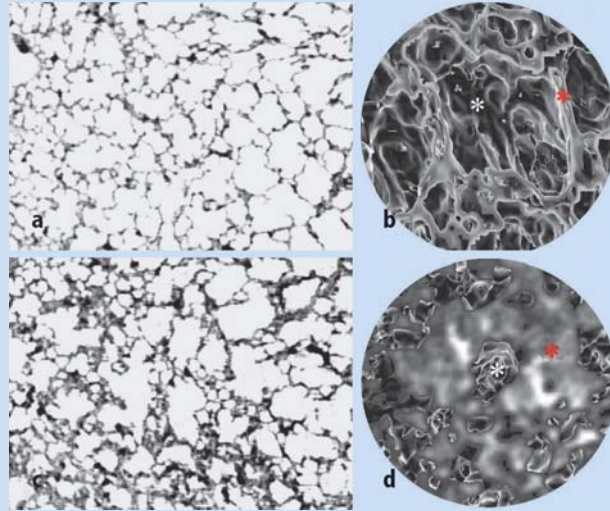


Abb. 8a–d ▲ Transversale, hoch auflösende Rekonstruktion einer normalen (a) und einer mit Endotoxin (c) perfundierten Rattenlunge in der μ CT. Nach Endotoxinperfusion zeigen sich eine erhebliche interstitielle Volumenzunahme (interstitielles Ödem) und eine Reduktion des lufthaltigen Alveolarvolumens. In der 3-dimensionalen Rekonstruktion lassen sich in der Kontrollgruppe (b) die Alveolarsepten (roter Stern) sowie die Alveolarlichtungen scharf abgrenzen (weißer Stern). Nach Endotoxinperfusion sind die Alveolarsepten (d, roter Stern) (ödematös) verdickt und die Volumina der Alveolarlichtung (weißer Stern) vermindert

Zur elektronischen Beurteilung eines etwa 2 cm langen Segmentes menschlicher Koronararterien lassen sich bis zu 44.000 transversale μ CT-Schnittbilder (Schichtdicke bis 8 μ m) erstellen. Werden anschließend korrespondierende histologische Schnittpräparate von 2–3 mm langen Segmenten angefertigt und konventionell morphometrisch analysiert, ergibt sich zwischen den entsprechenden digitalisierten μ CT-Segmenten und der Histomorphometrie eine hoch signifikante Korrelation ($r \geq 0,98$; $p < 0,001$) hinsichtlich aller gemessener Plaquekriterien (Gefäßdurchmesser, Plaquegröße, Mediadicke, Lumendurchmesser, und Kalzifizierung; **Abb. 3**) [22].

Die lückenlose Gefäßdarstellung erlaubt kleinste intimale Strukturveränderungen, z. B. subendotheliale schaumzellreiche Atherombeete zu detektieren, die zunächst in der konventionell segmentalen histologischen Aufarbeitung ohne vollständige Aufarbeitung in Serienschnitten nicht erfasst worden wären (**Abb. 4**). In beiden Schnittebenen zeigt sich ein kleines subendotheliales Atherombeet. Die μ CT ermöglicht eine exakte Lokalisation von Gefäßalterationen zur gezielten Gewebentnahme für weiterführende histologische/immunhistologische Untersuchungen.

Durch die räumliche Darstellung über den Gefäßverlauf lassen sich verschiedene Plaquekomponenten quantitativ erfassen (**Abb. 5**). Die gleichzeitig durchführbaren Grauwertmessungen erlauben eine zuverlässige radiographische Kategorisierung der Läsionen in Atherome, Fibroatherome und kalzifizierte Läsionen (**Abb. 6**).

Stentbedingte Restenosen in der Aorta

Die Quantifizierung der Restenose nach Ballonangioplastie und Stentimplantation ist ein ebenfalls zeit-, personal- und laborintensives Verfahren und erfolgt in der Regel histomorphometrisch an Serien- oder Stufenschnitten. Die gewonnenen quantitativen Daten werden dabei auf das gesamte Gefäßsegment interpoliert.

Im Tiermodell kann nach Endothel-denudierung mit konsekutiver Stentimplantation (**Abb. 6a**) eine reproduzierbare Intimahyperplasie erreicht werden. In der μ CT lassen sich an den explantierten Aortensegmenten die Stentstreben von der umgebenden Gefäßwand und der verbreiterten Intima differenzieren (**Abb. 6b**). Die morphometrische Analyse zeigt eine deutliche Intimahyperpla-

sie (**Abb. 6d**), die mit korrespondierenden histologischen Schnitten verglichen wurde (**Abb. 6c**). Auch hier bestanden hohe Korrelationen im quantitativen Vergleich beider Methoden. Der Vorteil der nichtdestruktiven Analytik mit der μ CT ergibt sich aus der gezielten Detektion morphologischer Veränderungen, bevor einzelne Stentsegmente der histopathologischen Untersuchung zugeführt werden, sowie der Möglichkeit zur quantitativen Bestimmung von Gefäßparametern vor der Einbettung des Gewebes.

Intrapulmonale Gefäße und Alveolarsepten

Grundvoraussetzung zur Volumetrie des pulmonalen Gefäßsystems ist eine homogene und vollständige Perfusion der Pulmonalgefäße durch Kontrastmittel (**Abb. 7**).

Zur Perfusion von Kontrastmittel wird spontan atmenden, jedoch final narkotisierten Tieren ein Kontrastmittelgemisch, bestehend aus Barium und Gelatine, über einen zentralvenösen Katheter (V. jugularis interna) appliziert. Nach Abkühlung der Tiere sind die Lungen durch die ausgehärtete Gelatine stabilisiert und frei entfaltet. Durch diese Methode konnten wir

erstmalig eine gleichzeitige quantitative volumetrische Analyse des Lungengerüsts, der Alveolen und der intrapulmonalen Gefäße durchführen (Abb. 8). Im lipopolysaccharidinduzierten Sepsismodell der Ratte (LPS; *Escherichia coli* O55:B5; Sigma, Deisenhofen, Deutschland) ließen sich 3-dimensional quantitative Veränderungen des Lungengerüsts dokumentieren. Die Endotoxinperfusion führte zu einer Volumenzunahme des Interstitiums ($58,09 \pm 4,6 \mu\text{m}^3$ vs. $8,31 \pm 1,63 \mu\text{m}^3$; $p < 0,001$), die in erster Linie einem interstitiellen Ödem zugeordnet werden kann, mit begleitender Reduktion der lufthaltigen Volumens der Alveolen ($49,74 \pm 1,72 \mu\text{m}^3$ vs. $101,0 \pm 1,16 \mu\text{m}^3$; $p < 0,001$) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Veränderungen der kapillaren Dichte und des kapillaren Volumens wurden nicht beobachtet [23].

Fazit für die Praxis

Mit der μCT steht uns heute ein neues, schnelles und zuverlässiges Verfahren zur nichtdestruktiven Darstellung und kontinuierlichen morphometrischen Analyse von Weichgewebe, Parenchym und Gefäßen zur Verfügung. Verglichen mit konventionellen histomorphometrischen Verfahren bietet die μCT die Möglichkeit einer vollständigen und lückenlosen Quantifizierung von Gefäßparametern. Die Methode hat somit das Potenzial, die quantitative Histologie in der vaskulären Forschung speziell in der Analytik der Mikrozirkulation zu ergänzen, da funktionelle Veränderungen von Arteriolen und Kapillaren umfassend quantifiziert werden können. Im humanen und experimentellen Untersuchungsgut werden wesentlich detailliertere Untersuchungen intraparenchymatöser Gefäße, z. B. intramyokardialer Arterien, als bisher ermöglicht. Insbesondere segmentale Gefäßläsionen könnten primär mit der μCT lokalisiert und anschließend histologisch/immunhistologisch verifiziert werden, so dass dieses bislang noch teure Hilfsmittel künftig in bestimmten Körperregionen das Auge wissenschaftlich arbeitender Pathologen/-innen unterstützen und seine/ihre Hand führen könnte.

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. R. M. Bohle

Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Gießen, Langhansstraße 10, 35385 Gießen
E-Mail: Rainer.Bohle@patho.med.uni-giessen.de

Danksagung

Wir danken Herrn PD Dr. P. Grewe, Universitätsklinik Bochum, Abt. für Kardiologie und Angiologie, und Herrn Prof. Dr. K.-M. Müller, Institut für Pathologie, Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannsheil, Bochum, für die histologische Aufarbeitung der Stentpräparate.

Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen.

Literatur

- Achenbach S (2003) Clinical use of multi-slice CT coronary angiography. *Herz* 28:119–125
- Achenbach S, Giesler T, Ropers D et al. (2003) Comparison of image quality in contrast-enhanced coronary-artery visualization by electron beam tomography and retrospectively electrocardiogram-gated multislice spiral computed tomography. *Invest Radiol* 38:119–128
- Achenbach S, Hoffmann U, Ferencik M, Wicky S, Brady TJ (2003) Tomographic coronary angiography by EBCT and MDCT. *Prog Cardiovasc Dis* 46:185–195
- Bentley MD, Ortiz MC, Ritman EL, Romero JC (2002) The use of microcomputed tomography to study microvasculature in small rodents. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 282:R1267–1279
- Bentley MD, Rodriguez-Porcel M, Lerman A et al. (2002) Enhanced renal cortical vascularization in experimental hypercholesterolemia. *Kidney Int* 61:1056–1063
- Benveniste H, Blackband S (2002) MR microscopy and high resolution small animal MRI: applications in neuroscience research. *Prog Neurobiol* 67:393–420
- Benveniste H, Kim K, Zhang L, Johnson GA (2000) Magnetic resonance microscopy of the C57BL mouse brain. *Neuroimage* 11:601–611
- Engelke K, Karolczak M, Lutz A, Seibert U, Schaller S, Kallender W (1999) Micro-CT. Technology and application for assessing bone structure. *Radiologie* 39:203–212
- Fink C, Eichhorn J, Kiessling F, Bock M, Delorme S (2003) Time-resolved multiphasic 3D MR angiography in the diagnosis of the pulmonary vascular system in children. *Rofo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 175:929–935
- Fortepiani LA, Ruiz MC, Passardi F, Bentley MD, Garcia-Estan J, Ritman EL, Romero JC (2003) Effect of losartan on renal microvasculature during chronic inhibition of nitric oxide visualized by micro-CT. *Am J Physiol Renal Physiol* 285:F852–860
- Galletti GG, Venegas JG (2002) Tracer kinetic model of regional pulmonary function using positron emission tomography. *J Appl Physiol* 93:1104–1114
- Gambhir S, Inao S, Tadokoro M et al. (1997) Comparison of vasodilatory effect of carbon dioxide inhalation and intravenous acetazolamide on brain vasculature using positron emission tomography. *Neuro Res* 19:139–144
- Gossel M, Malyar NM, Rosol M, Beighley PE, Ritman EL (2003) Impact of coronary vasa vasorum functional structure on coronary vessel wall perfusion distribution. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285:H2019–2026
- Gossel M, Rosol M, Malyar NM, Fitzpatrick LA, Beighley PE, Zamir M, Ritman EL (2003) Functional anatomy and hemodynamic characteristics of vasa vasorum in the walls of porcine coronary arteries. *Anat Rec* 272A:526–537

- Jorgensen SM, Demirkaya O, Ritman EL (1998) Three-dimensional imaging of vasculature and parenchyma in intact rodent organs with X-ray micro-CT. *Am J Physiol* 275:H1103–1114
- Kantor B, Kwon HM, Ritman EL, Holmes DR, Schwartz RS (1999) Images in cardiology imaging the coronary microcirculation: 3D micro-CT of coronary vasa vasorum. *Int J Cardiovasc Intervent* 2:79
- Kantor B, Ritman EL, Holmes JDR, Schwartz RS (2000) Imaging angiogenesis with three-dimensional microscopic computed tomography. *Curr Intervent Cardiol Rep* 2:204–212
- Karau KL, Johnson RH, Molthen RC et al. (2001) Microfocal X-ray CT imaging and pulmonary arterial distensibility in excised rat lungs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 281:H1447–1457
- Karau KL, Molthen RC, Dhyani A et al. (2001) Pulmonary arterial morphometry from microfocal X-ray computed tomography. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 281:H2747–2756
- Kuikka JT, Raitakari OT, Gould KL (2001) Imaging of the endothelial dysfunction in coronary atherosclerosis. *Eur J Nucl Med* 28:1567–1578
- Kwon HM, Sangiorgi G, Ritman EL, McKenna C, Holmes DR, Schwartz RS, Lerman A (1998) Enhanced coronary vasa vasorum neovascularization in experimental hypercholesterolemia. *J Clin Invest* 101:1551–1556
- Langheinrich AC, Bohle RM, Greschus S et al. (2004) Micro-CT in atherosclerotic lesion imaging: feasibility for analysis of the coronary artery wall. *Radiology* (in press)
- Langheinrich AC, Leithauser B, Greschus S et al. (2004) Three-dimensional assessment of acute rat lung injury by micro-computed tomography. *Radiology* (accepted)
- Masyuk TV, Ritman EL, La Russo NF (2001) Quantitative assessment of the rat intrahepatic biliary system by three-dimensional reconstruction. *Am J Pathol* 158:2079–2088
- Mohlenkamp S, Lerman LO, Bajzer Z, Lund PE, Ritman EL (2002) Quantification of myocardial microcirculatory function with X-ray CT. *Ann NY Acad Sci* 972:307–316
- Ritman EL (2002) Molecular imaging in small animals – roles for micro-CT. *J Cell Biochem Suppl* 39:116–124
- Rodriguez-Porcel M, Lerman A, Ritman EL, Wilson SH, Best PJ, Lerman LO (2000) Altered myocardial microvascular 3D architecture in experimental hypercholesterolemia. *Circulation* 102:2028–2030
- Ropers D, Baum U, Pohle K et al. (2003) Detection of coronary artery stenoses with thin-slice multi-detector row spiral computed tomography and multiplanar reconstruction. *Circulation* 107:664–666
- Wan SY, Kiraly AP, Ritman EL, Higgins WE (2000) Extraction of the hepatic vasculature in rats using 3-D micro-CT images. *IEEE Trans Med Imaging* 19:964–971
- Wan SY, Ritman EL, Higgins WE (2002) Multi-generational analysis and visualization of the vascular tree in 3D micro-CT images. *Comput Biol Med* 32:55–71
- Weichert F, Muller H, Quast U et al. (2003) Virtual 3D IVUS vessel model for intravascular brachytherapy planning. I. 3D segmentation, reconstruction, and visualization of coronary artery architecture and orientation. *Med Phys* 30:2530–2536
- Willinek WA, Falkenhausen M von, Strunk H, Schild HH (2000) Tissue harmonic imaging in comparison with conventional sonography: effect on image quality and observer variability in the measurement of the intima-media thickness in the common carotid artery. *Rofo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 172:641–645
- Wilson SH, Herrmann J, Lerman LO, Holmes DR, Napoli C, Ritman EL, Lerman A (2002) Simvastatin preserves the structure of coronary adventitial vasa vasorum in experimental hypercholesterolemia independent of lipid lowering. *Circulation* 105:415–418