

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

(Prof. Dr. med. J. Lotz)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Lokale Phasenkontrast-Computertomographie
- eine neue Strategie für die Lungenbildgebung
im Menschen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Willi Linus Rob Wagner

aus Berlin

Göttingen 2022

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer: Priv.-Doz. Dr. sc. hum. Christian Dullin

Ko-Betreuer/in: Prof. Dr. med. Stefan Andreas

Prüfungskommission

Referent/in: Priv.-Doz. Dr. sc. hum. Christian Dullin

Ko-Referent/in: Prof. Dr. med. Stefan Andreas

Drittreferent/in:

Datum der mündlichen Prüfung: 13.07.2023

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Lokale Phasenkontrast-Computertomographie - eine neue Strategie für die Lungenbildgebung im Menschen" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 23.05.2022

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

Wagner WL, Wuennemann F, Pacilé S, Albers J, Arfelli F, Dreossi D, Biederer J, Konietzke P, Stiller W, Wielpütz MO, et al. (2018): Towards synchrotron phase-contrast lung imaging in patients – a proof-of-concept study on porcine lungs in a human-scale chest phantom. *J Synchrotron Radiat* 25, 1827–1832

Wagner WL, Wuennemann F, Biederer J, Konietzke P, Stiller W, Wielpütz MO, Kauczor HU, Tromba G, Dullin C (2019): Synchrotron phase-contrast imaging of the lung: a proof-of-concept study on porcine lungs in a human-scale chest phantom. Vortrag im Rahmen des European Congress of Radiology (ECR), Wien, 27.02.2019-03.03.2019

Wagner WL, Wuennemann F, Biederer J, Konietzke P, Stiller W, Wielpütz MO, Kauczor HU, Tromba G, Dullin C (2020): Advances in Human-Scale Synchrotron Phase-Contrast Lung Imaging: Retrospective Respiratory Gating and Mimicking of Lung Injury Patterns. Vortrag und Posterpräsentation im Rahmen des DZL Annual Meeting 2020, Travemünde, 23.01.2020-24.01.2020

Wagner WL, Fiedler M, Wuennemann F, Wielpütz MO, Stiller W, Dullin C, Kalenka A, Kauczor HU (2020): Tomographic Assessment of Acute Lung Injury Patterns beyond the Scale of the Secondary Pulmonary Lobule: A Multimodal Approach. Posterpräsentation im Rahmen des DZL Annual Meeting 2020, Travemünde, 23.01.2020-24.01.2020

Dullin C, di Lillo F, Svetlove A, Albers J, Wagner W, Markus A, Sodini N, Dreossi D, Alves F, Tromba G (2021): Multiscale biomedical imaging at the SYRMEP beamline of Elettra - Closing the gap between preclinical research and patient applications. *Phys Open* 6, 100050

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG	3
1.1 MIKROARCHITEKTUR DER LUNGE UND ANFORDERUNGEN AN BILDGEBENDE VERFAHREN	4
1.2 RÖNTGENSTRAHLEN-BASIERTE TOMOGRAPHISCHE BILDGEBUNGSTECHNIKEN	9
2 MATERIAL UND METHODEN	16
2.1 ARTICHEST® - BRUSTPHANTOM IN MENSCHLICHEM MAßSTAB	16
2.2 PORZINE HERZ-LUNGENBLÖCKE	17
2.3 INDUKTION ARTIFIZIELLER LUNGENPATHOLOGIEN	19
2.4 VERSUCHSAUFBAU SYNCHROTRON-CT	19
2.5 VERSUCHSAUFBAU KLINISCHE DÜNNESCHICHT-COMPUTERTOMOGRAPHIE	22
2.6 SRCT K-KANTEN-SUBTRAKTIONS-BILDGEBUNG DER LUNGE	23
2.7 INDUKTION ARTIFIZIELLER PATHOLOGISCHER BILDMUSTER	23
2.8 OBJEKTIVE BILDBEWERTUNG	24
2.9 SUBJEKTIVE BILDBEWERTUNG	27
3 ERGEBNISSE	28
3.1 LOKALE PHASENKONTRAST-CT-BILDGEBUNG AUF HUMANEM MAßSTAB	28
3.2 OBJEKTIVER VERGLEICH DER BILDQUALITÄT ZWISCHEN SRCT UND CHRCT	31
3.3 SUBJEKTIVER VERGLEICH DER BILDQUALITÄT ZWISCHEN SRCT UND CHRCT	35
3.4 SRCT K-KANTEN-SUBTRAKTIONS-BILDGEBUNG IN DER LUNGE	37
3.5 ARTIFIZIELL INDUZIERTER PATHOLOGISCHER BILDMUSTER	38
4 DISKUSSION	41
4.1 LOKALE PHASENKONTRASTBILDGEBUNG FÜR DIE UNTERSUCHUNG DER MENSCHLICHEN LUNGE	41
4.2 GITTER-BASIERTE PHASENKONTRASTBILDGEBUNG	42
4.3 ANALYSATOR-BASIERTE PHASENKONTRASTBILDGEBUNG	43
4.5 KANTENBELEUCHTUNGSBASIERTE PHASENKONTRASTBILDGEBUNG	44
4.6 KRISTALLINTERFEROMETRIE	46

4.7 ABSORPTIONSBASIERTE ULTRAHOCHAUFLÖSENDE COMPUTERTOMOGRAPHIE	47
4.8 OPTIMIERUNGSPOTENTIAL DES AKTUELLEN VERSUCHSAUFBAUS	48
<u>5 ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>53</u>
<u>6 LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>54</u>

1 Einleitung

Die klinische Dünnschicht-Computertomographie (cHRCT) ist der aktuelle Goldstandard für die hochauflösende morphologische Bildgebung der menschlichen Lunge *in vivo*. Röntgenstrahlen-basierte Bildgebungsmodalitäten, wie die cHRCT, eignen sich für die pulmonale Radiologie, da sie die strahlendurchlässige Luft in den gasleitenden und den gasaustauschenden Räumen der Lunge als negatives Kontrastmedium gegenüber den röntgenpositiven Gewebe- und Gefäßkomponenten des Lungenparenchyms nutzen. Röntgenstrahlen sind in der Lage den kompletten menschlichen Thorax zu penetrieren und heutige Röntgenstrahlen-basierte Bildgebungsmodalitäten verfügen über eine zeitliche Auflösung, die hoch genug ist, um eine scharfe Abbildung der gesamten Lunge trotz der Bewegungen des Organs durch Atmung, Herzaktivität und Gefäßpulsation zu ermöglichen. Obwohl technisch die Entwicklung hin zu schnelleren Tomographen und dem Abbilden immer größerer Untersuchungsvolumina bemerkenswert ist, wurden in den letzten 30 Jahren nur geringe Fortschritte bei der Erhöhung der räumlichen Auflösung erzielt (Yanagawa et al. 2018). Gleichzeitig wurde bereits vielfach bemerkt, dass gerade in der pulmonalen Bildgebung ein besonderer Bedarf für höhere räumliche Auflösung besteht (Kakinuma et al. 2015).

Die räumliche Auflösung wird in der cHRCT von zahlreichen Faktoren beeinflusst, u.a. spielen die Größe des Röntgenbrennflecks der Röntgenröhre, die Anzahl an akquirierten Projektionen pro Umdrehung des Tomographen, die verwendeten Rekonstruktionsalgorithmen und nicht zuletzt die Detektorzellengröße und -dichte eine Rolle (Wang und Fleischmann 2018; Schlemmer 2021). Eine Erhöhung der räumlichen Auflösung bei gleicher Bildqualität geht in der cHRCT mit einer relevanten Erhöhung der benötigten Strahlendosis einher. Fuchs und Kalender (2003) berechneten, dass das Verhältnis der benötigten Strahlendosis mit der Reduktion der isotropen räumlichen Auflösung zur 4. Potenz skaliert. Experimentelle Anwendungen deuten sogar auf einen noch höheren Exponenten von ~ 5 hin (Li et al. 2007). Hieraus ergibt sich eine notwendige Strahlendosiserhöhung um den Faktor 16-32 bei Verdoppelung der isotropen räumlichen Auflösung in der cHRCT; ein Ansatz der als „*absolut illusorisch*“ für die Praxis angesehen wird (Prokop 2008).

Es ist bekannt, dass Synchrotronstrahlen-basierte Phasenkontrastbildgebung in freier Propagation (SRCT) der Lunge sehr hohe räumliche und zeitliche Auflösungen erreicht und dass die Bildqualität neben dem Absorptionskontrast vom zusätzlichen Phasenkontrast profitiert. Allerdings beschränken sich bisherige *in vivo* Einsätze der SRCT auf Anwendungen im Kleintiermodell (Kitchen et al. 2005; Lovric et al. 2017; Broche 2019 et al.; Bayat et al. 2020)

oder *ex vivo* Untersuchungen von Proben humaner Lungen (Eckermann et al. 2020; Westöö et al. 2021). Phasenkontrast entsteht lokal an den Grenzflächen der untersuchten Strukturen und manifestiert sich als Kantenverstärkung in den aufgenommenen Projektionsbildern (kohärente Strahlung vorausgesetzt). Um diese Kantenverstärkungen hinreichend genau darstellen zu können werden hochauflösende Detektoren benötigt. Daher sind bis dato meist sehr kleine Strukturen mittels SRCT untersucht wurden, wie etwa die Alveolararchitektur der murinen Lunge, in Kombination mit Röntgendetektoren mit ebenso kleinen Detektoreinheiten (Schittny et al. 2008; Ysasi et al. 2015; Wagner et al. 2021). Wie oben ausgeführt erfordern kleinere Detektorelemente den Einsatz höherer Röntgendosen (Wehrse et al. 2021). Dies gilt zwar in abgeschwächter Weise für den Phasenkontrast (Brombal 2020) hat aber dazu geführt, dass bislang keine translationalen Experimente zum diagnostischen Einsatz der SRCT in der pulmonalen Bildgebung unternommen wurden.

Diese Arbeit verfolgt das Ziel die lokale SRCT unter Wahrung klinisch vertretbarer Strahlendosen auf den Größenmaßstab der menschlichen Lunge zu skalieren und die resultierende Bildqualität mit dem aktuellen Goldstandard zu vergleichen. Einleitend wird auf die komplexe Mikrostruktur der Lunge eingegangen und es werden die relevanten technischen Grundlagen der cHRCT denen der SRCT gegenübergestellt. Im Weiteren wird der Einsatz eines Thoraxphantoms auf humanem Größenmaßstab beschrieben, welches präpariert mit frischen porzinen Lungen, in zwei Versuchsreihen am Synchrotron und in der klinischen CT untersucht wurde. Die resultierende Bildqualität wurde anhand objektiver und subjektiver Parameter bewertet und in Bezug zu der angefallenen Strahlendosis gesetzt. Die Limitationen der Studie werden diskutiert und es werden perspektivische Schritte skizziert, hin zu einem möglichen klinisch-diagnostischen Einsatz der lokalen Phasenkontrast-CT als neue Strategie für die Lungenbildgebung im Menschen.

1.1 Mikroarchitektur der Lunge und Anforderungen an bildgebende Verfahren

Die Mikrostruktur der Lunge ist optimiert um die Hauptfunktion des Organs zu gewährleisten: den alveolären Gasaustausch. Um den Diffusionsprozess an der Blut-Luft-Schranke zu optimieren muss möglichst viel Oberfläche des Luftraums in möglichst engen Kontakt mit möglichst viel Oberfläche des Gefäßraums gebracht werden. Die adulte menschliche Lunge akkommodiert eine erstaunliche alveoläre Oberfläche von $\sim 130 \text{ m}^2$ (mehr als doppelt so groß wie ein Squashspielfeld) mit einer kapillaren Oberfläche von $\sim 115 \text{ m}^2$ auf einem Volumen von nur $\sim 4\text{-}5 \text{ l}$ (Weibel 2009). Die wichtigsten mikrostrukturellen Merkmale dieses architektonisch

hochkomplexen Konstrukts sein im Folgenden entlang der Längenskala beschrieben. Im Zentrum der ultrastrukturellen Charakteristika der Lunge steht die kapillar-alveoläre

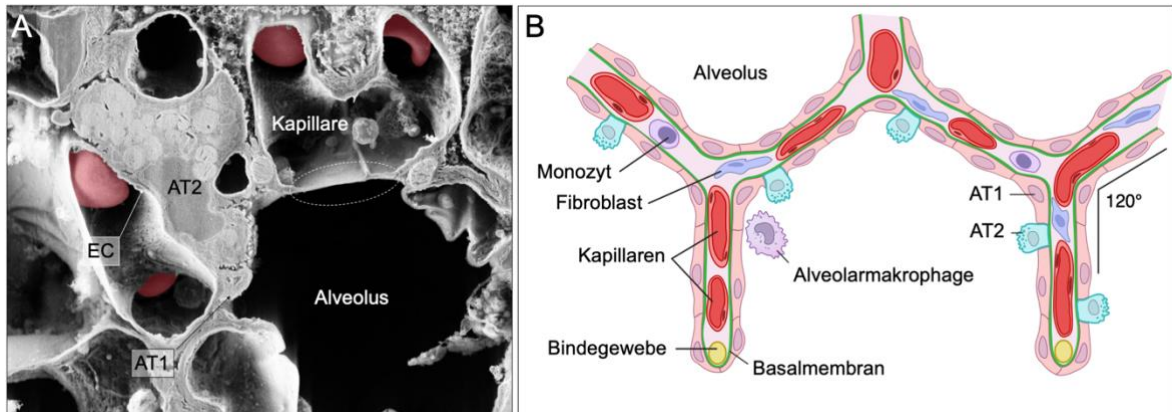


Abbildung 1: Alveoläre Ultrastruktur. Rasterelektronenmikrogram einer murinen Alveole, Erythrozyten rot eingefärbt. Surfactant-produzierende Alveolar Typ II Zelle (AT2) mit charakteristischen Lamellarkörperchen im Zytoplasma. Die sehr flachen AT1 Zellen kleiden den Alveolarraum aus und bilden mit einer verschmolzenen Basalmembran mit den Endothelzellen (EC) die Blut-Luft-Schranke zu den alveolären Kapillaren (weißes Oval). Schematische Darstellung (B). Schemagrafik mit freundlicher Genehmigung durch Prof. Dr. Steven J. Mentzer, MD, Harvard Medical School, Boston, USA.

Diffusionsmembran, deren Gewebeanteil eine durchschnittliche Dicke von nur $\sim 0,6 \mu\text{m}$ durch eine Verschmelzung der Basalmembranen von Alveolar Typ I Zelle (AT1) und kapillarer Endothelzelle erreicht (Weibel 2009).

Die mikrostrukturelle Integrität auf Ebene einzelner Alveolen (Abb. 1) und der Alveolargänge (Abb. 2) wird durch eine feine Balance aus Spannung der Extrazellulärmatrix, insbesondere des axialen Bindegewebssystems (Wagner et al. 2015) und der Oberflächenspannung an der Gas-Flüssigkeits-Grenzfläche erzeugt, letztere wird durch den alveolären Surfactant moduliert, welcher durch Alveolar Typ II Zellen (AT2) produziert wird; ferner dienen AT2 Zellen als Stammzellpool für AT1 Zellen (Ysasi et al. 2015).

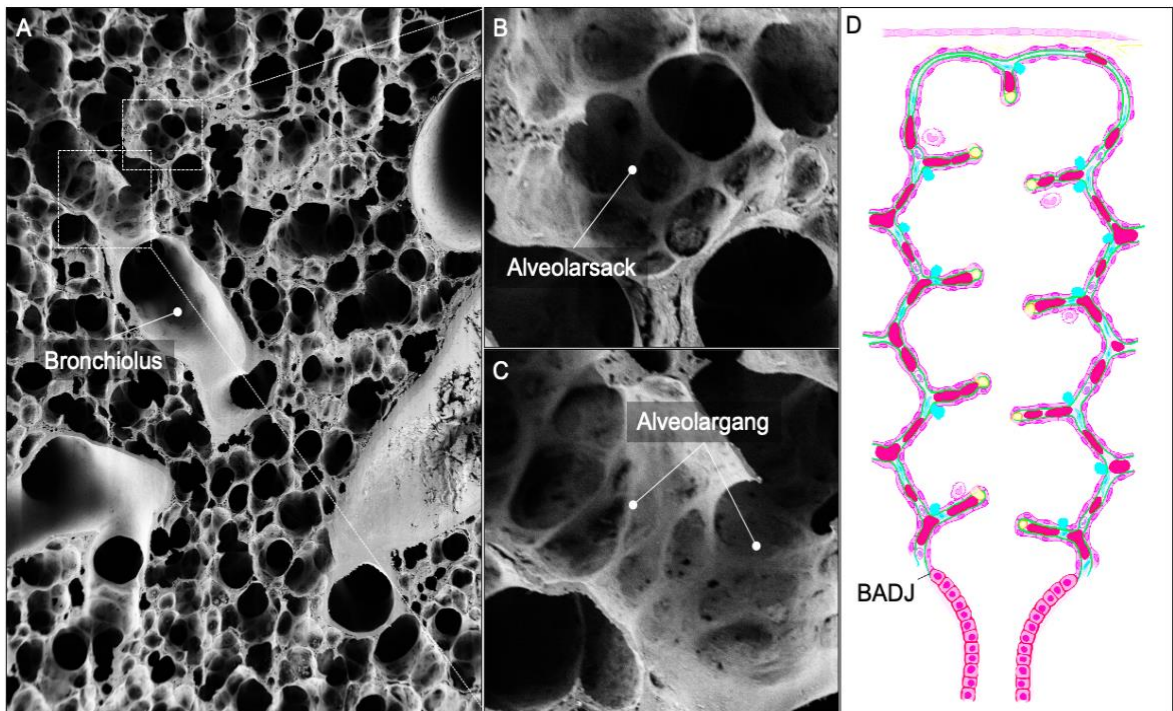


Abbildung 2: Alveoläre Mikrostruktur. Rasterelektronmikroskopie der murinen Lungenperipherie (A). Der luftleitende Respirationstrakt endet in größeren Säugetieren mit der respiratorischen Bronchiole und wie hier gezeigt in der Maus mit der Bronchio-Alveolar-Duct-Junction (BADJ). Von hieran formieren die polygonalen Alveolen den gasaustauschenden Teil der Lunge. Alveolargänge werden durch die Eingangsringe einzelner Alveolen gebildet (C). Blind endende Alveolargänge werden als Alveolarsäcke bezeichnet (B). Schematische Darstellung eines Alveolarsacks (D). Schemagrafik mit freundlicher Genehmigung durch Prof. Dr. Steven J. Mentzer, Harvard Medical School, MD, Boston, USA.

Mehrere Alveolargänge und -Säcke sind in einem Lungenazinus organisiert, er umfasst alle gasaustauschenden Räume, die von einem terminalen Bronchiolus gespeist werden. Mehrere Acini wiederum bilden einen sekundären pulmonalen Lobulus (spL), welcher in der klinischen Radiologie eine wichtige Rolle spielt, u.a. da er die kleinste strukturelle Einheit darstellt, die in der klinischen Routine mittels Dünnschicht-Computertomographie (cHRCT) abgebildet werden kann. Anatomisch gesehen handelt es sich beim spL um eine Rekapitulation der gesamten Lungenstruktur in Miniaturform: ein spL besteht aus einem zentralen pulmonalarteriellen Gefäß mit begleitendem luftleitendem Bronchiolus und ist vollständig umgeben von Bindegewebe. Das Bindegewebe ist dem peripheren Bindegewebe zugehörig und ist begleitet von pulmonalvenösen Blutgefäßen und Lymphgefäßen. Eine Vielzahl an Erkrankungen lassen sich anhand ihres Schädigungsmusters in räumlichem Bezug auf den spL in der cHRCT einordnen (Webb 2006).

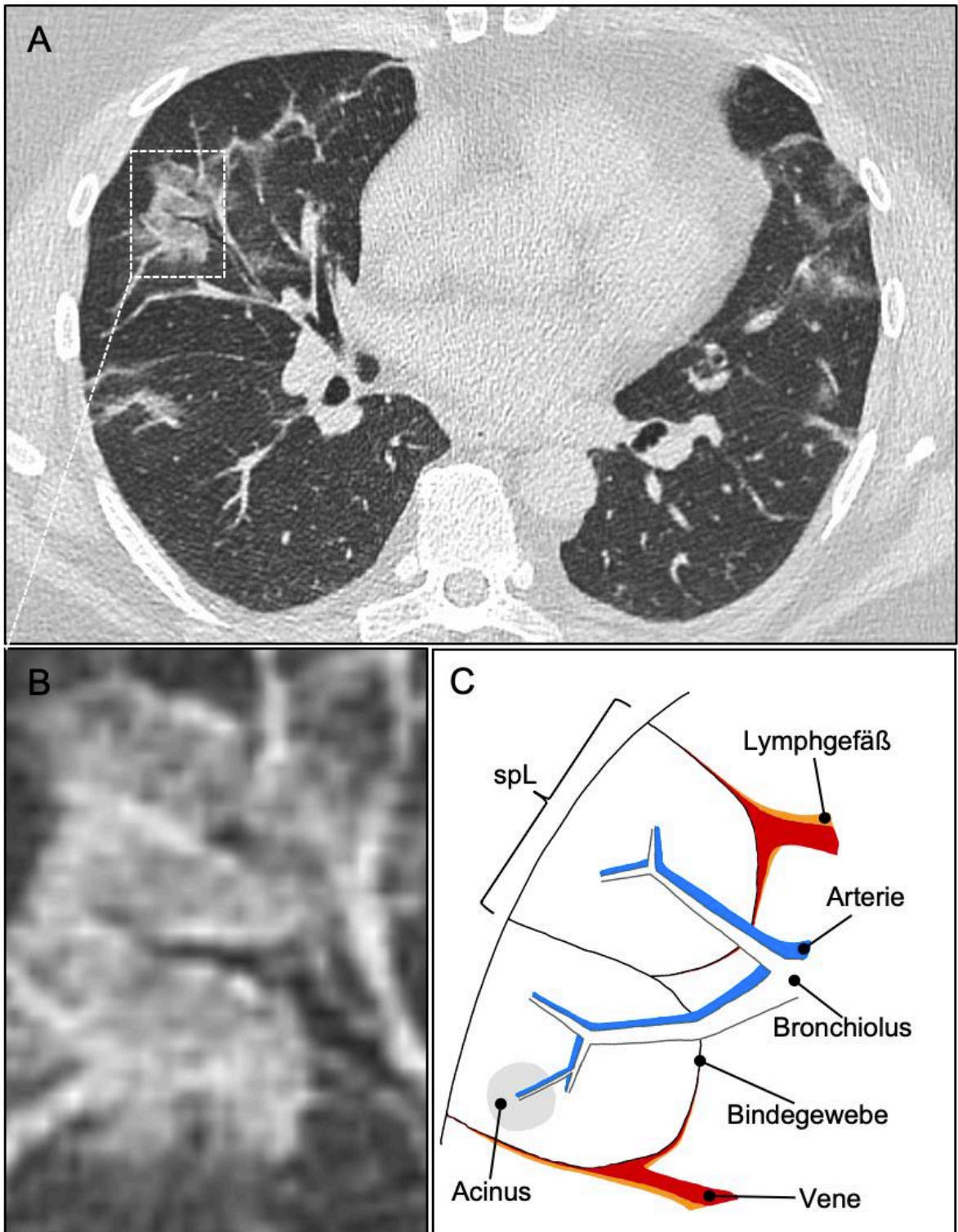


Abbildung 3: Sekundärer pulmonaler Lobulus. Exemplarische Darstellung eines sPL in der cHRCT eines an COVID-19 Pneumonie erkrankten Patienten (A). Vergrößerung zweier sPL, die eine Milchglasstrübung aufweisen (B). Entsprechende schematische Darstellung mit Benennung der relevanten anatomischen Strukturen (D). Schema (D) in Anlehnung an Webb et al. (Webb 2006).

Demnach lassen sich zentrilobuläre von perilobulären und panlobulären Schädigungen abgrenzen. Exemplarisch zeigt (Abb. 3) eine Milchglasstrübung mit panlobulärem Verteilungsmuster, wie sie bei einer Virus Pneumonie (im gezeigten Fall durch SARS-CoV2

hervorgerufen), Bronchiopneumonie, Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie, Mycoplasma-pneumoniae-Pneumonie, Lungenödem, exogen-allergischer Alveolitis, Alveolarproteinose oder bei lipidischer Pneumonie vorkommen kann (Webb 2006). Die auslösenden ethologischen Stimuli für die Entwicklung einer Milchglastrübung umfassen ein großes Spektrum an Pathogenen und pathophysiologischen Prozessen. Darüber hinaus kann der Bildmusterentstehung der Milchglastrübung im cHRCT eine Vielzahl an mikrostrukturellen Schädigungen des Lungenparenchyms zugrunde liegen (Abb. 4). Das örtliche Auflösungsvermögen der cHRCT ist aktuell nicht im Stande diese mikrostrukturellen Schädigungsmuster eindeutig zu differenzieren.

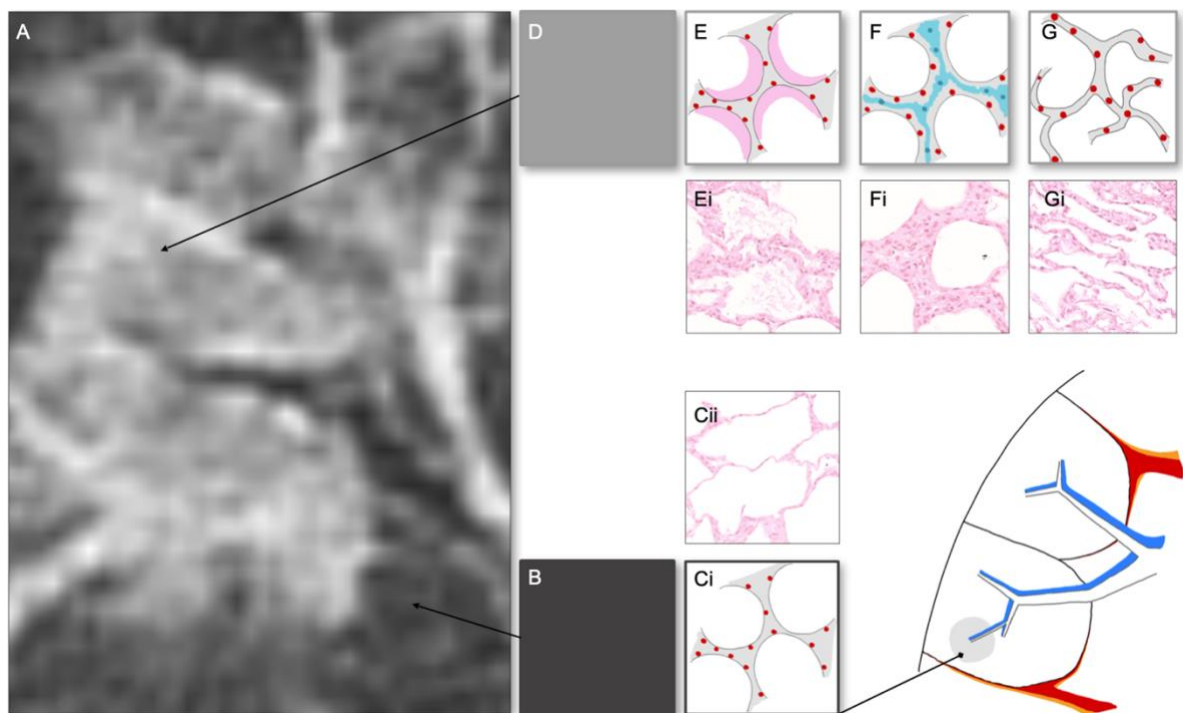


Abbildung 4: Mikrostrukturschaden Milchglas. Illustration der Limitationen im örtlichen Auflösungsvermögen der cHRCT. Am Beispiel der Milchglastrübung im Rahmen einer COVID-19 Pneumonie (A) sind zwei Bildpixel illustriert. (B) illustriert einen Pixel mit einem Grauwert typisch für normales Lungenparenchym. Dem Grauwert dieses Pixel liegt die Summation der Dichte von physiologischen Alveolen mit Ihrem Gasanteil zugrunde (Ci/Cii). Die mikrostrukturelle Schädigung des alveolären Lungenparenchyms, die zur Dichtenhebung auf Milchglasniveau (D) führt, kann zahlreiche Ursachen haben: Unter anderem eine partielle Verlegung des alveolären Gasraums (E/Ei), eine Verdickung des alveolären Interstitiums (F/Fi) oder ein partieller Kollaps der Alveolen (G/Gi).

Durch den Einsatz hochauflösender röntgenbasierter Lungenbildgebung kann sich den Schädigungsmustern auf Mikrostrukturebene genährt werden, um so genauere Aussagen über zugrundeliegende Pathomechanismen zu machen. Aktuell konnten zum Beispiel Iwasawa et al. (2020) unter Einsatz eines ultrahochauflösenden klinischen Computertomographen (cU-HRCT) mit einer Pixelgröße von 250 μm *in vivo* zeigen, dass lokaler Alveolenkollaps auf Ebene

des sPL mit Überblähung angrenzender sPL im Rahmen der COVID-19 Pneumonie auftritt. Mai et al. (2017) nutzten hochauflösende Mikro-Computertomographie (μ CT) in Korrelation zur cHRCT in *ex vivo* Untersuchung von Lungengewebe, um den räumlich-zeitlichen Progress der idiopathische pulmonale Fibrose aufzuzeigen.

1.2 Röntgenstrahlen-basierte tomographische Bildgebungstechniken

Die klinische Computertomographie nahm in den 1970er Jahren Einzug in die Humanmedizin. Sie basiert Grundsätzlich auf dem Prinzip der Absorption. Röntgenstrahlen (elektromagnetische Wellen) interagieren mit einem Medium auf das sie treffen, beziehungsweise welches sie durchdringen. Dabei hängt die Wahrscheinlichkeit der Energieaufnahme des Mediums von dessen Dicke (d) und dessen molekularer Beschaffenheit ab (Schlemmer 2021). Letztere bestimmt sich für die Absorption aus der Anzahl an Elektronen pro Kubikmillimeter und dem Wirkungsquerschnitt (σ), das Produkt aus beiden entspricht dem linearen Schwächungskoeffizienten (μ). Damit ergibt sich die Intensität der geschwächten Strahlung nach dem Lambert-Beer'schen Gesetz:

$$I(d) = I_0 e^{-\mu d} \quad (1)$$

Die Computertomographie erzeugt Schnittbilder durch Berechnungen aus zahlreichen Projektionsbildern, die in konstanten Winkelabständen um das Objekt aufgenommen werden. Da die Intensität der Strahlung mit dem Quadrat des Abstandes abnimmt, wird in klassischen Systemen der Detektor so dicht wie technisch möglich hinter dem Patienten platziert um ein möglichst hohes Signal-zu-Rausch-Verhältnis zu erzielen. In der konventionellen Computertomographie wird also der Proben-zu-Detektor-Abstand relativ geringgehalten, deshalb werden die Systeme kompakt konstruiert, mit einer um den Patienten oder die Probe rotierenden Kombination aus Quelle und Detektor (Abb. 5).

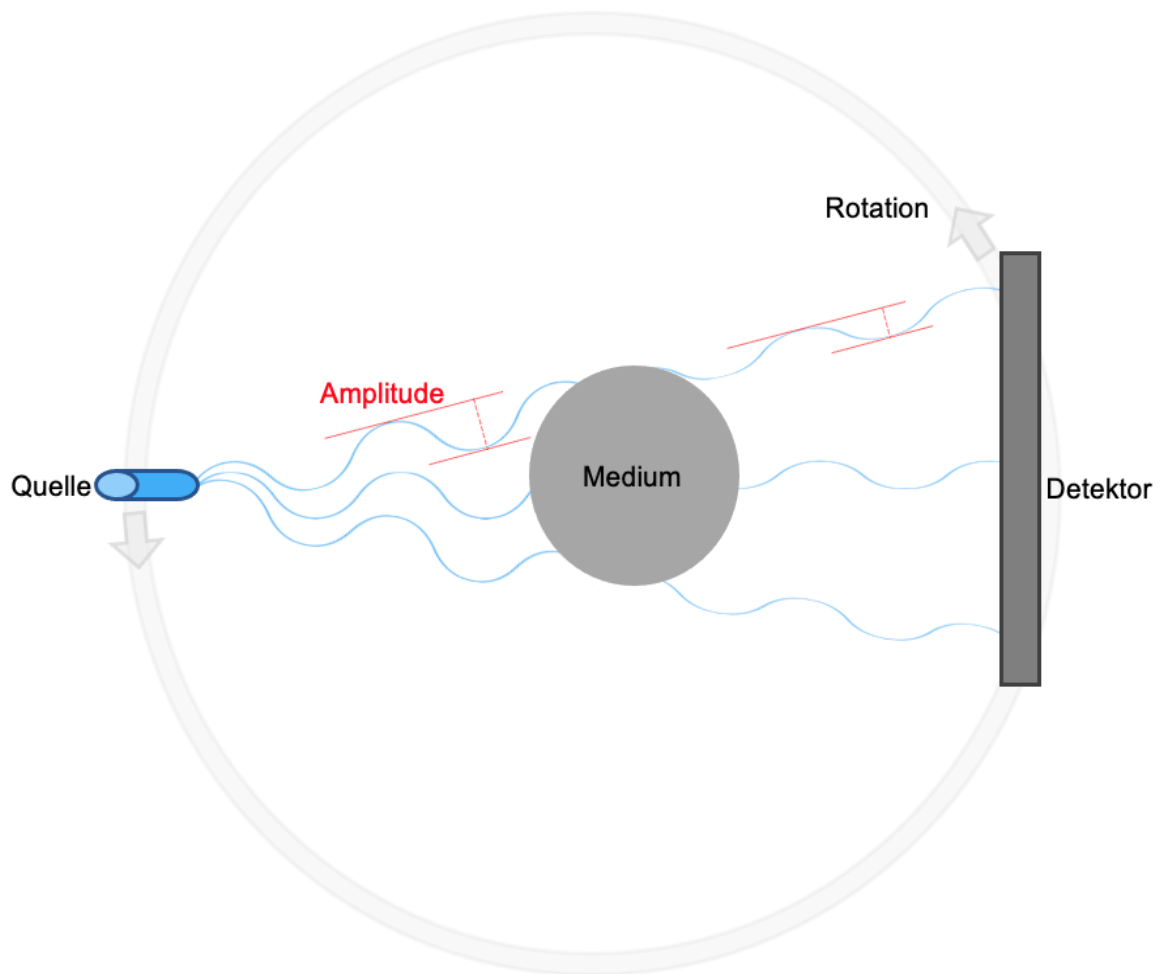


Abbildung 5: Schema klinische Computertomographie. Die Intensitätsabschwächung der Röntgenstrahlenenergie (Reduktion der Amplitude) durch das Medium wird in der kHRCT direkt vom Detektor gemessen. Die Strahlengeometrie ist kegelförmig, die Einheit aus Quelle und Detektor kann um das Medium (Patient/Probe) rotiert werden.

Neben der Absorption kommt es zu weiteren Interaktionen zwischen Röntgenstrahlen und Medium. Die Phasenverschiebung ist eine Interaktion, die auf dem Prinzip der Brechung basiert und den Versatz der Amplitude beschreibt, der an der Grenzfläche eines Mediums entsteht, wenn die Brechungsindices der aneinandergrenzenden Medien sich unterscheiden (Abb. 6). Die Struktur der Lunge, bestehend aus Grenzflächen zwischen Millionen von Alveolen, konstruiert aus wasserhaltigem Gewebe und dem im Alveoleninneren enthaltenen Gas, eignet sich daher besonders für Bildgebungsverfahren, die sich diesem Prinzip bedienen (Kitchen et al. 2017). Allerdings gibt es einige Bedingungen an die Eigenschaften der Röntgenstrahlung und der geometrischen Beziehung von Strahlenquelle, Medium und Detektor. Die Phasenverschiebung von Röntgenstrahlen kann im Gegensatz zu ihrer Intensität, welche durch Absorption reduziert wird, nicht direkt von einem Detektor gemessen werden. Vielmehr muss die Phasenverschiebung in Variationen der Intensität transformiert werden. Es wurden

zahlreiche verschiedene röntgenbasierte phasensensitive Techniken entwickelt, alle diese Techniken erfassen Interferenzmuster zwischen gebrochenen und nicht-gebrochenen Strahlen um die Phaseninformation mess- bzw. sichtbar zu machen (Bravin et al. 2013; Momose 2020).

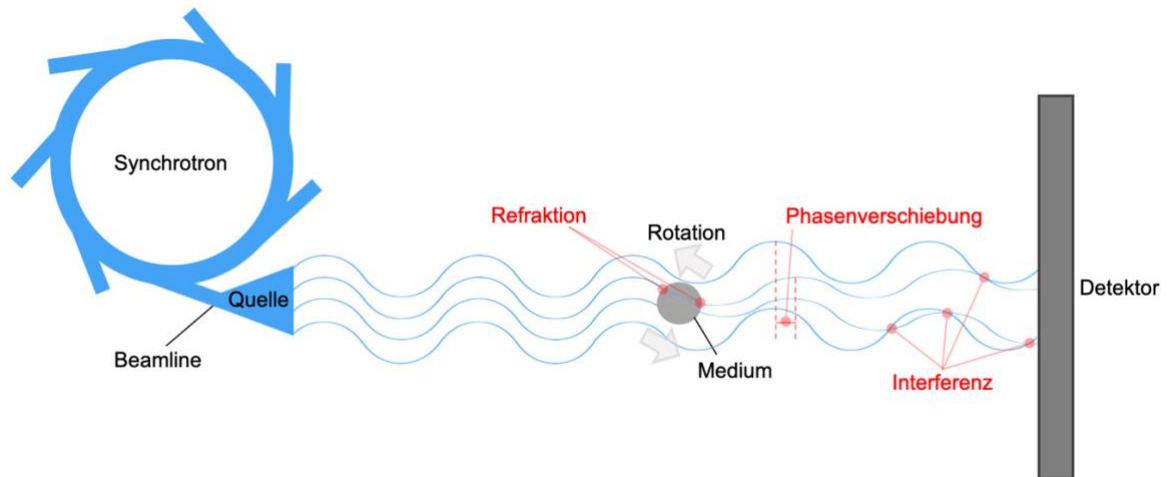


Abbildung 6: Schema Synchrotronstrahlen-basierte Computertomographie. Von der hohen Ausgangsenergie des im polygonalen Speicherring des Synchrotrons gesicherten Ausgangsstrahls wird ein kohärenter monochromatischer Röntgenstrahl erzeugt. Die an der Grenzfläche des Mediums durch Refraktion entstehende Phasenverschiebung erzeugt Interferenzen, die vom Detektor erfasst werden (Fresnel Diffraktion). Die stationäre Geometrie von Quelle und Detektor erfordern eine Rotation des Mediums.

Die in dieser Arbeit angewandte phasensensitive Technik basiert auf dem Prinzip der freien Propagation der elektromagnetischen Wellen. Da die Phasenverschiebung eine Konsequenz der bei der Beugung der Strahlung auftretenden minimalen Richtungsänderung eines Anteils der Wellen ist, nimmt diese in größerer Entfernung zur Probe zu und führt dann zur Entstehung von Interferenzmustern auf dem Detektor. Um diese Interferenzen detektieren zu können müssen sie im Vergleich zum ebenfalls detektierten Absorptionskontrast zu einer hinreichenden Modulation der Intensität führen, was im Allgemeinen den Einsatz von kleinen Detektorelementen bedingt (Brombal 2020).

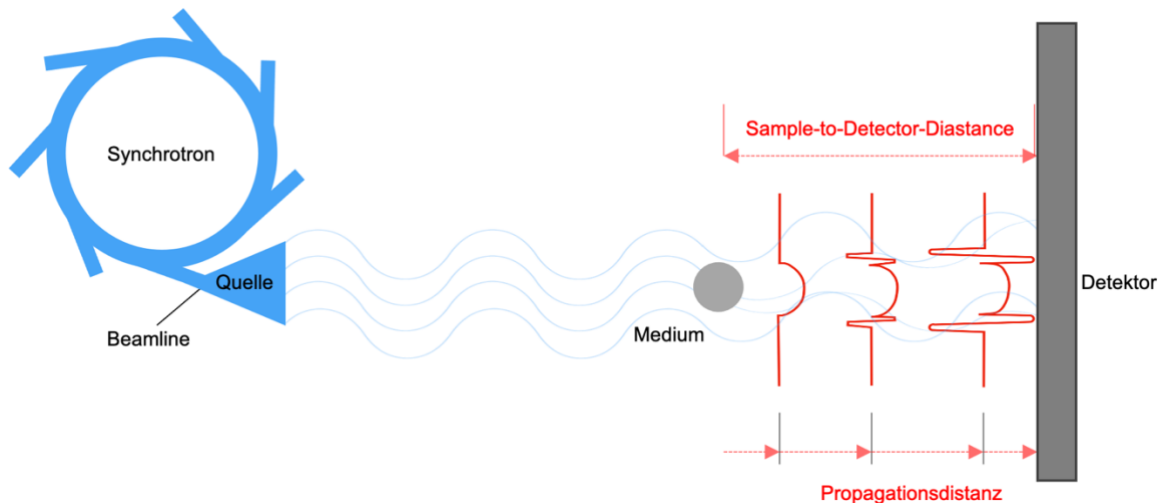


Abbildung 7: Prinzip der freien Propagation der Phasenverschiebung. Die Erhöhung des Proben-zu-Detektor-Abstandes wird genutzt, um das Interferenzsignal der Phasenverschiebung über die Propagationsdistanz zu verstärken.

Zusätzlich muss das Interferenzmuster zumindest über die Aufnahmezeit des Bildes hinreichend stabil sein, d.h. es muss eine stabile Phasenbeziehung zwischen den beteiligten Wellen geben. Dieses Kriterium wird in der Physik Kohärenz genannt und setzt sich aus zwei Aspekten zusammen: Die räumliche Kohärenz, die besagt, dass es eine stabile Phasenbeziehung zwischen den zwei Ausgangspunkten zweier Wellen geben muss, die letztendlich auf dem Detektor interagieren und die zeitliche Kohärenz, die aussagt, dass diese Beziehung auch über eine gewisse Zeit andauern muss. Diese beiden Eigenschaften sind bei der Erzeugung der Röntgenstrahlung mittels einer konventionellen Röntgenröhre nur bedingt gegeben, was dazu führt, dass keine Interferenzeffekte im klinischen CT beobachtet werden können.

Im Gegensatz zur Strahlung einer konventionellen Röntgenröhre, die mittels eines Synchrotrons erzeugt wird, verfügt die Röntgenstrahlung, die mittels eines Synchrotrons erzeugt wird, meist über die o.g. Eigenschaften. Phasenkontrast, ein Effekt, den man bis dato hauptsächlich aus der Laseroptik kannte, konnte dann auch für Röntgenstrahlen nachgewiesen werden (Snigirev et al. 1995). Man kann sich in Analogie das Synchrotron als Laser und die klassische Röntgenröhre als Glühlampe vorstellen. Synchrotrons sind sehr große und aktuell in ihrer Anzahl limitierte Forschungseinrichtungen, bei denen Elektronen auf nahezu Lichtgeschwindigkeit beschleunigt und dann in einem polygonalen Speicherring eingespeichert werden. Um die Elektronen derart abzulenken, dass sich die Bahn zu einem Kreis schließt, werden Ablenkungsmagneten eingesetzt. Als „Nebeneffekt“ der Ablenkung entsteht Strahlung, die sich geradlinig ausbreitet und dann an tangential zum Ring angeordneten Messeinheiten, den sogenannten sog. „Beam Lines“, für ein breites Spektrum an Forschungsbereichen eingesetzt wird; Ein Zweck ist die Bildgebung. Die SYRMEP

(SYnchrotron Radiation for MEDical Physics) Beamline des ELETTRA Sincrotrone Trieste in Basovizza, Italien ist u.a. für die phasensensitive Bildgebung in freier Propagation ausgelegt, die je nach untersuchter Strukturgröße recht weite Proben-zu-Detektor-Abstände voraussetzt (Abb. 7).

Die propagationsbasierte Phasenkontrastbildung eignet sich nicht nur aufgrund der grenzflächenreichen Mikrostruktur der Lunge für die pulmonale Bildgebung, die Technik zeichnet sich darüber hinaus durch eine besonders hohe Sensitivität für Weichgewebe aus, was auch für das pulmonale Parenchym gilt. Der oben bereits im Zusammenhang mit der Absorption beschriebene Wirkungsquerschnitt (σ_a) lässt sich auch für die Phasenverschiebung beschreiben (σ_p). Für Materie geringer Dichte und geringer Kernladungszahlen (wie bei biologisches Weichgewebe) ist σ_p etwa 1000-mal so groß wie σ_a . Hieraus resultiert die deutlich höhere Sensitivität propagationsbasierter Phasenkontrastbildung für biologisches Weichgewebe (Lewis 2004).

Zudem zeichnet sich die propagationsbasierte Phasenkontrastbildung durch eine dem klassischen Röntgen- und auch den meisten anderen phasensensitiven Röntgentechniken überlegene Dosiseffizienz aus. Der Kontrast der Projektionsbilder in der klassischen Röntgenbildung beruht überwiegend auf gewebe-/materialspezifischen Unterschieden in der Absorption der Röntgenstrahlung und bedingt daher den Energieübertrag der Strahlung auf das zu untersuchende Objekt oder Gewebe. Die Arbeit die von dieser aufgenommenen Energie im Gewebe durchgeführt wird, und zu den bekannten schädigenden Effekten der Röntgenstrahlung führt, wird als Strahlendosis bezeichnet. Werden für die Bildgebung hohe Photonenenergien genutzt, die das Gewebe hauptsächlich durchdringen und nur wenig vom Gewebe absorbiert werden, sinkt der Absorptionskontrast. Phasenkontrast hingegen nimmt weniger stark mit der Erhöhung der Photonenenergie ab und verhält sich unabhängig von der Absorption. Beide Effekte – Absorption und Phasenkontrast – lassen sich durch Einführung des komplexen Brechungsindex modellieren.

$$\begin{aligned}\tilde{n} &= 1 - \delta + i\beta \\ \beta &\propto k^4, \delta \propto k^2\end{aligned}\tag{2}$$

Der Imaginärteil β des Brechungsindex beschreibt den Absorptionsindex oder den Extinktionskoeffizienten, δ die Verminderung des Realteils des Brechungsindex und k die Länge des Wellenvektors. Höhere Energien entsprechen einem längeren Wellenvektor. Aufgrund der Abhängigkeit der linearen Absorption von der Strahlungsenergie wächst der Vorteil des Phasenkontrasts gegenüber dem herkömmlichen Absorptionskontrast mit zunehmender Energie (Kitchen et al. 2017). Potentiell kann demnach in der Phasenkontrastbildgebung die absorbierte Gewebedosis durch Nutzung höherer Energien minimiert werden ohne den gleichen massiven Verlust der Bildqualität in Kauf zu nehmen, was erklärt warum große Anstrengungen unternommen werden dieses Prinzip in eine klinische Nutzung zu überführen (Wagner et al. 2018).

Die Röntgenabsorption eines Materials sinkt mit Erhöhung der Photonenenergie in spezifischer nicht-linearer Weise. Allerdings, erlauben klassische Detektoren nur die Messung der Abschwächung der Intensität ohne Zuordnung zur Photonenenergie. Trotz allem wurde diese Nichtlinearität der Absorption bereits mittels der Dual-Energy-CT genutzt um spezifischere Aufnahmen zu erzielen. Eine weitere Variante ist die k-Kantenbildgebung bei der zwei Aufnahmen mit monochromatischen (also auf einen sehr engen Wellenlängenbereich gefilterte) Röntgenstrahlen mit einer Energie kurz ober und kurz unterhalb der k-Kante eines bestimmten Materials voneinander subtrahiert werden. Da die k-Kante Materialspezifisch ist, ist dieses Vorgehen extrem sensitiv für ein bestimmtes Element. Allerdings ist dieses Verfahren an einem Synchrotron deutlich effektiver durchführbar, da die Filterung der Strahlung deren Intensität dramatisch senkt und somit besser durchführbar ist, wenn eine hohe Brillanz der Strahlung gegeben ist.

In der klinischen pulmonalen Radiologie findet computertomographische k-Kanten-Bildgebung vor allem Anwendung in der Darstellung von Perfusion und Ventilation (Kang et al. 2010). Röntgenstrahlen werden in einem Medium nicht linear absorbiert. Die k-Kanten Subtraktions-Bildgebung (KES) basiert auf einem vom Phasenkontrast unabhängigen plötzlichen Anstieg der Röntgenabsorption einer Materie, die dann auftritt, wenn die Energie der Röntgenstrahlen knapp oberhalb der Bindungsenergie der innersten Elektronenhülle (k-Hülle) der Atome liegt, die mit den Röntgenphotonen wechselwirken. Für Jod liegt diese materialspezifische Bindungsenergie zur Absorption für Röntgenstrahlen bei 33,17 keV. Das Prinzip, zwei Bildakquisitionen durchzuführen, eine mit Energie knapp unterhalb und eine knapp oberhalb der k-Kante von Jod, wurde bereits zwei Dekaden vor der Entwicklung der CT in der Projektionsradiographie an jodhaltigem Kontrastmittel erstbeschrieben (Jacobson 1953).

Kurz nach der Erfindung der CT wurde auch die K-Kanten Bildgebung tomographisch angewendet (Alvarez und Macovski 1976), klinisch spielt sie mittlerweile eine wichtige Rolle bei zahlreichen diagnostischen Fragestellungen (McCollough et al. 2015). Eine nicht-tomographische Synchrotronstrahlen-basierte bronchiographische Anwendung der KES erfolgte bereits am Menschen (Giacomini et al. 1998) und eine tomographische Anwendung zur simultanen Darstellung von Ventilation (Xenon k-Kante) und pulmonalem Blutvolumen (Jod k-Kante) konnte am Kleintiermodell gezeigt werden (Suhonen et al. 2008). In dieser Arbeit wird tomographische Synchrotronstrahlen-basierte KES der pulmonalen Gefäße erprobt. Das Prinzip ließe sich auf eine in vivo Applikation jodhaltigen Kontrastmittels übertragen und dann potentiell z.B. zur Erfassung mikrovaskulärer Veränderungen der Lunge nutzen.

2 Material und Methoden

2.1 artiCHEST[®] - Brustphantom in menschlichem Maßstab

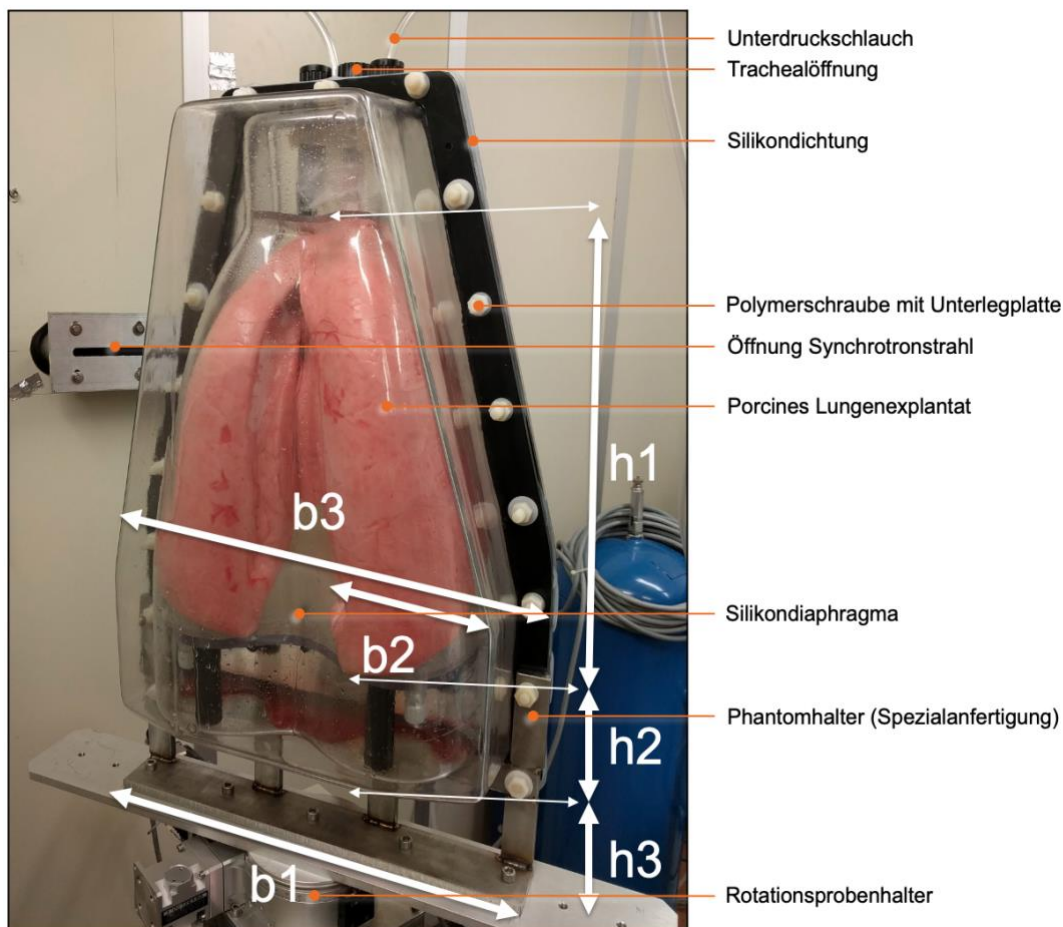


Abbildung 8: Lungenphantom. Vertikale Installation des artiCHEST[®]-Lungenphantoms auf dem Rotationsprobenhalter im Strahlraum der SYRMEP Beamline. Die gleichmäßige Aufblähung der Lunge wird passiv über das Anlegen eines subatmosphärischen Drucks im artifiziellen Pleuralraum über die Unterdruckschläuche realisiert. Voraussetzungen sind eine dichte Verschraubung des Ko-Polymerhalters mittels Vaseline-präparierter Silikondichtung sowie eine vollständige Abdichtung der porcinen Trachea um das Trachealöffnungsrohr, letztere wird mittels handelsüblicher Kabelbinder umgesetzt. Da es sich um die erste Versuchsreihe unter vertikaler Ausrichtung des artiCHEST[®]-Lungenphantoms handelt, wurde der Edelstahlphantomhalter als solides Verbindungsteil zwischen Rotationsprobenhalter des Synchrotrons und Phantom eigens angefertigt.

Ein im Handel erhältliches Thoraxphantom für die bildgebende Untersuchung von Schweineherz- und Lungenexplantaten (artiCHEST[®], vormals PROdesign GmbH, Heiligkreuzsteinach, Deutschland, heute MiMEDA GmbH, Schönau, Deutschland) wurde für alle Experimente verwendet (Abb. 8; Tabelle 1). Das System besteht aus einem Ko-Polymerbehälter zur Simulation einer Brust in menschlichem Maßstab, in der sich ein frisches

und ventiliertes Lungen-Herzexplantat vom Schwein befindet. Es ist ebenfalls möglich nur ein Lungenexplantat ohne Herz zu verwenden. An den artifiziellen Pleuralraum wird mittels Kompressors ein kontinuierlicher Druck von -2 bis -3 kPa angelegt (Biederer und Heller 2003). Die freie Bewegung der Lunge im artifiziellen Pleuralraum wird durch Präparation der parietalen Seiten des Phantoms mittels 15-20 ml veterinärmedizinischen medizinischen Gleitgels (PZN: 00911227, Pharmamedico GmbH, Twistringen, Deutschland) gewährleistet. Der so vorbereitete artifizielle Pleuraraum simuliert durch eine passive Ventilation des frischen Lungenpräparats nahezu physiologische Bedingungen auf menschlichem Maßstab.

Tabelle 1 Maße Phantom

Bezeichnung	Beschreibung	Maß (cm)
b1	Basis	43,3 (~ 44)
b2	Max. seitliche Ausdehnung der Lunge	~ 13
b3	Max. seitliche Ausdehnung des Phantoms	~ 18
h1	Max. Höhe der Lunge	~ 33
h2	Distanz zwischen Lunge und Basis	10-15 (abhängig vom Blähungsgrad der Lunge)
h3	Distanz zwischen Phantombasis und Rotationsprobenhalter	10 (ohne Schlauch für dynamische Ventilation); ~ 18 (mit Schlauch für dynamische Ventilation)

2.2 Porzine Herz-Lungenblöcke

Frisch Präparierte Lungen-Herzexplantate von insgesamt 16 ausgewachsenen Schweinen wurden analysiert. Für den spezifischen Zweck dieser Studie wurde kein Tier geopfert, da der thorakale viszerale Organblock als tierisches Nebenprodukt bei der kommerziellen Fleischverwertung anfällt. Die Präparationen erfolgten unter regulären tierärztlichen Kontrollen eines zugelassenen Fleischverwertungsbetriebs und wurden mit den gleichen Hygienemaßnahmen wie für frisches Fleisch behandelt. Nach Art. 23 Verordnung (EG) 1069/2009 erfolgte beim zuständigen Ordnungsamt für Veterinärwesen die Registrierung für die Lagerung, Handhabung, den Transport und die Entsorgung von tierischen Nebenprodukten zu Forschungszwecken in Kategorie 3 am 14.02.2018 unter der Registrierungsnummer DE08221103321. Die Studie erfüllt somit das 3R Prinzip, welches weiterhin die Grundlage für Tierschutzpolitik und Praxis moderner Forschungsansätze bildet (Russell und Burch 1959):

Durch den Einsatz des Phantoms wurden Versuche am lebenden Tier vollständig vermeiden (Replacement), die Zahl der Präparate konnte durch lange Beständigkeit im Phantom reduziert werden (Reduction). Kein Leid oder Stress wurde einem Tier für den spezifischen Zweck dieser Studie zugefügt, da regulär anfallende tierische Nebenprodukte verwendet wurden (Refinement).

Bei der Organblockpräparation wurde sorgfältig darauf geachtet, dass die viszerale Pleura und der Tracheobronchialtrakt intakt blieben, um ein Kollabieren der Lunge im Phantom zu verhindern. Im Rahmen der Organblockentnahme bei der Fleischverwertung kommt es jedoch unweigerlich zu kleineren Defekten der viszeralen Pleura (Abb. 2-2 B). Entsprechende

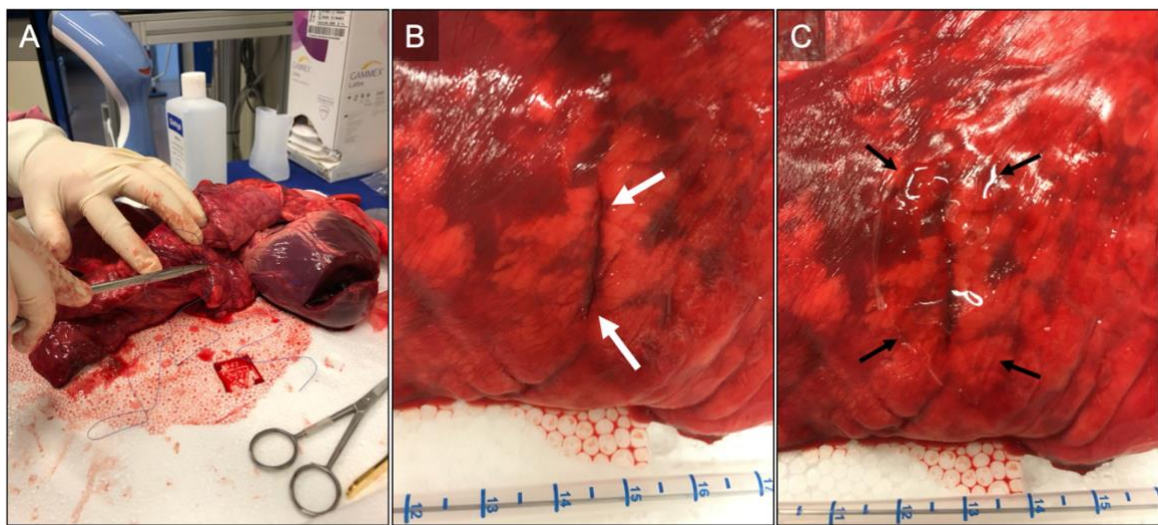


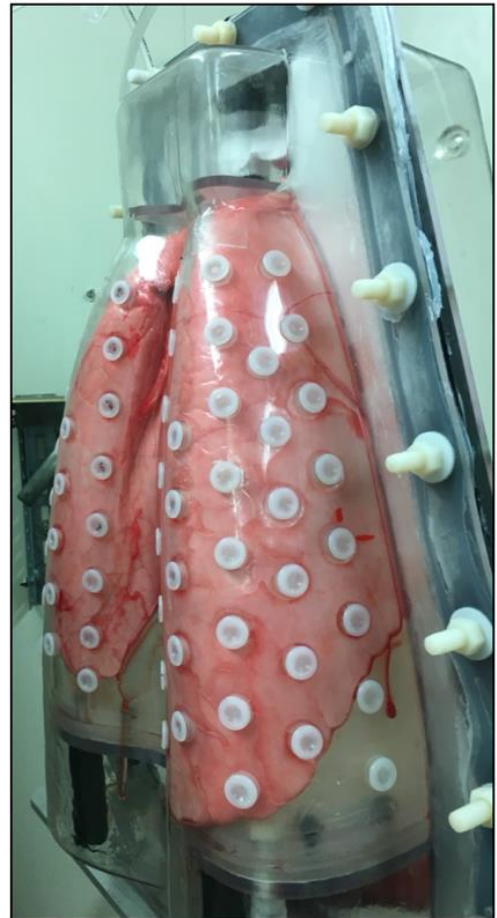
Abbildung 8: Organpräparation. Oberflächliche pleurale Defekte wurden mittels 3-0 Monofilament mit FS-1 Nadel mit Einzelstichnähten verschlossen (A) und anschließend mittels Pektin-basiertem Biomaterial versiegelt (B-C).

oberflächliche Defekte wurden mittels 3-0 Monofilament mit FS-1 Nadel (Ethicon, Somerville, USA) unter Anwendung einer Einzelstichnaht verschlossen. Um einen dauerhaften gasdichten Verschluss zu gewährleisten, wurde die pleurale Oberfläche zusätzlich mittels eines eigens entwickelten mesothelialen Versiegelungsmaterials auf Pektinbasis behandelt (Abb. 8 C) (Servais et al. 2018; Servais et al. 2019).

2.3 Induktion artifiziieller Lungenpathologien

Abbildung 9: Phantomdeckplatte mit Injektionsports. 35 Silikonports pro Lungenflügel erlauben die Injektion von kontrastmittelangereicherter Agarose in konstant aufgeblähtem Zustand der porzinen Lunge.

Artifiziielle Lungenrundherde wurden durch Injektion von 3% Agarosegel (Agarose I [Molecular Biology Grade] Fisher Scientific, Waltham, USA) in das Lungenparenchym induziert. Agarosegel wurde präpariert mit 0,5% oder 1,0% eines klinischen CT-Kontrastmittels mit einem Jodgehalt von 300 mg/ml¹ enthielt (Accupaque 300, GE Healthcare, Little Chalfont, UK). Die Agarosemischung wurde in einem Wasserbad auf 40 °C erwärmt und zügig unter Verwendung einer 1 ml-Spritze und einer 28 G-Kanüle über die Silikonports des Phantoms in die aufgeblähte Lunge injiziert (Abb. 9). Durch Variation der Eindringtiefe und Injektionsmenge wurden artifiziielle Lungenrundherde mit einem Volumen von 0,025 ml bis 0,2 ml in variablen Tiefen von 1–4 cm in das aufgeblasene Lungenparenchym eingebracht. Die Nadeln wurden nach einer Verzögerung von 30s entfernt, um das Aushärten der Agarosemischung bei Raumtemperatur zu ermöglichen. Durch



Variation des Injektionsdruckes konnten solide und semisolide artifiziielle Lungenrundherde erzeugt werden. Durch Injektion der Agarose in Bronchien und Bronchiolen konnte zudem bronchiale Mukusobstruktion und zentrilobuläres Tree-in-bud Muster erzeugt werden.

2.4 Versuchsaufbau Synchrotron-CT

Die Synchrotronstrahlen-basierte Bildgebung erfolgte in dem bleigeschützten Strahlraum der SYRMEP Beamline des Synchrotron ELETTA Sincrotrone Trieste (Basovizza, Italien) in zwei Versuchsreihen, wobei der prinzipielle Versuchsaufbau beibehalten wurde (Abb. 10). Veränderungen in der zweiten Versuchsreihe wurden am Probenhalter, am Aluminiumfilter sowie am Abstand zwischen Probe und Detektor [engl. sample-to-detector-distance] (SDD) vorgenommen. Des weiteren wurden während der zweiten Messreihe Versuche durchgeführt bei denen zusätzlich Thermolumineszenzdosimetern (TLDs) zur Erfassung der Strahlendosis in das Phantom eingebracht wurden.

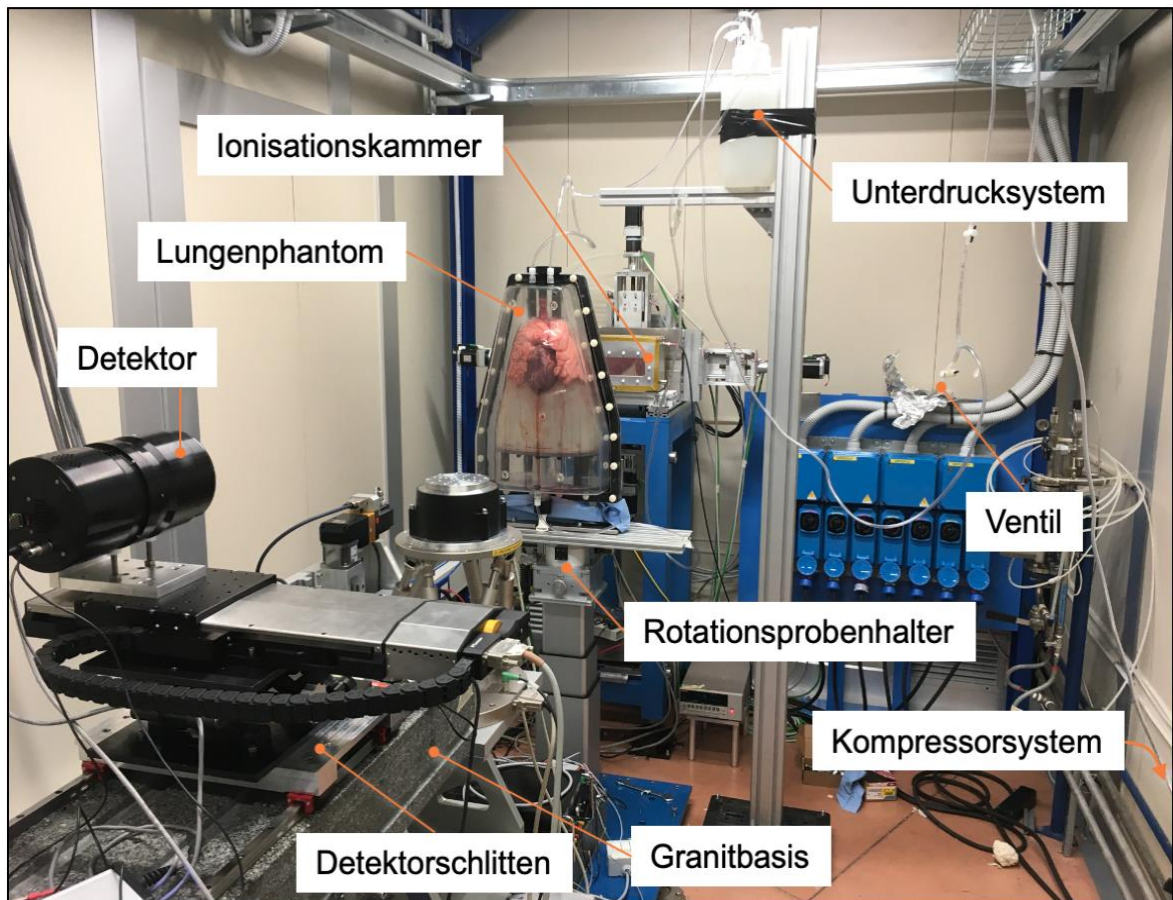


Abbildung 10: Versuchsaufbau Synchrotronstrahlen-basierte CT. Die Ionisationskammer ermöglicht eine Ermittlung der anfallenden Ausgangsstrahlendosis. Zwischen Ionisationskammer und der Öffnung des Synchrotronstrahls befinden sich (hier nicht sichtbare) adaptierbare Metallfilter zur Modulation des Strahls. Der Rotationsprobenhalter ermöglicht eine präzise Rotation und horizontale Positionierung des gesamten Phantoms, die Präzision der vertikalen Positionierungsfähigkeit wurde zur zweiten Versuchsreihe verbessert. Das Unterdruckschlauchsystem mit Auffangbehälter für Flüssigkeiten wurde über dem Phantom installiert um ein Hereinragen der Schläuche in den Strahlengang während der Rotation des Phantoms zu verhindern. Über das Unterdruckventil zwischen Auffangbehälter und Kompressorsystem kann der Blähungsgrad der Lunge adaptiert werden. Entlang der Achse des Strahlengangs kann der Abstand zwischen Probe und Detektor [engl. sample-to-detector-distance] (SDD) durch einen Versatz des Detektorschlittens auf der Granitbasis adaptiert werden, der Detektor wurde hier nur zu Illustrationszwecken abgebildet, der tatsächlich verwendete Detektor befand sich in 10,7 m vom Phantom entfernt in einem weiteren Raum.

Tabelle 2 Versuchsaufbau Synchrotronstrahlen-basierte CT

	Pilotexperiment	Folgeexperiment
Anzahl Lungen	6	10
Dosismessungstechnik	Ionisationskammer	Ionisationskammer, Thermolumineszenzdosimeter
SDD (m)	2,6	10,7
Energie (keV)	40	40 (33 / 33,5 für KES)
Aluminiumfilter (mm)	17,55	20,15
Strahlendimension (mm²)	158,0 x 3,5	158,0 x 3,5
Detektor	XCounter Flite FX2, Schwellenwert 19 keV (Direct Conversion, Danderyd, Sweden)	XCounter Flite FX2, Schwellenwert 19 keV (Direct Conversion, Danderyd, Sweden)
Rotation	lokal 180°	lokal 180°
Winkelprojektionen	8100	8100
Aufnahmezeit (min)	3	3
Ringentfernung	Rivers (Brun et al. 2013)	keine
Phasenabruf	<i>TIE_HOM</i> (Paganin et al. 2002) Verhältnis = 2152 (Berger 1992, Henke et al. 1993)	<i>TIE_HOM</i> (Paganin et al. 2002) Verhältnis = 2152 (Berger 1992, Henke et al. 1993)
Rekonstruktion	Gefilterte Rückprojektion	Gefilterte Rückprojektion

2.5 Versuchsaufbau klinische Dünnschicht-Computertomographie

Die klinische CT Bildgebung erfolgte im Institut für Radiologie, des Cattinara Krankenhauses (Ospedale di Cattinara), Universität Triest, Italien. Eine mobile Vakuumpumpe (ACCUVAC Lite, WEINMANN Emergency Medical Technology GmbH & Co. KG, Hamburg, Deutschland) wurde genutzt um die Lunge im Phantom während des Transports vom Teilchenbeschleuniger bis zum Krankenhaus in konstanter Inflation zu halten. Die Untersuchung erfolgte mittels eines aktuellen Philips iCT 256 (Philips GmbH, Hamburg, Germany) unter Verwendung verschiedener klinisch üblicher CT-Akquisitionsprotokolle. Aufgrund der Röntgenquellen-Detektor Geometrie musste das Phantom im klinischen CT in horizontaler Ausrichtung untersucht werden (Abb. 11), wohingegen im Teilchenbeschleuniger nur die Untersuchung in vertikaler Ausrichtung möglich ist (Abb. 8).

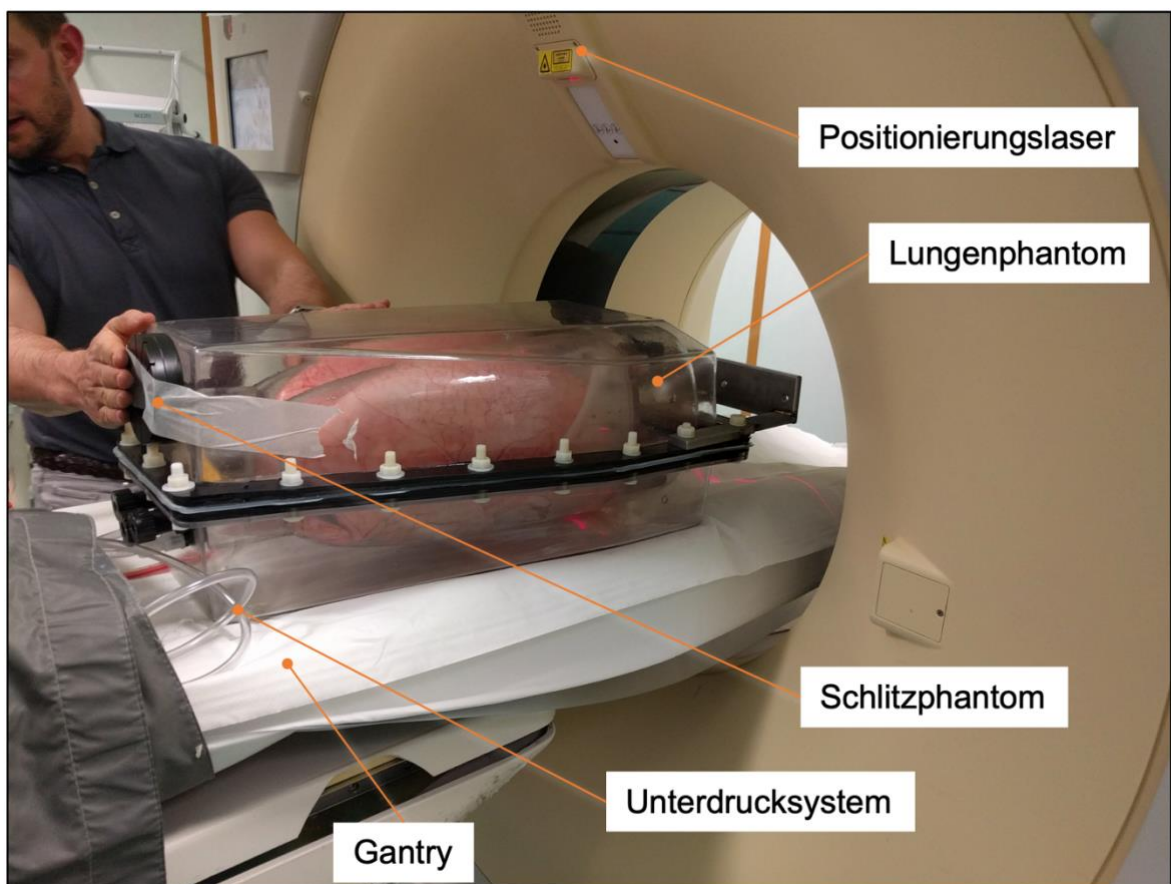


Abbildung 11: klinische Dünnschicht-Computertomographie. Für die klinische CT Akquisition wurde das Phantom nach den Positionierungslasern des Philips iCT 256 ausgerichtet. Die Akquisition erfolgte nach klinischen Standardprotokollen nach den anatomisch korrekten Einstellungen Beine voran und Bauchlage („feet-first/prone“).

2.6 SRCT k-Kanten-Subtraktions-Bildgebung der Lunge

Es erfolgten tomographische Akquisitionen bei 33,0 und 33,5 keV. Zudem erfolgte die Untersuchung eines Phantoms ausgestattet mit 50 ml Polypropylen-Zentrifugenröhrchen ([Nunc™], Fisher Scientific, Waltham, USA) präpariert mit 3% Agarosegel (Agarose I [Molecular Biology Grade] Fisher Scientific, Waltham, USA) angereichert mit verschiedenen Konzentrationen (0 mg/ml, 1,5 mg/ml, 3,0 mg/ml, 4,5 mg/ml und 6 mg/ml) eines klinischen CT-Kontrastmittels mit einem Jodgehalt von 300 mg/ml⁻¹ (Accupaque 300, GE Healthcare, Little Chalfont, UK). Agaroselösung wurde in die pulmonalen Gefäße für Versuche zur K-Kanten-Bildgebung injiziert, hier erfolgte die Injektion am entlüfteten Organblock nach Katheterisierung der Pulmonalarterien über den rechten Herzventrikel mittels 5F Bernstein Katheter (Cordis Medical, Hialeha, USA).

2.7 Induktion artifizieller pathologischer Bildmuster

Durch initial besonders zügige bolusartige Injektion von 0,1 ml von 1,5% Agarosegel (Agarose I [Molecular Biology Grade] Fisher Scientific, Waltham, USA) präpariert mit 1,0% eines klinischen CT-Kontrastmittels mit einem Jodgehalt von 300 mg/ml⁻¹ enthielt (Accupaque 300, GE Healthcare, Little Chalfont, UK) mit einer Temperatur von ~40°C, gefolgt von einer langsameren Injektion weiterer 0,1 ml aus derselben Spritze, konnten subsolide artifizielle Lungenrundherde mit einem Milchglashalo erzeugt werden. Bei dieser Injektionstechnik erwiesen sich eine rasche Handhabung vom warmen Wasserbad zum Injektionsport unter Verwendung von 1ml Spritzen mit Luer-Lock Schraubverschluss, z.B. BD Plastipak Luer-Lock (Becton Dickinson, Franklin Lakes, USA) als unabdingbar, da die rasch steigende Viskosität der geringen Agarosemenge zum Lösen des Nadelaufsatzes bei Spritzen mit Steckverbindung führt. Darüber hinaus konnten durch gezielte Injektion von 1% Agarosegel (Agarose I [Molecular Biology Grade] Fisher Scientific, Waltham, USA) präpariert mit 1,0% eines klinischen CT-Kontrastmittels mit einem Jodgehalt von 300 mg/ml⁻¹ enthielt (Accupaque 300, GE Healthcare, Little Chalfont, UK) in periphere Bronchien und Bronchiolen artifizielle Muster von Bronchialverschleimung, sog. Mucus Plugging und Tree-in-Bud erzeugt werden. Auch für diese Technik war eine rasche Handhabung notwendig, da das Agarosegemisch nur in niedrigviskösem Zustand bis in die peripheren Bronchiolen vordringt. Der Verschluss von Defekten der Pleura und des Lungenparenchyms mittels chirurgischer Rückstichnaht nach Allgöwer-Donati unter Verwendung eines 3-0 Monofilament mit FS-1 Nadel (Ethicon, Somerville, USA), konnten artifizielle periphere Bildmuster erzeugt werden, die dem Eindruck einer fibrosierenden interstiziellen Lungenerkrankung mit Bronchiektasen ähneln.

2.8 Objektive Bildbewertung

Für die objektive Beurteilung der Bildqualität sind das Verhältnis zwischen dem Kontrast benachbarter Strukturen und dem Rauschpegel ein wichtiges Kriterium. Um die Qualität der erhaltenen Bilder quantitativ einzuschätzen, wurde das Kontrast-Rausch-Verhältnis (CNR) gemäß der Definition von van Engen et al. (2014) berechnet. Für zwei verschiedene Gewebearten (1, 2) gilt demnach:

$$\text{CNR} = \frac{|S_1 - S_2|}{\sqrt{0,5 (\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}} \quad (3)$$

Dabei ist (S) der durchschnittliche Grauwert in einem homogenen Bereich und (σ) repräsentiert als Standardabweichung in demselben Bereich den gemessenen Rauschpegel (Albers et al. 2018).

Der CNR Wert wird durch Änderungen des Rauschpegels beeinflusst, der wiederum z.B. durch die verwendeten Filter im Rekonstruktionsprozess künstlich reduziert werden kann. Dies würde allerdings zu einem verschwommenen Bild führen. Ein vom Eindruck verschwommenes Bild kann somit hohe CNR-Werte erreichen, ohne eine diagnostisch wertvolle Detailabgrenzbarkeit zu liefern. Deshalb ist stets simultan die Schärfe des Bildes zu bewerten. Ein hierfür geeigneter Parameter ist das Verhältnis von Kantenverstärkung zu Rauschen, das „edge enhancement to noise ratio“ (EE/N [4]), wie von Donnelly et al. (2003) beschrieben:

$$\frac{\text{EE}}{\text{N}} = \frac{(P - T)}{\sqrt{\sigma_1^2 + \sigma_2^2}} \quad (4)$$

wobei (P) und (T) die höchsten und niedrigsten Werte entlang eines Kantenprofils sind und (σ) die Standardabweichungen der Helligkeitswerte entlang des Profils in Regionen abseits der Kante für zwei benachbarten Gewebearten (1,2) sind (Abb. 2-6).

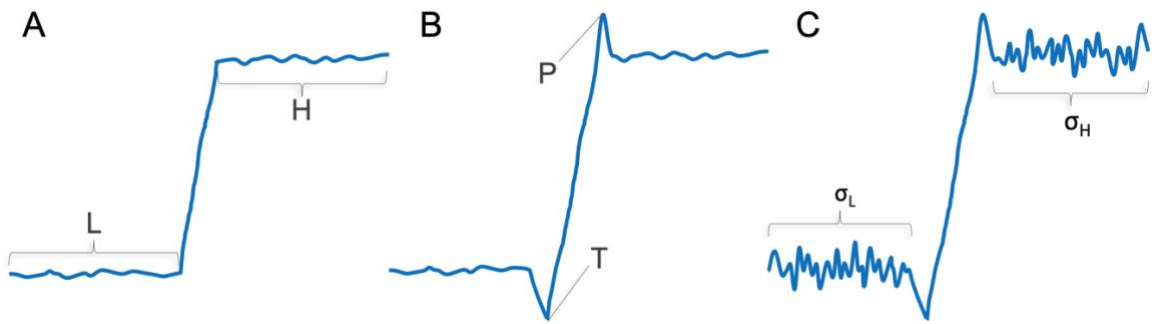


Abbildung 12: Definition des Edge-Enhancement to Noise Ratio nach Donnelly et al. A) Eine Intensitätskurve typisch für eine Gewebekante in der absorptiosbasierten CT, (L) repräsentiert den Durchschnitt der Intensitätswerte für ein Gewebe niedriger Dichte (z.B. Lungenparenchym), (H) repräsentiert den Durchschnittswert für ein Gewebe höherer Dichte (z.B. Bronchialwand). B) Phasenkontrast-basierte CT führt zu einer Kantenverstärkung am Übergang vom einem zum anderen Gewebe (Voraussetzung ist ein unterschiedlicher Brechungsindex), mit (T) für den niedrigsten Intensitätswert des Kantenprofils und (P) für den höchsten Intensitätswert. C) Zeigt dieselbe Phasenkontrast-typische Kurvenmorphologie aber mit einem erhöhten Bildrauschen wobei (σ) die Standardabweichung der Intensitätswerte für die betreffenden Gewebearten repräsentiert. Eine solche Erhöhung des Bildrauschens tritt z.B. bei Untersuchungen mit reduzierter Strahlendosis auf, in dieser Studie simuliert durch eine Reduktion der zur Bildrekonstruktion verwendeten Projektionen (s. hierzu Abb. 16 und Tabelle 3. Abbildung adaptiert und Definition nach Donnelly et al. (2003).

In der Phasenkontrast-basierten CT kann das Profil eines Gewebeüberganges aufgrund der starken Kantenverstärkung stark von einem typischen Treppenform abweichen (Abb. 13). Daher haben Dr. Jonas Albers und Dr. Christian Dullin ein Maß eingeführt, dass die Abweichung von einer Heaviside-Funktion (5) berechnet (Abb. 13). Es wird dafür eine gemessene Kante an der Position x_0 $e'(x, x_0)$ mit einer idealen Kante (6) in Form einer Heaviside-Funktion $H(x, x_0)$ vergleichen (7). Eine ideal geformte Kante sollte also einen DHI nahe 0 haben.

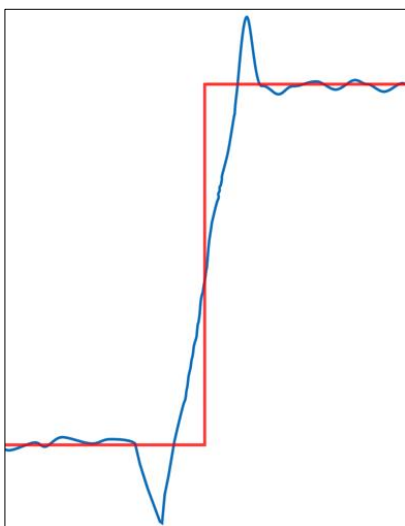


Abbildung 13 Heaviside-Funktion. Der „Deviation from Heaviside Function Index“ (DHI) ist ein Maß für die Abweichung des Profils einer gemessenen Kante (blaue Linie) von einer idealen Einheitssprungfunktion (rote Linie). Die Analyse setzt eine Skalierung der Grauwerte der jeweiligen Kantenprofile voraus. Mit freundlicher Genehmigung durch Dr. Jonas Albers, EMBL, Hamburg, Deutschland; Publikation in Vorbereitung.

$$\acute{e}(x) = \frac{e(x)-S_1}{S_2-S_1} \quad (5)$$

$$H(x, x_0) = \begin{cases} x \leq x_0 \\ x > x_0 \end{cases} \quad (6)$$

$$DHI(x_{0,l}) = \frac{1}{l} \sum_{-\frac{l}{2}}^{\frac{l}{2}} |H(x, x_0) - \acute{e}(x)| \quad (7)$$

Die Kantenprofile wurden entsprechend dem durchschnittlichen Grauwert der beiden benachbarten Gewebe (S_1, S_2) skaliert. Um die Auswirkungen des Rauschens zu verringern, wurden immer 20 Kantenprofile gemittelt. Der DHI wurde für eine Profillänge l symmetrisch um die Kante herum gemessen. Auf diese Weise wurden für jede Akquisition fünf Kanten analysiert. Der Einfachheit halber wird angenommen, dass $S_1 < S_2$ ist, andernfalls wurde die Richtung der Kante invertiert. Ein möglichst niedriger DHI Wert zeichnet daher eine „gute“ Kantenqualität aus.

Radial gemittelte Leistungsspektren stellen die Intensitätsleistungen bestimmter Frequenzen innerhalb eines Bildes dar. Dabei kann der Inhalt eines Bildes als eine Summierung von Wellen im Raum verstanden werden. Hierzu wird über die 2D-Fourier-Transformation die Intensitätswerte der entsprechenden Frequenzen berechnet. Das Leistungsspektrum ist der Absolutwert der 2D-Fourier-Transformation, normiert auf die Größe des analysierten Bildes (Ruzanski et al. 2010). Bilder mit schärferen Kanten enthalten demnach höhere Leistungen bei hohen Frequenzen. Zufälliges Rauschen kann als sehr hochfrequente Variation innerhalb des Bildes verstanden werden und wird ebenfalls abgebildet. Insgesamt sollten Bilder mit einer höheren Schärfe (d. h. steileren und schärferen Kanten) im Vergleich zu Bildern geringerer Qualität eine höhere Leistung im mittleren bis hohen Frequenzband aufweisen. Zudem ist eine geringere Leistung im sehr hohen Frequenzbereich vorteilhaft, da hier das Bildrauschen repräsentiert ist. Um die Daten unabhängig von der Orientierung der Kanten innerhalb der Bilder zu analysieren, werden radial gemittelte Leistungsspektren dargestellt (Albers et al. 2018).

2.9 Subjektive Bildbewertung

Drei klinische Radiologen einer deutschen Universitätsklinik (ein Arzt in Weiterbildung, ein Oberarzt und ein leitender Oberarzt/Sektionsleiter pulmonale Radiologie mit resp. 4, 8 und 12 Jahren Erfahrung in pulmonaler Radiologie zum Bewertungszeitpunkt) bekamen 120 paarige Schnittbilder an einer zertifizierten PACS Befundungsstation präsentiert. Bewertet wurden 60 SRCT Schnittbilder der Pilotexperimentgruppe (Tabelle 2) mit 60 korrelierenden cHRCT Schnittbildern derselben frischen porzinen Lunge. Die Reihenfolge der präsentierten Schnittbilder erfolgte zufällig. Die Radiologen waren für die Modalität der Schnittbilder verblindet. Um den subjektiven Bildvergleich zu verblinden, wurden die cHRCT Schnittbilder auf dasselbe lokale zirkuläre Bildfeld zugeschnitten, wie es in der SRCT entsteht. Zur Fokussierung des subjektiven Bildvergleiches wurden in allen Schnittbilder anatomische Strukturen von Interesse annotiert, die zu bewerten waren. Die Strukturen umfassten Bronchien, Bronchiolen, Arterien, Venen, die Pleura, interlobuläre Septen, intralobuläre Septen, Dystelektasen und artifizielle Lungenrundherde. Die Bewertung erfolgte auf einer Skala von 1 bis 5 (1 = schlechteste Bildqualität, 5 = beste Bildqualität). Zudem wurden das Bildrauschen, die Bildartefakte und die gesamte Bildqualität bewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Lokale Phasenkontrast-CT-Bildgebung auf humanem Maßstab

Erstmals wurde ein Versuchsaufbau entworfen, der lokale Synchrotronstrahlen-basierte CT-Bildgebung an frischen Lungen auf humaner Größenskala realisiert (Abb. 14 B).

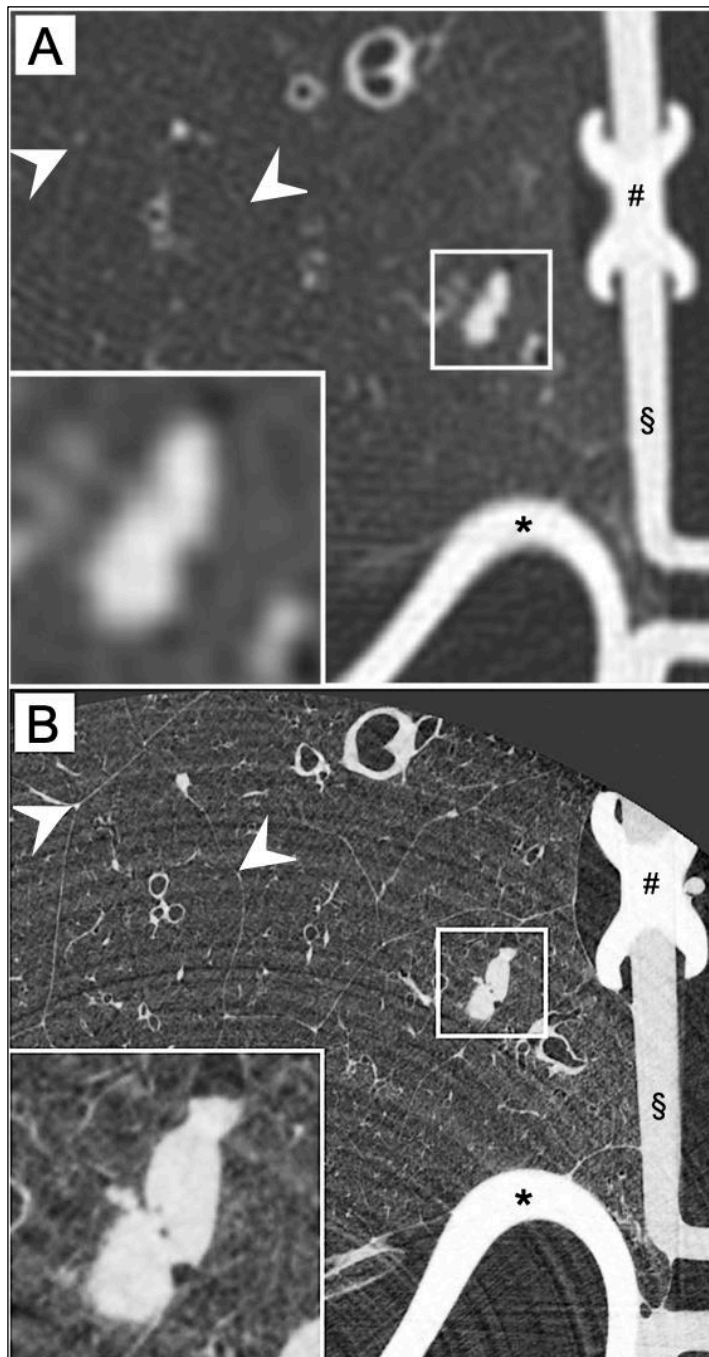


Abbildung 14: cHRCT und lokale SRCT im direkten Vergleich. (A) cHRCT im hochauflösenden Lungen-CT Protokoll (high-resolution chest exam) mit einer effektiven Pixelgröße von 455 µm. (B) SRCT derselben Lunge im Rahmen der ersten Versuchsreihe mit einer effektiven Pixelgröße von 89 µm. Beide CT Untersuchungen gingen mit einer Strahlendosis von 13 mGy einher. Die vergrößerten Einsätze zeigen einen durch Injektion von jodhaltiger Agarose induzierten artifiziellen Lungenrundherd. Die Pfeilspitzen indizieren interlobuläre Septen.

- # - Silikoninjektionsport
- § - Ko-Polymerdeckplatte
- * - Silikondiaphragma

Der experimentelle Vergleich erfolgte zum aktuellen Goldstandard in der klinischen Lungenbildgebung, der dünn-schichtigen hochauflösenden Mehrzeilen-Spiral-Computertomographie (Abb. 14 A), durch Untersuchung derselben porzinen Lunge im artiCHEST[®] Thoraxphantom in konstantem Inflationsgrad durch kontinuierliche Evakuierung

des artifiziellen Pleuralraumes während des Transports vom Synchrotron in ein Klinikum mit einer radiologischen Abteilung. Aufgrund der deutlich höheren Auflösung in den SRCT Aufnahmen ist die Differenzierbarkeit von Mikrostrukturen im Weichgewebekkontrast verbessert (Abb 14 B). Abb. 15 zeigt dies anhand zweier benachbarter artifizieller peripherer Lungenrundherde im rechten Unterlappen. Der Effekt der Phasenrückgewinnung wird anhand eines Linienprofils verdeutlicht (Abb. 15 B). Um noch geringere Strahlendosen zu simulieren wurden Rekonstruktionen mit 33% der aufgenommenen Projektionen durchgeführt. Auch in diesen Daten zeigt sich ein der Absorptionsmessung überlegener Bildkontrast. Die Volumenrekonstruktion der artifiziellen Lungenrundherde (Abb. 15 C) und der Vergleich zu korrelierender Histologie zeigen, dass feine Spiculae der Rundherde mit Argarosedepositionen in kleinsten Bronchiolen korrelieren (Abb. 15 D/E).

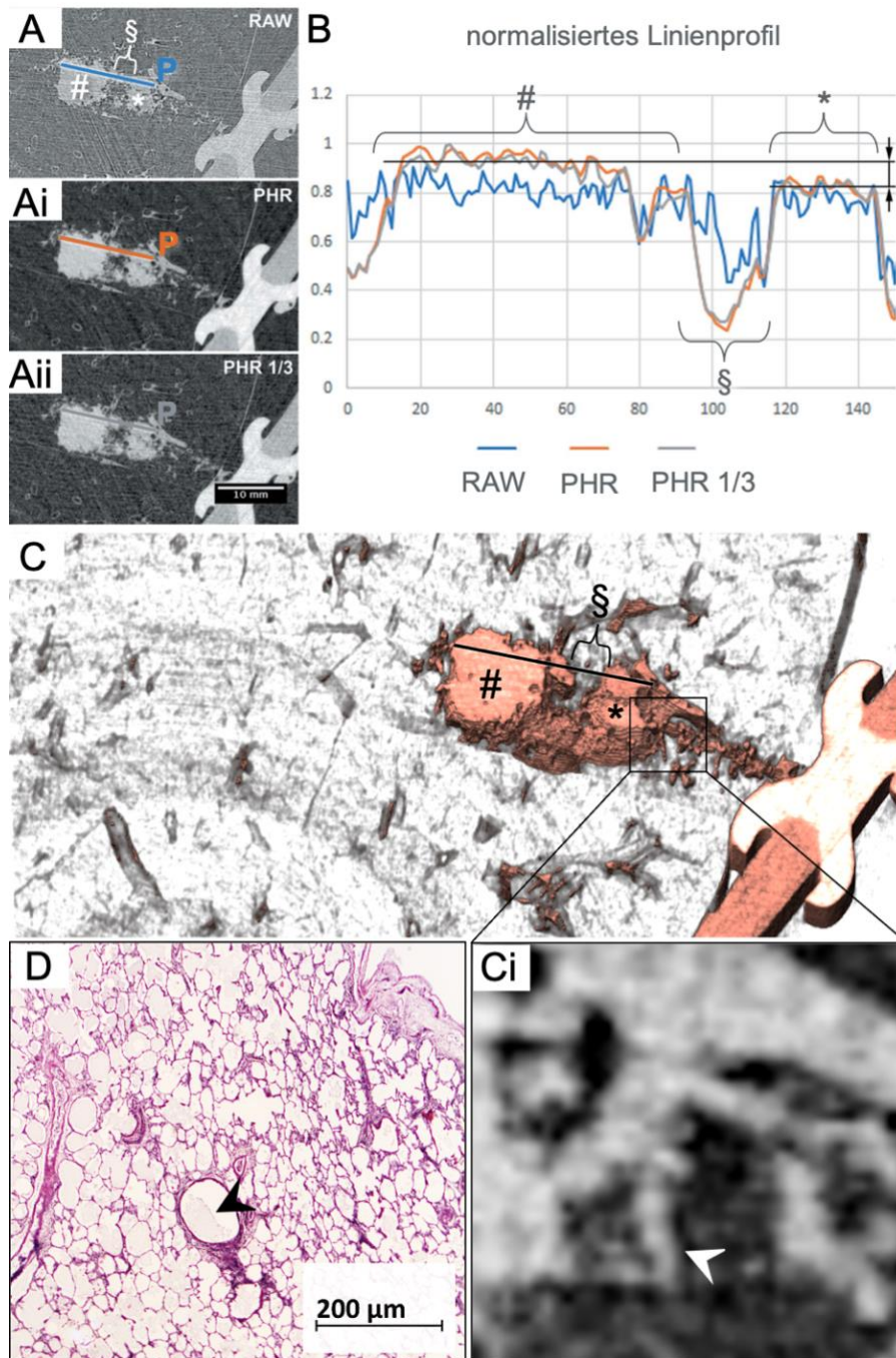


Abbildung 15: Differenzierbarkeit von Mikrostrukturen und Dichteunterschieden im Weichgewebsspektrum in der SRCT. (A) SRCT im Rahmen der ersten Versuchsreihe mit einem SDD von 2,6 m und einer Strahlendosis von 13,0 mGy ohne Phasenretrieval (PHR) (A), mit PHR (Ai) und mit PHR unter Verwendung von 1/3 der Projektionen mit 4,3 mGy (Aii). (P) indiziert das Linienprofil durch zwei benachbarte künstliche Lungenrundherde von gering unterschiedlicher Dichte (#/*) und den Zwischenraum mit Lungendichte (§). Die entsprechenden Intensitätsprofile sind in (B) dargestellt. Beachte, dass die Dichteunterschiede nur unter Anwendung des PHR detektierbar sind und auch bei Reduktion der verwendeten Projektionen erkennbar sind. Die Intensität des schmalen Intervalls von normalem Lungenparenchym zwischen den künstlichen Lungenrundherden ist unter Anwendung von PHR deutlich abgesenkt (B§). Entsprechend hoch ist die Detailerkennbarkeit. Diese ist illustriert in einer Volmenrekonstruktion (C) basierend auf dem Akquisitionsprotokoll von (Ai). Feinste Spiculae in der Rundherdperipherie sind erkennbar, korrespondierend zu Agarosedepositionen in kleinsten Bronchiolen (Ci/D).²

3.2 Objektiver Vergleich der Bildqualität zwischen SRCT und cHRCT

Lokale Synchrotronstrahlen-basierte CT-Bildgebung ermöglicht durch die höhere Dosiseffizienz deutlich höhere Ortsauflösungen als sie aktuell in der cHRCT möglich sind. In der ersten Versuchsreihe wurde mittels SRCT eine Ortsauflösung von 89 μm effektiver Pixelgröße erreicht. Dies resultiert aus der vorhandenen Pixelgröße des Detektors von 100 μm und dem geringen (aber über 2,6 m Detektordistanz nicht vernachlässigbaren) Vergrößerungsfaktor von ca. 1,12, der wiederum begründet ist mit dem geringen Kegelwinkel der Röntgenstrahlengeometrie von 7 mrad. Der moderne klinische Computertomograph, Philips iCT 256, des Instituts für Radiologie, des Cattinara Universitätskrankenhauses (Triest, Italien) nutzt im hochaufgelösten Lungenprotokoll bei gleicher Strahlendosis eine effektive Pixelgröße von 455 μm in der X-Y Ebene. In der zweiten Versuchsreihe wurde durch Erweiterung des Proben-zu-Detektor-Abstandes (SDD) und einer Anpassung der Aluminiumfilter eine Verbesserung der effektiven Pixelgröße auf 67 μm unter gleichzeitiger Reduktion der Strahlendosis realisiert. Eine weitere Reduktion der Strahlendosis in der SRCT wurde durch eine Reduktion der zur Rekonstruktion verwendeten Projektionen simuliert. Aus Tabelle 3 wird die lineare Beziehung von Strahlendosis und der Anzahl verwendeter Projektionen ersichtlich. Mit der Reduktion der verwendeten Projektionen geht nicht nur eine lineare Steigerung des Rauschens einher. Zusätzlich, erzeugt der Mangel an Projektionswinkeln in der Peripherie der Schichtbildern zum Auftreten periodischer strahlenförmiger Strukturen. Dieser Effekt wird „radial undersampling“ genannt und führt dazu, dass das Bildrauschen überschätzt wird. Daher sollen die berechneten CNR-Werte als nach oben abgeschätzt verstanden werden. In Abb. 16 wird dieser Effekt veranschaulicht. Zudem wird die Kontribution des Phasenretrievals verdeutlicht. Ohne Phasenrückgewinnung (Abb. 16 D) wird eine geringere Bildqualität als bei Reduktion der verwendeten Projektionen (Abb. 16 A-C) und einer somit reduzierten effektiven Strahlendosis erzielt.

In Abb. 17 kann der relativ hohe Kontrast klinischer Lungenbildgebung mittels cHRCT gesehen werden (CNR von ~ 35). Aufgrund der vergleichsweise geringeren Auflösung ist es jedoch nicht möglich, die Lungenstruktur so detailliert abzubilden wie mittels SRCT (Abb. 14). So können wichtige Merkmale der peripheren Lunge, einschließlich der terminalen Bronchiolen und der Substrukturen des sekundären Lungenläppchens, in herkömmlichen klinischen CT-Bildern nicht sicher unterschieden werden. Ein umfassender Vergleich der Bildqualität erfordert die gleichzeitige Bewertung des Rauschpegels, des Kontrasts und der Kantenschärfe (Tabelle 3). Zur besseren Visualisierung und Wahrnehmung der Unterschiede in der Bildqualität können die Parameter gleichzeitig in Form von radial gemittelten Leistungsspektren herangezogen

werden (Abb. 17). Die räumliche Frequenz beschreibt die strukturelle Komplexität der Daten, wobei größere Strukturen (Bronchien) bei niedrigen Frequenzen, feinere Strukturen (sublobuläre Mikrostrukturen) bei höheren Frequenzen und das Bildrauschen bei den höchsten Frequenzen auftreten. Es ist zu erkennen, dass im mittelhohen Bereich der räumlichen Frequenzen, der hauptsächlich den mikrostrukturellen Inhalt des Bildes darstellt, die Leistung der SRCT Bilddaten mit 10,7 m SDD (grüne Linien in Abb. 17) die Leistung der Bilddaten mit 2,6 m SDD (rote Linie in Abb. 17) übersteigt. Dies ist insofern bemerkenswert da in dieser Messung mit 10,7 m SSD eine noch geringere Dosis genutzt wurde. Im Bereich sehr hoher Ortsfrequenzen wird deutlich, wie eine Reduktion der verwendeten Strahlendosis (unterschiedlich gestrichelte grüne Linien in Abb. 17), hier simuliert durch Reduktion der zur Rekonstruktion verwendeten Projektionen, das Bildrauschen erhöht. Da der Rauschpegel dosisabhängig ist, zeigen die Daten, die bei 2,6 m SDD (rote Linie in Abb. 17) mit der höchsten entsprechenden Dosis erfasst wurden, das geringste Rauschen. Dementsprechend nimmt mit abnehmender Eingangs-dosis die relative Leistung im Rauschbereich zu. Ein Nicht-Anwenden der Phasenrückgewinnung in der SRCT führt zu einem Leistungseinbruch im mittelhohen Frequenzbereich (mikrostrukturelle Bilddetails) mit gleichzeitig hohen Leistungen bei sehr hohen Ortsfrequenzen (schwarze Linie in Abb. 17), entsprechend einem detailarmen Bild mit starkem Bildrauschen (siehe auch Abb. 16 D).

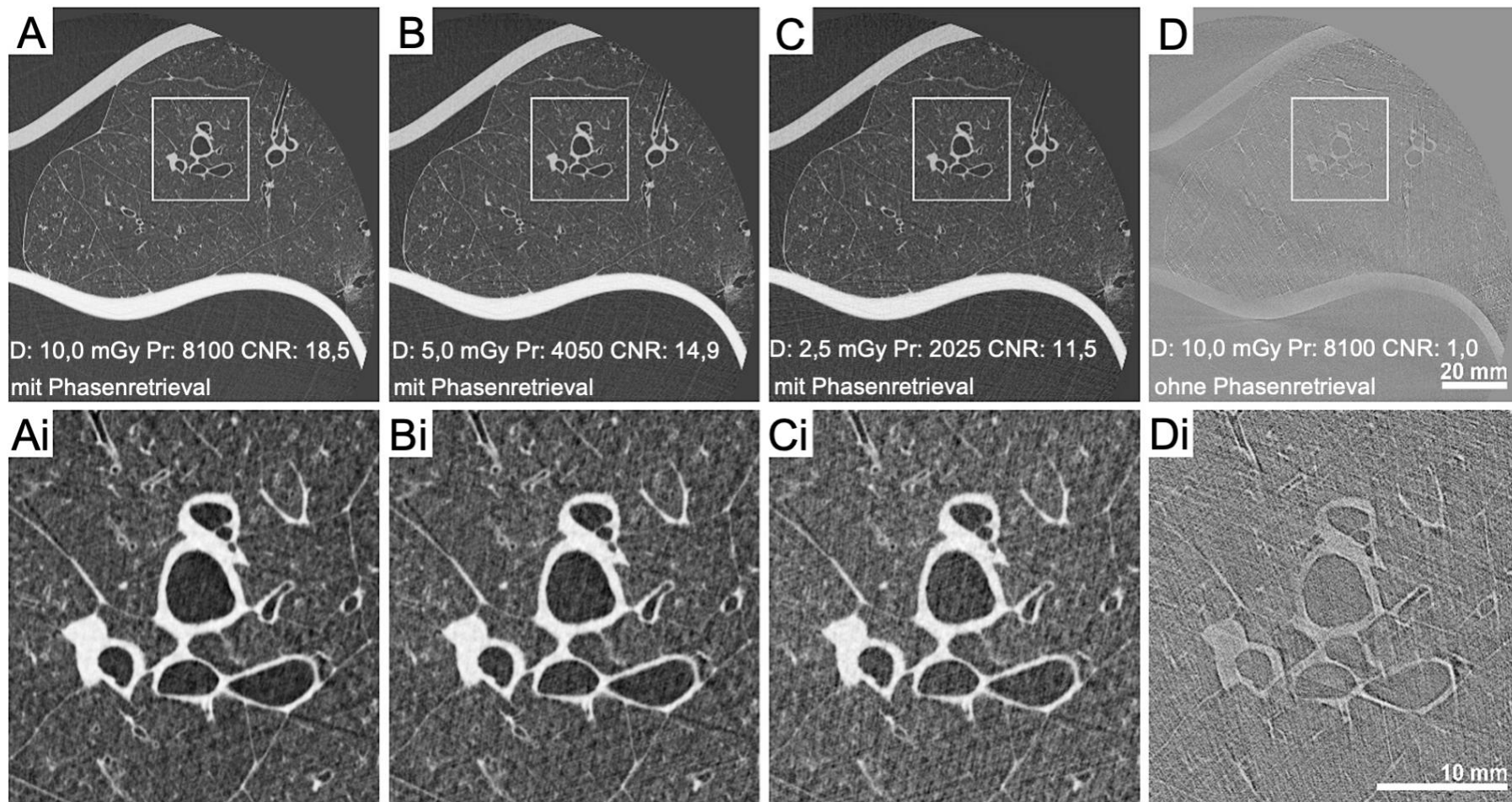


Abbildung 16: Effekt von Anzahl verwendeter Projektionen und des Phasenretrievals auf Bildqualität und Strahlendosis. (A-D) cHRCT im Rahmen der zweiten Versuchsreihe mit einer SDD von 10,7 m. Eine Reduktion der verwendeten Projektionen um 50 % geht mit einer ebenso großen Reduktion der anfallenden Strahlendosis einher, ohne zu einer starken Verschlechterung der Bildqualität zu führen (Ai/Bi). Der Vergleich zwischen (Di) und (Ai) verdeutlicht den Einfluss des Phasenretrievals auf die Bildqualität bei gleicher Strahlendosis.

Tabelle 3 Objektiver Bildqualitätsvergleich

Modalität	Dosis (mGy)	SDD (m)	Projektionen	Phasenretrieval	Effektive Pixelgröße (µm)	CNR	EEI	DHI
cHRCT	13,0	-	-	nein	455	35,221 ± 8,256	26,751 ± 11,529	0,068 ± 0,008
SRCT	13,0	2,6	8100	ja	89	15,439 ± 3,283	11,780 ± 2,541	0,533 ± 0,112
SRCT	10,0	10,7	8100	ja	67	18,511 ± 2,575	14,103 ± 4,884	0,064 ± 0,008
SRCT	5,0	10,7	4050	ja	67	14,940 ± 1,226	12,123 ± 1,798	0,070 ± 0,004
SRCT	2,5	10,7	2025	ja	67	11,527 ± 1,537	9,865 ± 0,917	0,079 ± 0,006
SRCT	10,0	10,7	8100	nein	67	1,050 ± 0,141	1,190 ± 0,288	0,068 ± 0,008

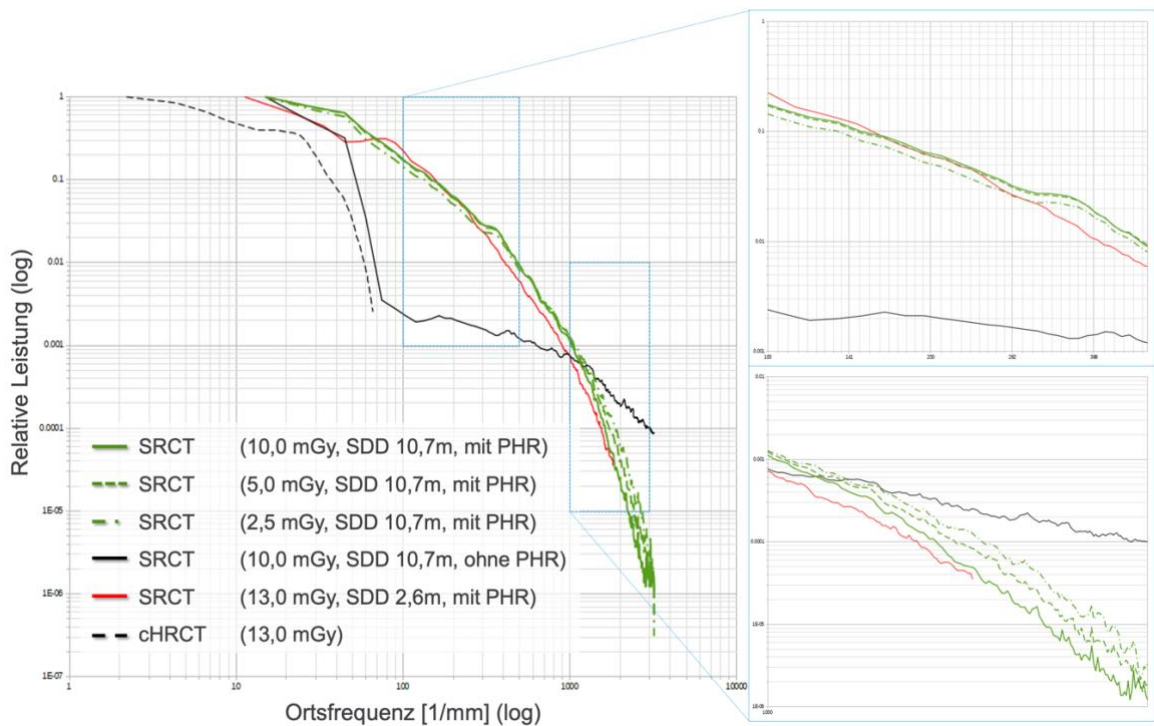


Abbildung 17: Radial gemittelte Leistungsspektren. Die spektrale Leistungsdichte der SRCT der ersten und zweiten Versuchsreihe mit einem Proben-zu-Detektor-Abstand von 2,6 m bzw. 10,7 m mit Phasenretrieval (PHR) unter Verwendung von 100 % (grün), 50% (grün, gestrichelt) und 25% (grün, Strich-Punkt) der Projektionen sowie ohne PHR bei 100 % Projektionen (schwarz) sowie aus der ersten Versuchsreihe mit einem SDD von 2,6 m und Phasenabruf (rot). Alle Modalitäten zeigen relativ hohe Leistungen bei niedrigen Ortsfrequenzen. Im mittelhohen Frequenzbereich übersteigen die SRCT Akquisitionen bei 10,7 m SSD die Akquisitionen bei 2,6 m SSD (obere Vergrößerung), hier enthalten sind mikrostrukturelle Bilddetails. Die sehr hohen Frequenzbereiche repräsentieren das Bildrauschen (untere Vergrößerung), hier zeigt sich ein zunehmendes Bildrauschen bei Reduktion der verwendeten Strahlendosis für die Anwendung PHR der SRCT. Der negative Effekt des Nicht-Anwendens des PHR auf die Bildqualität bei der SRCT ist im Einbruch der relativen Leistung in den mittelhohen Frequenzbereichen und sehr hohen Leistungen im „Rauschbereich“ zu erkennen (schwarze Linie).

3.3 Subjektiver Vergleich der Bildqualität zwischen SRCT und cHRCT

Die Beurteilbarkeit aller physiologischen anatomischen Strukturen der Lunge wurden für die SRCT signifikant besser bewertet als für die cHRCT. Die tendenziell bessere Aussagekraft der SRCT für die Beurteilbarkeit von Dystelektasen und artifiziellen Lungenrundherden erreichte keine statistische Signifikanz, allerdings wurden nur 6 bzw. 3 dieser Strukturen zur Bewertung markiert, für die sonstigen Strukturen wurden zwischen 57 und 60 zur Bewertung markiert. Für die generelle Bildqualität und das Bildrauschen wurde die SRCT mit $p < 0,001$ signifikant besser bewertet als die cHRCT (Abb. 18).

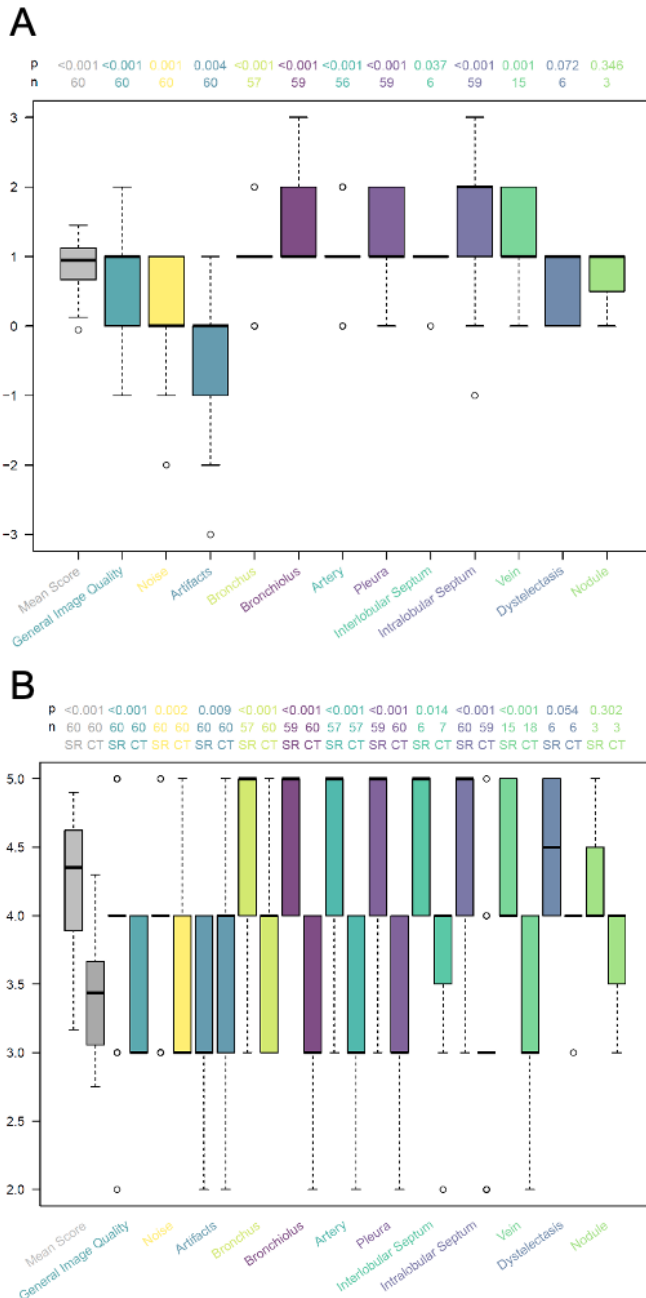


Abbildung 18 subjektiver Vergleich der Bildqualität. (A) zeigt den Unterschied der Bildqualität der SRCT gegenüber der cHRCT. Die Abgrenzbarkeit aller anatomischer Strukturen außer für Dystelektasen und für die artifiziellen Lungenrundherde wurden für die SRCT signifikant besser bewertet. Die Abgrenzbarkeit der intralobulären Septen wurden für SRCT im Mittel zwei Punkte besser bewertet als für die cHRCT; die sonstigen anatomischen Strukturen wurden für die SRCT im Mittel mit einem Punkt besser bewertet. In Bezug auf die Bildartefakte zeigte die cHRCT eine signifikante Überlegenheit von einem Punkt. In (B) sind die Bewertungen für die beiden Modalitäten für jeden Bewertungsparameter direkt gegenübergestellt. Aus Platzgründen wurde in (B) für SRCT die Abkürzung „SR“ verwendet und für cHRCT wurde die Abkürzung „CT“ verwendet. Zur p-Wert Ermittlung wurde der Willcoxon-Rank-Test verwendet.

Für Bildartefakte wurde die SRCT trotz der deutlichen Ringartefakte im Rahmen der ersten Versuchsreihe mit $p = 0,004$ signifikant besser bewertet. Im Rahmen der zweiten Versuchsreihe konnten die Ringartefakte durch Optimierung des Aluminiumfilters und Erweiterung des Proben-zu-Detektorabstandes reduziert werden. Im Detail führte eine Reduktion der auf dem Detektor erzeugten Dosis während der zweiten Messreihe zu einer Minimierung nicht-linearer Effekte an den Modulgrenzen der Detektorbaueinheiten und somit zu einer Verringerung der Ringartefakte (Abb. 19 A). Zudem zeichnet sich mit dem optimierten Bildgebungs Aufbau eine deutlich detailliertere Abbildung der sublobulären Lungenstrukturen ab (Abb. 19 B).

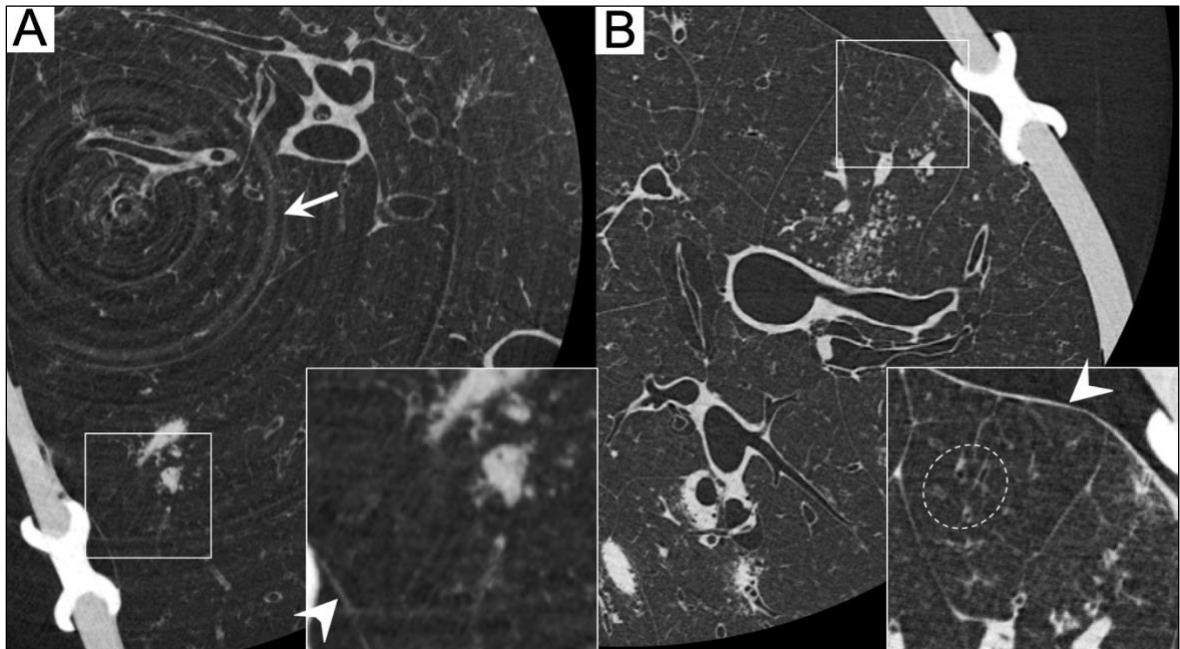


Abbildung 19: Bildvergleich Pilot- und Folgeexperiment. (A) zeigt ein Beispielbild der SRCT der ersten Versuchsreihe, (B) zeigt ein Beispielbild der SRCT der zweiten Versuchsreihe. In der zweiten Versuchsreihe wurde der Aluminiumfilter gering erhöht von 17,55 mm auf 20,15 mm. Zudem erfolgte eine Erweiterung des Proben-zu-Detektorabstandes von 2,6 m auf 10,7 m. Die Strahlendosis konnte von 13,0 auf 10,0 mGy reduziert werden. Zudem konnten die Ringartefakte deutlich vermindert werden (Pfeil). Die Abgrenzbarkeit feiner Strukturen der Lungenperipherie, wie interlobuläre Septen und die Pleura (Pfeilspitzen) wurde verbessert. Intralubuläre Bronchiolen und Gefäßstrukturen können mit dem optimierten Versuchsaufbau eindeutiger vom alveolären Parenchym abgegrenzt werden.

3.4 SRCT k-Kanten-Subtraktions-Bildgebung in der Lunge

Hier konnten wir die SRCT-KES tomographisch auf humaner Größenskala unter Einsatz des beschriebenen Versuchsaufbaus einsetzen. Agarose mit unterschiedlichen Konzentrationen jodhaltigen Kontrastmittels wurde angesetzt und in die pulmonalen Venen und Arterien injiziert. Zudem wurden ebenfalls mit den Jod-Agarose-Mischungen neue artifizielle Lungenrundherde induziert. Es wurde die Kontrastierung von Blutgefäßen erreicht, welche durch Einsatz der KES quantifizierbar ist. Eine Jodkarte wurde erzeugt, die die unterschiedliche Kontrastierung von Arterien und Venen zeigt. Zudem wurde die Jodkonzentration Farbkodiert und auf die räumlich hochaufgelöste SRCT im Lungenfenster überlagert. Zu beachten ist hier die detaillierte Darstellung der erzeugten artifiziellen Lungenherde, wobei durch Rückzug der Nadel unter Injektion eine komplexe Morphologie mit feinen Details erzeugt wurde (Abb. 20 A [Oval], B).

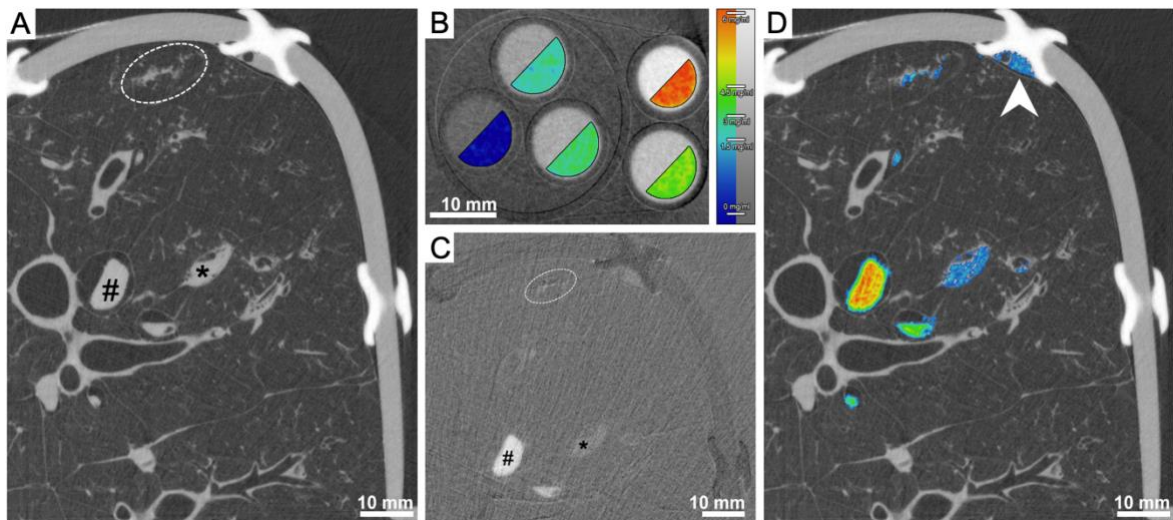


Abbildung 20: SRCT k-Kanten-Bildgebung. (A) SR-Computertomogramm mit 10,7 m SSD bei einer Energie von 33,0 keV. In die pulmonalen Arterien (#), in die pulmonalen Venen (*) sowie in das Lungenparenchym (Oval) wurde Agarosegel unterschiedlicher Jodkonzentration injiziert. (B) Referenzakquisition eines Phantoms mit 5 Falcon-Röhrchen mit verschiedenen Konzentrationen des Kontrastmittels in Agarose. Überlagert sind die farbcodierten Konzentrationen nach Subtraktion des 33,5 keV-Scans. Das Subtraktionsbild der untersuchten Lunge lässt die geringen Unterschiede in der Jodkonzentration deutlich in Erscheinung treten (C), sie werden zur räumlichen Einordnung farbkodiert auf das Ursprungsbild überlagert (D). Die Pfeilspitze in (D) indiziert epipleurale Agaroseablagerungen, die bei der Injektion am Injektionsport aufgetreten sind.

3.5 Artifiziiell induzierte pathologischer Bildmuster

Das artiCHEST[®] Thoraxphantom wurde bereits zur Beforschung einer Vielzahl von Bildgebungsmodalitäten eingesetzt, hierunter kamen unter anderen die Magnetresonanztomographie (MRT) (Biederer und Heller 2003), die CT (Biederer et al. 2007) und die C-Bogen-basierte digitale Subtraktionsangiographie (DSA) (Biederer und Heller 2003) zur Anwendung. In den meisten Fällen wurden, wie unter oben beschrieben, kontrastmittelangereicherte artifiziielle solide Lungenrundherde erzeugt. Da die aktuelle Versuchsreihe auf eine verbesserte Detaildarstellung der Lunge durch höhere räumliche Auflösung unter Verwendung von Phasenkontrast abzielt, wurden zusätzliche weitere pathologische Bildmuster erzeugt, bei denen eine Feindarstellung in der bildgebenden Diagnostik zum Tragen kommt: Neben der statischen Kontrastierung von pulmonalen Blutgefäßen (Abb. 21 A) wurden artifiziielle subsolide Lungenrundherde mit Milchglasanteil erzeugt (Abb. 21 B). Klinisch sind persistierende subsolide Lungenherde mit einer soliden Komponente von $\geq 6\text{mm}$ als hochsuspekt anzusehen (Bueno et al. 2018). Sowohl die bronchiale Mukusobstruktion als auch das „knospende-Baum-Zeichen“ (engl. Tree-in-bud-sign) sind CT-morphologische Stigmata einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung und Bronchiolitis (Okajima et al. 2020; Collins et al. 1998). Diese pathologischen Bildmuster wurde für die

Untersuchung im Synchrotron artifiziell in der gesunden prozinen Lunge erzeugt (Abb. 21 C). Diffuse Lungenparenchymerkankungen werden auch als interstitielle Lungenerkrankungen

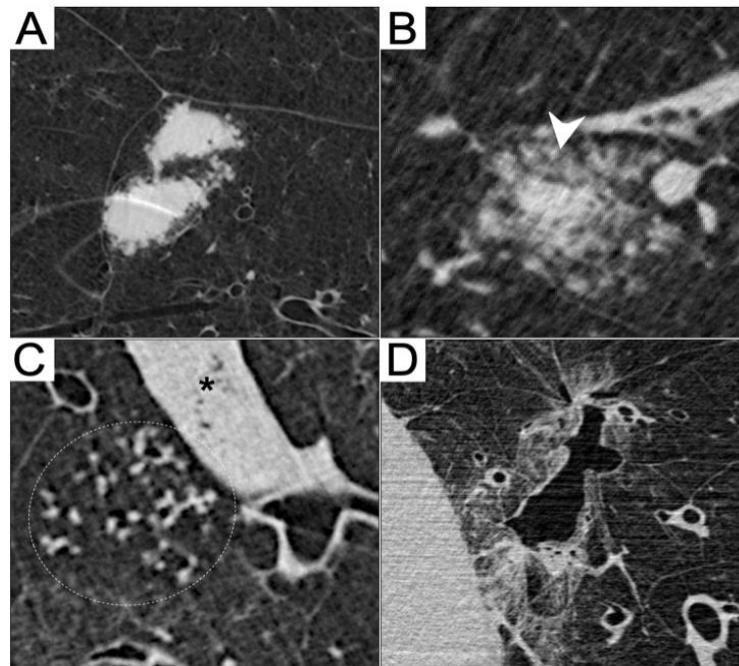


Abbildung 21: Artifizielle pathologische Bildmuster in der SRCT. Solide artifizielle Lungenrundherde können erstmals per SRCT analysiert werden (A), sie sind in cHRCT-Versuchen unter Verwendung des artiCHEST[®] Thoraxphantoms vorbeschrieben (siehe auch 2-1). Zusätzlich wurden für die aktuelle Studie weitere artifizielle Bildmuster erzeugt wie in 2-7 beschrieben. Eine zweiphasige Injektionstechnik von insgesamt 0,2 ml jodhaltiger Agaroselösung unter Verwendung von 1ml Luer-Lock Schraubverschluss-spritzen erzeugte Bildmuster von artifiziellen subsoliden Lungenrundherden (B). Eine gezielte Applikation niedrigvisköser jodhaltiger Agaroselösung in Bronchien erzeugte Bildmuster von artifiziell Mucus Plugging (* in C) und Tree-in-Bud Muster (Kreis in C). Der Verschluss von pulmonalen Parenchymdefekten unter Verwendung einer chirurgischen Rückstichnaht nach Allgöwer-Donati erzeugte Bildmuster, die dem Eindruck einer fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankung mit Bronchiektasen ähneln (D).

(ILD) bezeichnet und umfassen eine komplexe heterogene Gruppe von pulmonalen Veränderungen bei deren Differentialdiagnostik die cHRCT eine zentrale Rolle spielt (Kreuter et al. 2013). Viele ILDs gehen mit einem fibrosierenden Umbau des Lungenparenchyms einher und bei einigen Krankheitsbildern sind Traktionsbronchiektasen nachzuweisen (Behr et al. 2020). Hierbei handelt es sich um eine pathologische Erweiterung und Deformation von Bronchien durch Zug von peribronchialer Narbenbildung im Lungenparenchym. Durch Anwendung einer tiefen chirurgischen Rückstichnahttechnik nach Allgöwer-Donati, konnten artifizielle Lungenveränderungen erzeugt werden, die tubuläre hyodense Strukturen mit angrenzenden streifigen Hyperdensitäten zeigt (Abb. 21 D). Diese Veränderungen ähneln im Wesentlichen Traktionsbronchiektasen in fibrotischem Lungenparenchym. Die radiologische Beurteilbarkeit der neu erzeugten artifiziellen pathologischen Bildmuster sollen in

anschließenden Auswertungen zwischen SRCT und cHRCT verglichen werden um des potentielle diagnostische Einsatzspektrum der lokalen SRCT zu definieren.

4 Diskussion

4.1 Lokale Phasenkontrastbildgebung für die Untersuchung der menschlichen Lunge

Diese Arbeit zeigt erstmals die Anwendung der propagationsbasierten lokalen SRCT der Lunge auf menschlichem Größenmaßstab unter Wahrung klinisch vertretbarer Strahlendosen. Eine erste radiologische Bewertung der resultierenden Bildqualität der ersten Versuchsreihe zeigt im objektiven und subjektiven Vergleich mit dem aktuellen Goldstandard bereits eine tendenzielle Überlegenheit der SRCT gegenüber der cHRCT. Erstmals ist ein Thoraxphantom auf humanem Maßstab in zwei Versuchsreihen am Synchrotron untersucht worden. Präpariert mit frischen porzinen Lungen konnten mittels des anthropomorphen Thoraxphantoms weitgehend realistische und physiologische Versuchsbedingungen geschaffen werden um eine Translation der Methode hin zu einer potenziellen Patientenanwendung zu beforschen. Die Mikrostruktur der Lunge prädestiniert das Organ für eine signalreiche Abbildung durch Phasenkontrastbildgebung aufgrund der hohen Signaldichte durch Wellenrefraktion an den zahlreichen Grenzflächen zwischen Gas und Alveolargewebe (siehe auch 1-1/1-2). Unter Zuhilfenahme verschiedener Phasenkontrast-basierter Bildgebungsverfahren wurden bereits etliche Versuche zur Darstellung der Lunge durchgeführt. Propagationsbasierte tomographische Untersuchungen beschränken sich hierbei allerdings auf (Klein-) Tierversuche bis hin zu einem 12,5 kg schweren Schwein, welches post-mortem am australischen Synchrotron untersucht wurde (Donnelley et al. 2019).

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Arbeit in den Kontext des aktuellen Wissenskörpers gesetzt: Zunächst wird auf mögliche technische Alternativen zum frei propagierenden Phasenkontrast eingegangen. Anschließend werden Limitationen der Studie benannt und diskutiert. Zuletzt werden perspektivische Schritte skizziert um die lokale Phasenkontrast-CT als neue Strategie für die diagnostische Lungenbildgebung im Menschen weiterzuentwickeln und umzusetzen.

4.2 Gitter-basierte Phasenkontrastbildung

Zeitlich parallel zu der hier vorgestellten Arbeit wurde an einem 35 kg schweren Schein und zusätzlich mittels desselben artiCHEST[®] Thoraxphantoms die röntgenbasierte Phasenkontrastbeziehungswise Dunkelfeld-Lungenbildung an einem präklinischen Prototyp eines Talbot-Lau Interferometers in München erprobt. Hierbei wurde eine klinisch vertretbare Strahlendosis genutzt. Es wurden bislang lediglich Projektionsaufnahmen publiziert, tomographische Bildgebung wurde nicht beschrieben (Hauke et al. 2018). Die Talbot-Lau Interferometrie wird den Beugungsgitter-basierten Phasenkontrastbildungen zugeordnet und basiert auf dem physikalischen Prinzip des Talbot-Effektes: Im Wesentlichen erzeugen Wellenfronten beim Treffen auf ein periodisches Gitter fraktale geometrische Muster distal des Gitters, diese Muster entstehen in bestimmten Distanzen vom Gitter entfernt, den Talbot-Distanzen (Abb. 22). Eine Probe im Strahlengang führt zur Ablenkung der Wellenfront und es entstehen Verschiebungen in den Interferenzstreifen. Die Positionen der Interferenzstreifen werden erfasst und daraus die

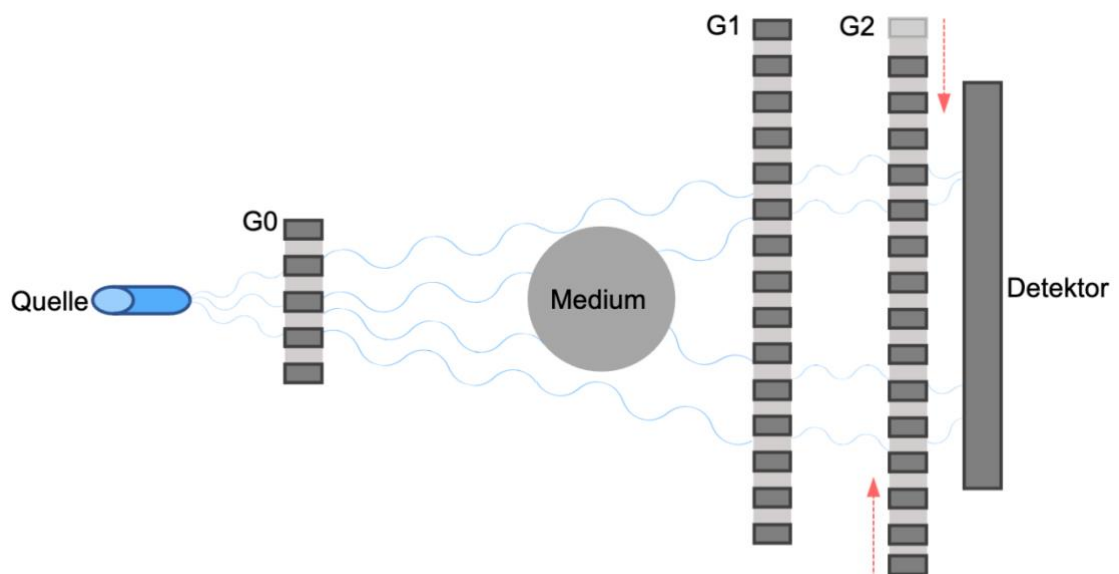


Abbildung 22: Schema Gitter-basierte Bildgebung mit Talbot-Lau Interferometer. Das Talbot-Lau Interferometer stellt im Vergleich zu den propagationsbasierten Phasenkontrastbildungen geringere Anforderungen an die Kohärenz und die Wellenparallelität der Strahlenquelle, wodurch laborbasierte Aufbauten möglich sind, hier durch die schematische Darstellung einer konventionellen Röntgenquelle illustriert. Es ist jedoch eine sehr aufwendige Gitterkonstruktion notwendig, aufgebaut aus dem Quellengitter (G0), dem Strahlenteilergitter (G1) und dem Analysatorgitter (G2). Die Komplexität des Aufbaus wird deutlich, wenn z.B. die Gitterperioden betrachtet werden, die im Fall von Hauke et al. 3,39 μm für G1 und 4,8 μm für G2 betragen (Hauke et al. 2018), woraus sich hohe technische Anforderungen an deren Herstellung ergeben.

Form der Wellenfront bestimmt. Auch Hauke et al. ließen die Bilddaten ihrer Studie von Radiologen bewerten um sie in den Kontext der potentiellen klinischen Nutzbarkeit zu stellen.

Auch hier zeigte sich ein diagnostischer Mehrwert durch die Anwendung von Phasenkontrastbildgebung und auch hier wurde die Dosis virtuell reduziert durch Verwendung einer geringeren Anzahl an Phasenschrittbildern (Hauke et al. 2018). Zunächst an Kleintiermodellen (Burkhardt et al. 2021; Gassert et al. 2022) und zuletzt auch an einem Phantom auf humaner Größenskala (Viermetz et al. 2022) wurde tomographische Gitterbasierte Dunkelfeldbildgebung durchgeführt.

4.3 Analysator-basierte Phasenkontrastbildgebung

Bei der Analysator-basierten Phasenkontrastbildgebung wird ein Kristall als Winkelfilter für die Strahlung genutzt. An den Detektor weitergegeben werden nur Strahlen, die in einem definierten engen Einfallswinkelbereich auf den Kristall treffen. Die Abhängigkeit der reflektierten Intensität vom Einfallswinkel wird als „Rocking Curve“ bezeichnet, sie wird durch ein minimales Drehen des Kristalls bestimmt.

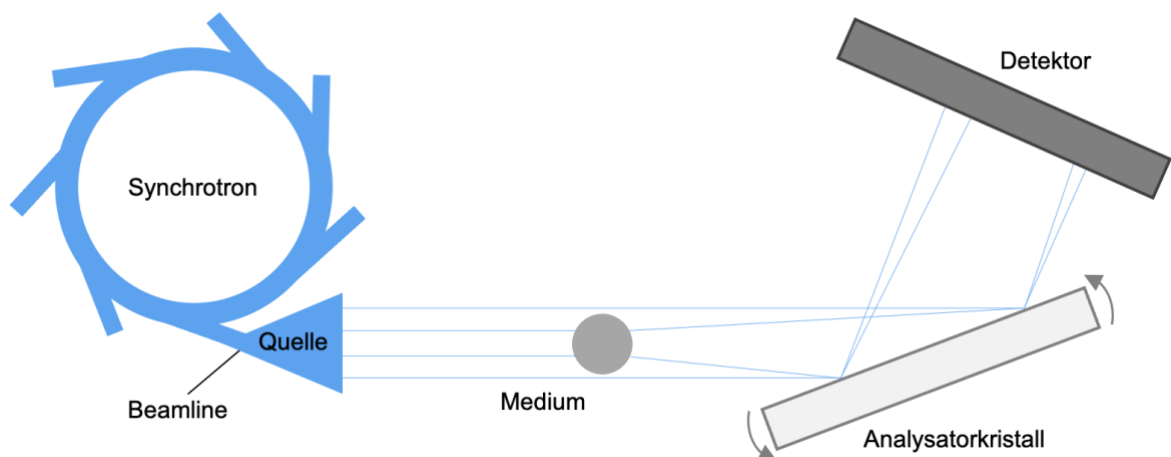


Abbildung 23: Analysator-basierte Phasenkontrastbildgebung. Bei der Analysator-basierten Bildgebung dient ein Kristall als Winkelfilter und reduziert das Bildrauschen durch Filtern gestreuter Röntgenphotonen. Die technischen Anforderungen an die Systemgeometrie sind enorm, Winkelanpassungen werden auf Ebene von Mikroradianen vorgenommen Kitchen et al. (2005).

Das Drehen erfolgt im Bereich weniger Mikroradianen, wobei ein Mikroradian etwa $0,000057^\circ$ entspricht, hieraus ergeben sich auch für diese Methode hohe Komplexitätsanforderungen an den technischen Aufbau (Abb. 23). Marcus Kitchen et al. (2005) verglichen propagationsbasierte mit Analysator-basierter Phasenkontrastbildgebung anhand von Maus- und Kaninchenlungen; sie kamen zu dem Schluss, dass hinsichtlich des Bildkontrastes die Analysator-basierte Bildgebung in Mäusen unterschiedlichen Alters der propagationsbasierten Bildgebung überlegen ist aber bei den größeren Kaninchenlungen beide Techniken gleichermaßen exzellenten Kontrast liefern. Publiziert wurden nur Projektionsdaten, keine

Tomographien, technisch wäre dies jedoch auch für die Analysator-basierte Phasenkontrastabbildung möglich (Suortti et al. 2013).

Da die geometrischen Bedingungen für ABI nur für eine Ebene des Strahlenganges erfüllt sind, kann in der originalen Implementation von ABI zwar CT durchgeführt aber nur eine Schicht pro Rotation aufgenommen werden. In einer Weiterentwicklung wird der Strahl zuerst in verschiedene Ebenen mit leicht unterschiedlicher Photonenenergie aufgefächert, so dass die CT Bildgebung von mehreren Schichten simultan gelingt.

4.5 Kantenbeleuchtungs-basierte Phasenkontrastabbildung

Die kantenbeleuchtungs-basierte Phasenkontrastabbildung beruht auf dem Prinzip mit einem gebündelten Röntgenstrahl die Kante eines Detektorelementes (Pixel) zu treffen um hierdurch relevant die Phasensensitivität zu erhöhen (Olivo 2021). Die Technik geht historisch auf ebenden Teilchenbeschleuniger zurück, den wir auch für die aktuelle Studie nutzen und einige der Pioniere der kantenbeleuchtungs-basierten Phasenkontrastabbildung wirken auch an den in dieser Arbeit gezeigten Experimenten mit (Arfelli et al. 1997; Wagner et al. 2018).

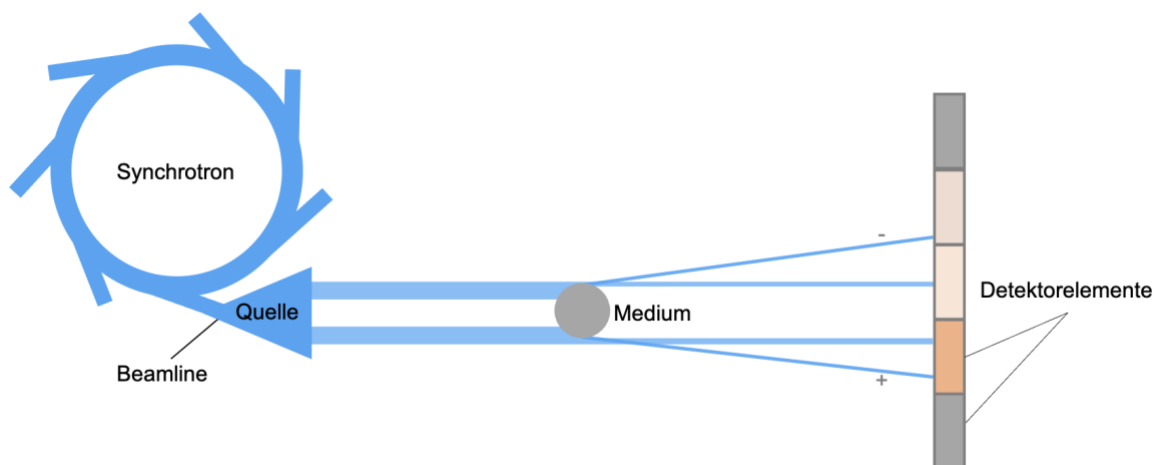


Abbildung 23: Synchrotron-basierte Edge-Illumination-Bildgebung. Bei der kantenbeleuchtungs-basierten Phasenkontrastabbildung wird gezielt ein gebündelter Röntgenstrahl auf die Grenze eines individuellen Detektorelementes gerichtet. Das zu untersuchende Objekt im Strahlengang löst negative Interferenzstreifen auf dem Detektorelement aus, wenn Photonen von dem avisierten Pixel weggelenkt werden (oberer schematischer Strahl) und positive Interferenzen, wenn Photonen zusätzlich auf den Pixel gelenkt werden (unterer schematischer Strahl) Abb. nach Olivo (2021).

Die Röntgenphotonen, die an den Grenzen der untersuchten Probe – oder an Binnenstrukturen der Probe entstehen, wirken sich als positive oder negative Interferenzstreifen auf das avisierte

Detektorelement oder eben ein benachbartes Element aus und sind somit als Signal abgreifbar (Abb. 23).

Ein besonderes Potential für zukünftige klinische Anwendungen birgt die Umsetzbarkeit der Edge-illumination-Technik mit konventionellen kegelförmigen Röntgenquellen aufgrund der geringen Kohärenzanforderungen der Methode, so z.B. gezeigt von Modregger et al. (2016) in der Emphysemdiagnostik am Mausmodell unter Verwendung eines laborbasierten μ CT-Systems. Um den Röntgenstrahl präzise auf die Detektorelementkanten zu richten, werden Masken vor der untersuchten Probe eingesetzt, zudem wird häufig eine zweite Maske verwendet, die direkt auf den Übergängen eines Detektorelementes zum nächsten sitzt (Abb. 24); hierdurch werden röntgenunempfindliche Zonen zwischen den Pixeln erzeugt, was das Einsatzspektrum auf Detektoren niedriger Pixeldichte und hoher Pixelgröße erhöht, ohne die Phasenempfindlichkeit zu mindern (Olivo 2021). Im Hinblick auf eine mögliche klinische Anwendung hat die Detektormaske den Nachteil, dass sie einen Teil der Strahlung absorbiert, die durch den Patienten gedrungen ist und damit über eine geringere Dosiseffizienz verfügt. Klinische Anwendungen zur humanen Lungenbildgebung beschränken sich aktuell noch auf Simulationen (Sanctorum et al. 2021).

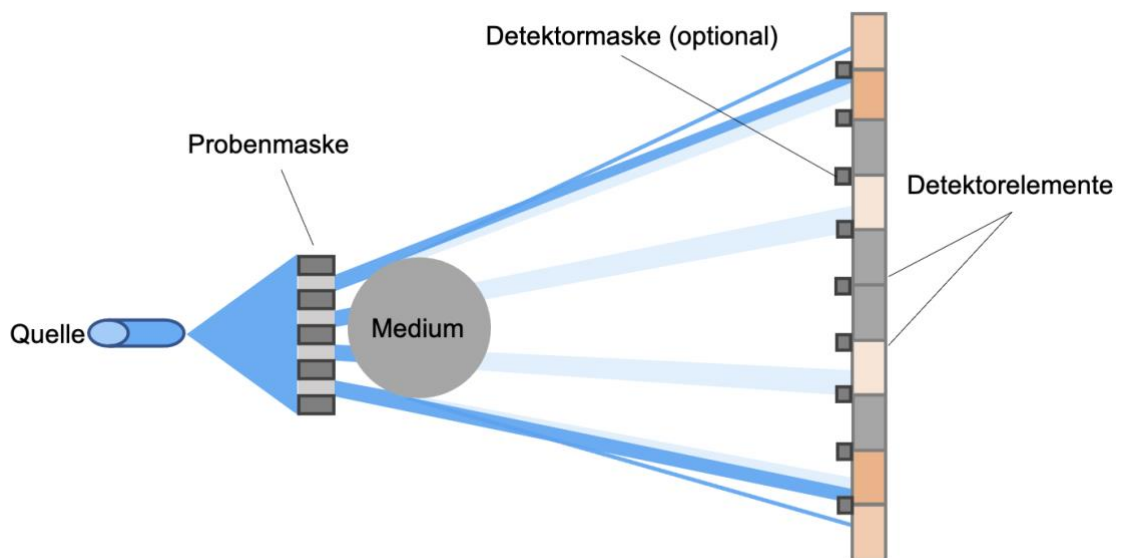


Abbildung 24: Kegelstrahl-basierte Edge-Illumination-Bildgebung. Durch den Einsatz von Strahlenmasken vor dem untersuchten Objekt und direkt vor den Detektorelementengrenzen kann die kantenbeleuchtungs-basierten Phasenkontrastbildung auch mit konventionellen kegelförmigen Röntgenquellen und relativ grob aufgelösten Detektoren betrieben werden. Hierin liegt ein besonderes Potential für eine mögliche Translation in die klinische Anwendung. Abb. nach Olivo (2021).

4.6 Kristallinterferometrie

Mit der Kristallinterferometrie wurde die röntgenstrahlenbasierte Phasenkontrastbildung Mitte der 1960er Jahre begründet, sie leitet sich direkt von der Funktionsweise der optischen Phasenkontrastmikroskopie ab und wurde bereits damals als besonders geeignet für biologische Materialien beschrieben (Bonse und Hart 1965). Momose et al. (1996) konnte später zeigen, dass dieser Vorteil insbesondere an nicht gefärbten oder kontrastierten Gewebeprobe zu Tragen kommt. Der grundlegende Aufbau wurde beibehalten (Abb. 25): drei parallele Kristalle werden in gleichem Abstand zueinander angeordnet. Der Ausgangsstrahl wird durch ein Interferometer oder Strahlteiler (S) in zwei kohärente Strahlengänge gespalten, die durch Transmissionsspiegel (M) wieder konvergiert werden. In einen der beiden Strahlengänge (a) kann eine Probe eingebracht werden. Auf der Ebene des Analysatorkristalls treffen die zwei Strahlengänge wieder aufeinander und erzeugen ein Interferenzmuster, das von einem Detektor erfasst werden kann. Das Interferenzmuster ändert sich in Abhängigkeit von der Probenbeschaffenheit (Momose et al. 1996). Durch Einsatz eines Phasenwechslers im Referenzstrahlengang (b) können die Phasenverschiebungen aus den Interferenzmustern ermittelt werden.

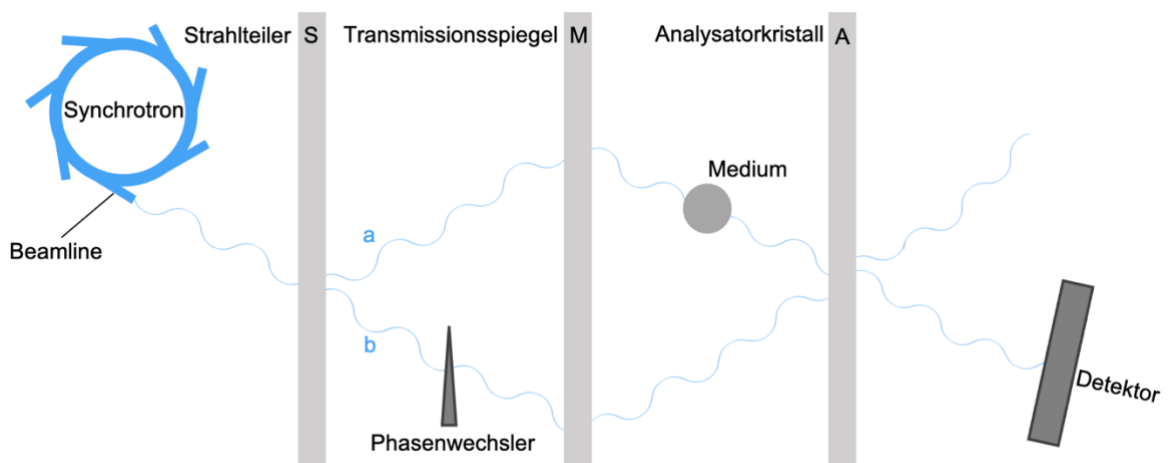


Abbildung 25: Kristallinterferometrie. Drei parallele Kristalle sind in Laue Geometrie angeordnet. Der erste Kristall (S) spaltet einen Röntgenstrahl in zwei kohärente Tochterstrahlengänge, die durch Transmissionsspiegel (M) wieder konvergiert werden. Ein Strahl dient als Referenzstrahl (b), der andere wird durch die untersuchte Probe geleitet. Auf dem Analysatorkristall (A) treffen die Strahlen aufeinander, es entsteht ein messbares Interferenzmuster, die Phasenverschiebung kann direkt gemessen werden. Abb. nach Bonse und Hart (1965) und Momose et al. (1996).

Bei der Kristallinterferometrie bestehen besonders hohe Anforderungen an die Stabilität des Systemaufbaus, die einzelnen Kristalle müssen in sehr exaktem Abstand und genauer Ausrichtung aufgebaut sein (Bonse und Hart 1965). Zudem ist das Sichtfeld der Methode

limitiert. Es wurden bereits 2-Kristallsysteme entwickelt, die ein Sichtfeld von bis zu 60 x 30 mm ermöglichen (Yoneyama et al. 2004) und mit relativ niedrigen Strahlendosen funktionelle *in vivo* Bildgebung am Mausmodell erlauben (Takeda et al. 2012). Eine kliniknahe Anwendung am Menschen, insbesondere zur Lungenbildgebung ist momentan nicht absehbar.

4.7 Absorptionsbasierte ultrahochauflösende Computertomographie

Wie bereits in der Einleitung erwähnt geht in der konventionellen klinischen Computertomographie eine Verbesserung der Ortsauflösung in der Regel mit einer Erhöhung der aufgewendeten Strahlendosis einher (Fuchs und Kalender 2003; Li et al. 2007; Prokop 2008).

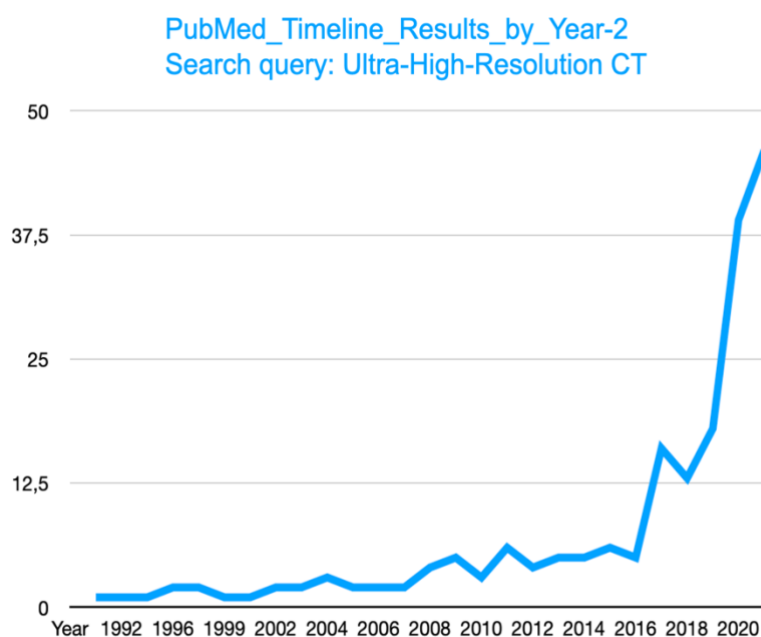


Abbildung 26: Publikationstrend ultrahochauflösende Computertomographie. Anzahl der jährlichen Publikationen zur Thematik ultrahochauflösende Computertomographie von 1991 bis 2021. Gesucht wurde der Begriff „Ultra-High-Resolution CT“ in der Meta-Datenbank der nationalen medizinischen Bibliothek der Vereinigten Staaten unter pubmed.ncbi.nlm.nih.gov (PubMed® 2022).

Während sich in den letzten zwei Jahrzehnten in der technischen Weiterentwicklung der klinischen CT das Sichtfeld erweiterte, die Strahleneffizienz steigerte und die Bildaufnahmezeit verkürzte, blieb die Ortsauflösung weitgehend konstant (Koyanagi et al. 2018). Aktuell mehren sich jedoch Publikationen zu kliniknahen ultrahochauflösenden Computertomographen (Abb. 26).

Um die Auflösung in klinischen Computertomographen zu erhöhen werden diverse technische Bestandteile sowie auch die Programmausstattung optimiert. Letztere bezieht sich hauptsächlich auf einen beschleunigten Datentransfer und die Optimierung der Rekonstruktionsalgorithmen (Oostveen et al. 2020). Die technischen Fortschritte betreffen einerseits die Röntgenquelle unter

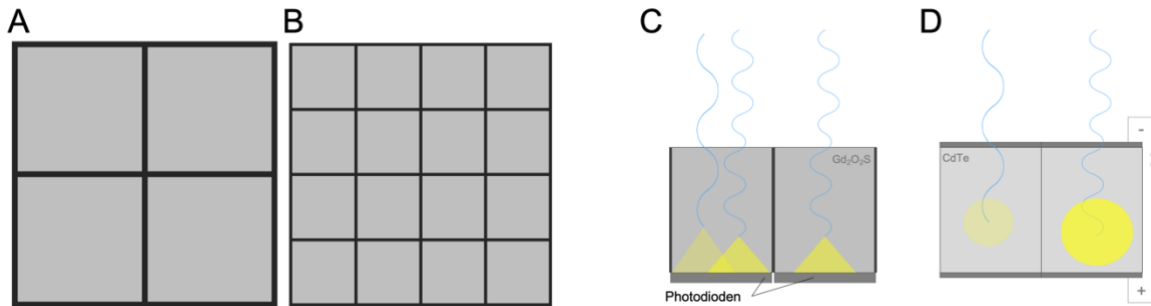


Abbildung 27: Detektoren in der ultrahochauflösenden Computertomographie. Eine Verkleinerung der Detektorelemente und eine Verfeinerung der dazwischenliegenden Lamellen (A/B), z.B. von 0,5 mm² auf 0,25 mm² Elementoberfläche im Isozentrum des Untersuchungsfeldes, tragen wesentlich zu einer Erhöhung der Ortsauflösung in klinischen Computertomographen bei (Hata et al. 2018; Oostveen et al. 2020). Im Gegensatz zu energieintegrierenden Detektoren (C), bei denen ein Szintillator (meist Gadolinium Oxysulfide) Röntgenphotonen in sichtbares Licht umwandelt, das von Photodioden erfasst wird, werden beim photonenzählenden Detektor (D) die Röntgenphotonen direkt in eine durch Halbleitertechnik messbare Elektronenwolke umgewandelt. Letzteres ermöglicht die Erfassung einzelner Photonen in Abhängigkeit ihrer Energie Abb. C/D nach Wehrse et al. (2021) mit Darstellung jeweils zweier benachbarter Detektorelemente.

Entwicklung kleinerer Brennfleckgrößen (Koyanagi et al. 2018), vor allem aber das Design der verwendeten Detektoren unter Verfeinerung der Detektorelemente (Abb. 27 A/B) und der Entwicklung von photonenzählenden Detektoren (Abb. 27 C/D) (Schlemmer 2021; Wehrse et al. 2021). Photonenzählende Detektoren ermöglichen durch die reduzierte Größe ihrer Detektorelemente und den Verzicht auf reflektierende Lamellen zwischen den Elementen eine höhere Ortsauflösung und ein verbessertes Signal-zu-Rausch Verhältnis. Darüber hinaus können sie charakteristische Energiespektren auflösen.

4.8 Optimierungspotential des aktuellen Versuchsaufbaus

In dieser Arbeit gezeigt wurde die lokale frei propagierende SRCT auf humanem Größenmaßstab. In Folgeversuche müssen jedoch noch das Patientengewicht und die Gewebedichte des humanen Brustkorps simuliert werden. Beide Punkte konnten aufgrund technischer Gegebenheiten in den ersten zwei Versuchsreihen noch nicht adressiert werden. Das Phantomgewicht war bislang durch den Probenträger limitiert. Ein angepasstes Modell wurde bereits installiert und befindet sich aktuell in Testung, es ermöglicht nun die Untersuchung von Proben bis zu 120 kg Gewicht, somit potentiell auch die Untersuchung von

Patienten. Mit der Gewichtslimitation einhergehend war es in den ersten zwei Versuchsreihen nicht möglich den Zwischenraum von innerer zu äußerer Phantomhülle mit Wasser zu füllen,

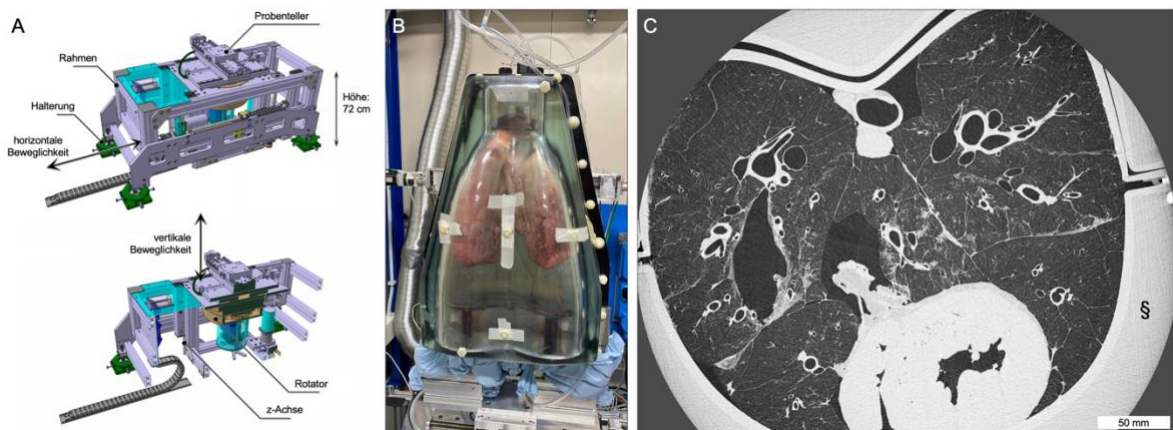


Abbildung 28: Optimierungen des Probenträgers. A) CAD-Aufbau der Probenträgereinheit. Die Einheit kann mit Proben von bis zu 120 kg belastet werden, was nun eine Untersuchung des ArtiChest© Thoraxphantoms mit wassergefüllten äußeren Kammern erlaubt (B), hierdurch wird die weichgewebdichte der menschlichen Brustwand simuliert. Die Probenträgereinheit erlaubt zudem durch exakte vertikale Beweglichkeit und 360° Rotation zum einen die Abbildung des gesamten Thoraxquerschnittes (C) und schafft zum anderen die technischen Voraussetzungen für helikale CT Akquisitionen. Letztere werden in Folgeexperimenten erprobt. Abb. A) CAD mit freundlicher Genehmigung durch Nicola Sodini und Dr. Diego Dreossi, Elettra Synchrotron, Triest, Italien; Publikation in Vorbereitung.

um die Weichgewebedichte der menschlichen Brustwand zu simulieren. Mit dem neu installierten Probenhalter ist nun in ersten Probeversuchen eine Untersuchung des Phantoms unter Wasserbeladung möglich. Zudem erlaubt der neue Probenhalter eine kontinuierliche Rotation der Probe um 360°, gepaart mit der erweiterten horizontalen Beweglichkeit sind somit Untersuchungen der Lunge in ihrer gesamten horizontalen Ausdehnung trotz des limitierten Abbildungsfeldes von 120 mm² möglich (Abb. 28), ein entsprechendes Manuskript befindet sich in Vorbereitung.

Theoretisch möglich und für Folgeexperimente geplant ist nun auch eine Bildakquisition in helikaler Technik, die aufgrund einer schnelleren Akquisitionszeit im Laufe der 1990er Jahre in der klinischen CT weitgehend die schrittweise Akquisitionstechnik ablöste (Kalender WA 1994). Letztlich gilt es noch den Einfluss des thorakalen Skeletts auf die Bildqualität zu prüfen. Die aktuellen technischen Gegebenheiten an der SYRMEP Beam Line erlauben Untersuchungen in einem Energiebereich zwischen 8 keV und 40 keV, ob diese Energie ausreicht um einen Brustkorb auf humanem Größenmaßstab mitsamt dem thorakalen Skelett (Schultergürtel, Rippen, Brustwirbelsäule) abzubilden soll in bereits avisierten Folgeexperimenten am Großtiermodell erprobt werden. Im Rahmen dieser Überlegungen diskutieren wir auch eine

technische Nachrüstung der Beam Line um den nutzbaren Energiebereich bis auf 80 keV zu erhöhen. Der praktische Nutzen einer solchen kostenintensiven Aufrüstung kann exemplarisch z.B. an der IMBL des australischen Synchrotrons (Donnelley et al. 2018) nachgewiesen werden, auch hierzu laufen aktuell Planungen.

Wie in Abb. 16, 17 und 19 sowie Tabelle 3 gezeigt, wurde durch eine Erhöhung des Proben-zu-Detektorabstandes die Bildqualität der SRCT verbessert. Der ideale Proben-zu-Detektorabstand (z) kann mithilfe der Fresnel-Zahl anhand der Größe der abzubildenden Struktur von Interesse (d), der Pixelgröße (p), der Wellenlänge und des geometrischen Vergrößerungsfaktors (M) berechnet werden (Krenkel 2015; Gradl 2017).

$$F = \frac{(d \cdot p)^2}{\lambda \cdot z_2 \cdot M} \quad (8)$$

Mit einem durchschnittlichen Durchmesser von ca. 200 μm (Ochs et al. 2004) würde der menschliche pulmonale Alveolus einen idealen Proben-zu-Detektorabstand von 128m mit unserem aktuellen Versuchsaufbau SRCT voraussetzen. Zu beachten sind aber bei solchen Überlegungen, dass die freie Propagation in Luft zu einer Schwächung des Röntgenstrahls führt und zwar nach dem Durchdringen des Patienten, eine Erhöhung der Strahlendosis würde resultieren. Theoretisch möglich wäre ein Aufbau, indem der Röntgenstrahl nach Durchdringen des Patienten in ein Vakuum überführt wird, um so den Proben-zu-Detektorabstand verlustfrei zu erhöhen.

Auch nach erfolgter Bildakquisition kann optimierend auf die Bildqualität Einfluss genommen werden. In dieser Studie wurden vergleichsweise einfache und wenig rechenintensive Algorithmen zur Bildrekonstruktion verwendet. Gefilterte Rückprojektion ist ein auf der Radon-Transformation basierendes Verfahren, welches auf dem Prinzip beruht, dass Projektionen ähnlich wie sie aus einer Struktur herausprojiziert wurden, auch wieder zurückprojiziert werden können. Dabei werden systemspezifische Informationen zu Fehler- und Artefaktanfälligkeit des Tomographens außer Acht gelassen. Diese Informationen werden bei den iterativen Rekonstruktionsalgorithmen miteinbezogen um Bewegungsartefakte, Rauschen und Strahlendosis zu reduzieren, damit steigt allerdings auch erheblich der Rechenaufwand (Barkan et al. 2013). Zuletzt ziehen bereits zunehmend Prinzipien der artifiziellen Intelligenz und des maschinellen Lernens in die tomographische Bildrekonstruktion

ein, die z.B. das Bildrauschen reduzieren und die Ortsauflösung verbessern können (Kang et al. 2017; Solomon et al. 2020).

Weiteres Verbesserungspotenzial besteht in der aktuell mit 4 mm noch sehr limitierten axialen Ausdehnung einer einzelnen SRCT Akquisition. Es besteht die Möglichkeit mehrere Akquisitionen nacheinander an konsekutiven Positionen entlang der z-Ebene zu akquirieren und dann digital zusammenzufügen, dieses Vorgehen ist jedoch perspektivisch nicht sinnvoll am Patienten anzuwenden, da von gewissen Unterschieden in der Inspirationstiefe bei aufeinanderfolgenden Atemmanövern auszugehen ist. Eine Akquisition in singulärer Atemanhaltechnik (single breathhold maneuver) ist zu vermeiden. Die axiale Aufnahmeausdehnung kann jedoch auch technisch erweitert werden: 2015 wurde am australischen Synchrotron ein phasenerhaltender Röntgenstrahlaufweiter für die biomedizinische Röntgenbildgebung etabliert. Hiermit war es möglich unter Anordnung zweier zylindrisch gebogener Kristalle den Ausgangsstrahl unter Wahrung der Strahlkohärenz und der Phaseneigenschaften um den Faktor 12 zu erweitern. Erhaltener Phasenkontrast wurde am Beispiel einer murinen Lunge gezeigt (Martinson et al. 2015). Theoretisch übertragen auf unseren Versuchsaufbau wären axiale Aufnahmeabdeckungen von mehreren Zentimetern in Akquisitionen mit singulärem Atemanhalteverfahren denkbar.

Erhöhte Messbereiche entlang der z-Achse werden perspektivisch zur Abbildung kleiner umschriebener Zielstrukturen gebraucht. Wenn etwa die mikrostrukturelle Charakterisierung eines aus der klinischen CT bekannten Lungenrundherdes mit lokaler SRCT im Sinne einer „virtuellen Biopsie“ geplant ist, muss die Position des Herdbefundes, insbesondere in der z-Ebene möglichst exakt abgeschätzt werden. Hierzu werden voraussichtlich konventionelle klinische CT Untersuchungen dienen. Dabei ist von einer gewissen Lagevariation auszugehen, da die Positionierung des Patienten in konventionellen CT Untersuchungen horizontal in Rückenlage und in Ausnahmefällen in Bauchlage erfolgt. Die Patientenpositionierung in der SRCT muss aufgrund der Quellen-Detektor-Geometrie für die Lungenbildgebung gezwungenermaßen vertikal erfolgen. In der Strahlentherapie werden bereits seit den 1950er Jahren vertikale Patientenpositionierungen vorgenommen, hierfür wurden isozentrisch rotierende Stühle entworfen, deren Design sich auf unseren Versuchsaufbau übertragen ließe (Rahim et al. 2020). Klinische CT Systeme mit aufrechter Patientenpositionierung befinden sich aktuell in der Erprobung, sie zeigen eine Halbierung der Patientenpositionierungszeit und eine gute psychologische Toleranz durch den Patienten (Jinzaki et al. 2020), sie wären für die Planung einer lokalen SRCT im Sinne einer „virtuellen Biopsie“ zu präferieren. Die vertikale

Patientenpositionierung geht perspektivisch mit Vorteilen für die Lungenbildgebung einher: Erstens hat sich gezeigt, dass Patienten mit Dyspnoe von einer aufrechten Positionierung profitieren, da sie etwaige Atemkommandos besser befolgen können und zweitens wird in aufrechter Position bei Inspiration ein höheres Lungenvolumen erreicht, was sich positiv auf die Organosize und die diagnostische Aussagekraft auswirkt (Schreuder et al. 2022). So konnten Yang et al. (2014) zeigen, dass das Ausmaß der Bewegung innerhalb der Lunge in aufrechter Position geringer und die absoluten Lungenvolumina deutlich größer als in Rückenlage waren, auch die Zwerchfellbewegung ist nachweislich in vertikaler Positionierung geringer als in horizontaler Positionierung (Takazakura et al. 2004). Neben physiologischen und anatomischen Vorteilen konnten McCarroll et al. (2017) darüber hinaus psychologische Nützlichkeiten von aufrechter Positionierung für den Patienten zeigen. Ein möglicher diagnostischer Ablaufplan ist in Abb. 29 perspektivisch skizziert.

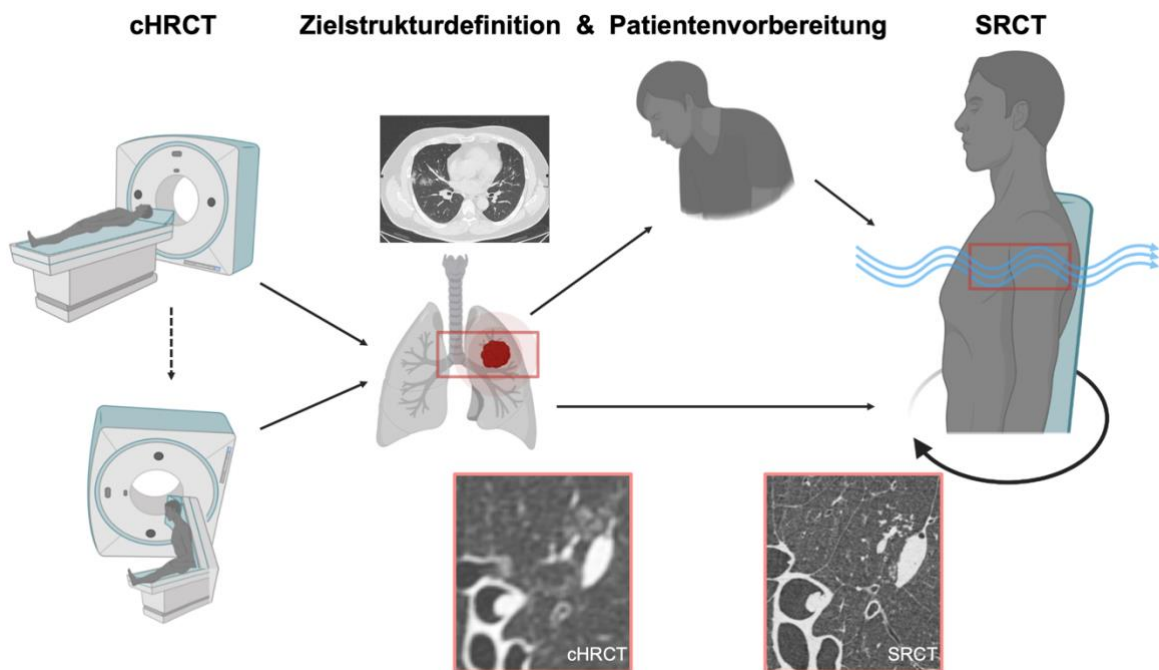


Abbildung 29: Skizzierter möglicher diagnostischer Ablaufplan zur „virtuellen Biopsie“. Basierend auf einer cHRCT wird eine Läsion als weiter abklärungsbedürftig definiert. In Abhängigkeit von der Größe, Konfiguration und Lage der Läsion wird ergänzend eine aufrechte cHRCT durchgeführt. Es folgt die Planung der SRCT, das Untersuchungsvolumen wird festgelegt. Wenn nötig werden Vorbereitungen zum Bewegungsmanagement getroffen; in Analogie zu Strategien aus der onkologischen Strahlentherapie können in Abhängigkeit von der Patientenmorbidity verschiedene Atemanhaltetechniken, Nachverfolgungstechniken der Atembewegung oder Atemgatingverfahren angewendet werden (Cole et al. 2014; Caillet et al. 2017). Der Patient wird dann auf einem isozentrisch rotierenden Untersuchungstuhl am Synchrotron untersucht. Abbildung erstellt mit Hilfe von BioRender [<https://app.biorender.com>].

5 Zusammenfassung

Diese Arbeit zeigt die Erprobung von propagationsbasierter lokaler Phasenkontrasttomographie der Lunge auf menschlichem Größenmaßstab unter Verwendung klinisch vertretbarer Strahlendosen. Die Mikrostruktur der Lunge prädestiniert das Organ für phasensensitive Bildgebungstechniken, jedoch ist bislang noch keine klinisch sinnvolle Translation auf den Patienten erfolgt. Es konnte mit der aktuellen Studie gezeigt werden, dass lokale ultra-hochauflösende tomographische Synchrotronstrahlen-basierte Bildgebung der Lunge an frischen nicht-fixierten Lungen auf menschlicher Größenskala mit klinisch vertretbaren Dosismengen möglich ist. Die resultierenden Bilddaten scheinen in ersten Untersuchungen nach objektiven und subjektiven-radiologischen Bewertungskriterien der klinischen Computertomographie überlegen zu sein. Für eine tatsächliche klinische Anwendung sind weitere technische Optimierungen notwendig und es gilt die Patientengruppen zu identifizieren, die von der lokalen Phasenkontrast-Computertomographie einen diagnostischen und klinischen Mehrwert, z.B. durch Umgehung einer invasiven Biopsie, erlangen. Um die Vorteile der lokalen Phasenkontrast-Computertomographie weiter zu bewerten und zu optimieren mit dem Ziel sie als eine neue Methode für die Lungenbildgebung im Menschen etablieren zu können, ist es geplant am italienischen Synchrotron eine dezidierte Patienten Beamline für die pulmonale Bildgebung zu errichten. Die hier gezeigten Arbeiten dienen zusätzlich der Planung dieser Beamline.

6 Literaturverzeichnis

- Albers J, Markus MA, Alves F, Dullin C (2018): X-ray based virtual histology allows guided sectioning of heavy ion-stained murine lungs for histological analysis. *Sci Rep* 8, 7712
- Alvarez RE, Macovski A (1976): Energy-selective reconstructions in X-ray computerised tomography. *Phys Med Biol* 21, 733–744
- Arfelli F, Bonvicini V, Bravin A, Burger P, Cantatore G, Castelli E, Di Michiel M, Longo R, Olivo A, Pani S, et al. (1997): Design and evaluation of AC-coupled, FOXFET-biased, “edge-on” silicon strip detectors for X-ray imaging. *Nucl Instrum Methods Phys Res A* 385, 311–320
- Barkan O, Weill J, Averbuch A, Dekel S (2013): Adaptive Compressed Tomography Sensing. In: 2013 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. *IEEE Open J Control Syst*, 2195–2202
- Bayat S, Porra L, Suortti P, Thomlinson W (2020): Functional lung imaging with synchrotron radiation: Methods and preclinical applications. *Phys Med* 79, 22–35
- Behr J, Günther A, Bonella F, Dinkel J, Fink L, Geiser T, Geißler K, Gläser S, Handzhiev S, Jonigk D, et al. (2020): S2K-Leitlinie zur Diagnostik der idiopathischen Lungenfibrose. *Pneumologie* 74, 263–293
- Berger MJ (1992): ESTAR, PSTAR and ASTAR: Computer Codes for Calculating Stopping Power and Range Tables for Electrons, Protons and Helium Ions. National Institute of Standards and Technology Report NISTIR 4999
- Biederer J, Heller M (2003): Artificial Thorax for MR Imaging Studies in Porcine Heart-Lung Preparations. *Radiology* 226, 250–255
- Biederer J, Dinkel J, Bolte H, Welzel T, Hoffmann B, Thierfelder C, Mende U, Debus J, Heller M, Kauczor H-U (2007): Respiratory-Gated Helical Computed Tomography of Lung: Reproducibility of Small Volumes in an Ex Vivo Model. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 69, 1642–1649
- Bonse U, Hart M (1965): AN X-RAY INTERFEROMETER. *Appl Phys Lett* 6, 155–156
- Bravin A, Coan P, Suortti P (2013): X-ray phase-contrast imaging: from pre-clinical applications towards clinics. *Phys Med Biol* 58, R1–R35
- Broche L, Pisa P, Porra L, Degrugilliers L, Bravin A, Pellegrini M, Borges JB, Perchiazzi G, Larsson A, Hedenstierna G, Bayat S (2019): Individual Airway Closure Characterized In Vivo by Phase-Contrast CT Imaging in Injured Rabbit Lung. *Crit Car Med* 47, e774–e781
- Brombal L (2020): Effectiveness of X-ray phase-contrast tomography: effects of pixel size and magnification on image noise. *J Inst* 15, C01005–C01005
- Bueno J, Landeras L, Chung JH (2018): Updated Fleischner Society Guidelines for Managing Incidental Pulmonary Nodules: Common Questions and Challenging Scenarios. *Radiographics* 38, 1337–1350

- Burkhardt R, Gora T, Fingerle AA, Sauter AP, Meurer F, Gassert FT, Dobiassch S, Schilling D, Feuchtinger A, Walch AK, et al. (2021): In-vivo X-ray dark-field computed tomography for the detection of radiation-induced lung damage in mice. *Phys Imaging Radiat Oncol* 20, 11–16
- Caillet V, Booth JT, Keall P (2017): IGRT and motion management during lung SBRT delivery. *Phys Med* 44, 113–122
- Cole AJ, Hanna GG, Jain S, O’Sullivan JM (2014): Motion Management for Radical Radiotherapy in Non-small Cell Lung Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 26, 67–80
- Collins J, Blankenbaker D, Stern EJ (1998): CT patterns of bronchiolar disease: what is „tree-in-bud“?. *AJR Am J Roentgenol* 171, 365–370
- Donnelley M, Morgan KS, Gradl R, Klein M, Hausermann D, Hall C, Maksimenko A, Parsons DW (2019): Live-pig-airway surface imaging and whole-pig CT at the Australian Synchrotron Imaging and Medical Beamline. *J Synchrotron Rad* 26, 175–183
- Donnelly EF, Price RR, Pickens DR (2003): Quantification of the effect of system and object parameters on edge enhancement in phase-contrast radiography. *Med Phys* 30, 2888–2896
- Eckermann M, Frohn J, Reichardt M, Osterhoff M, Sprung M, Westermeier F, Tzankov A, Werlein C, Kühnel M, Jonigk D, Salditt T (2020): 3D virtual pathohistology of lung tissue from Covid-19 patients based on phase contrast X-ray tomography. *eLife* 9, e60408
- Fuchs T, Kalender WA (2003): On the correlation of pixel noise, spatial resolution and dose in computed tomography: theoretical prediction and verification by simulation and measurement. *Phys Med* 19, 153–164
- Gassert FT, Burkhardt R, Gora T, Pfeiffer D, Fingerle AA, Sauter AP, Schilling D, Rummeny EJ, Schmid TE, Combs SE, et al. (2022): X-ray Dark-Field CT for Early Detection of Radiation-induced Lung Injury in a Murine Model. *Radiology* 212332
- Giacomini JC, Gordon H, O’Neil R, Van Kessel A, Cason B, Chapman D, Lavendar W, Gmur N, Menk R, Thomlinson W, et al. (1998): Bronchial imaging in humans using xenon K-edge dichromography. *Nucl Instrum Methods Phys Res A* 406, 473–478
- Gradl R, Dierolf M, Hehn L, Günther B, Yildirim AÖ, Gleich B, Achterhold K, Pfeiffer F, Morgan KS (2017): Propagation-based Phase-Contrast X-ray Imaging at a Compact Light Source. *Sci Rep* 7, 4908
- Hata A, Yanagawa M, Honda O, Kikuchi N, Miyata T, Tsukagoshi S, Uranishi A, Tomiyama N (2018): Effect of Matrix Size on the Image Quality of Ultra-high-resolution CT of the Lung. *Acad Radiol* 25, 869–876
- Hauke C, Bartl P, Leghissa M, Ritschl L, Sutter SM, Weber T, Zeidler J, Freudenberger J, Mertelmeier T, Radicke M, et al. (2018): A preclinical Talbot-Lau prototype for x-ray dark-field imaging of human-sized objects. *Med Phys* 45, 2565–2571
- Henke BL, Gullikson EM, Davis JC (1993): X-Ray Interactions: Photoabsorption, Scattering, Transmission, and Reflection at $E = 50\text{--}30,000$ eV, $Z = 1\text{--}92$. *At Data Nucl Data Tables* 54, 181–342

- Iwasawa T, Sato M, Yamaya T, Sato Y, Uchida Y, Kitamura H, Hagiwara E, Komatsu S, Utsunomiya D, Ogura T (2020): Ultra-high-resolution computed tomography can demonstrate alveolar collapse in novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Jpn J Radiol* 38, 394–398
- Jacobson B (1953): Dichromatic Absorption Radiography. *Dichromography. Acta Radiol* 39, 437–452
- Jinzaki M, Yamada Y, Nagura T, Nakahara T, Yokoyama Y, Narita K, Ogihara N, Yamada M (2020): Development of Upright Computed Tomography With Area Detector for Whole-Body Scans: Phantom Study, Efficacy on Workflow, Effect of Gravity on Human Body, and Potential Clinical Impact. *Invest Radiol* 55, 73–83
- Kakinuma R, Moriyama N, Muramatsu Yukio, Gomi S, Suzuki M, Nagasawa H, Kusumoto M, Aso T, Muramatsu Yoshihisa, Tsuchida T, et al. (2015): Ultra-High-Resolution Computed Tomography of the Lung: Image Quality of a Prototype Scanner. *PLoS One* 12, e0145357
- Kalender WA (1994): Technical foundations of spiral CT. *Semin Ultrasound CT MR* 15, 81–89
- Kang E, Min J, Ye JC (2017): A deep convolutional neural network using directional wavelets for low-dose X-ray CT reconstruction. *Med Phys* 44, e360–e375
- Kang M-J, Park CM, Lee C-H, Goo JM, Lee HJ (2010): Dual-Energy CT: Clinical Applications in Various Pulmonary Diseases. *Radiographics* 30, 685–698
- Kitchen MJ, Lewis RA, Yagi N, Uesugi K, Paganin D, Hooper SB, Adams G, Jureczek S, Singh J, Christensen CR, et al. (2005): Phase contrast X-ray imaging of mice and rabbit lungs: a comparative study. *BJR* 78, 1018–1027
- Kitchen MJ, Buckley GA, Gureyev TE, Wallace MJ, Andres-Thio N, Uesugi K, Yagi N, Hooper SB (2017): CT dose reduction factors in the thousands using X-ray phase contrast. *Sci Rep* 7, 15953
- Koyanagi M, Machida H, Kariyasu T, Fukushima K, Yamashita K, Ohara A, Gomyo M, Nakanishi A, Yokoyama K (2018): Clinical Applications of the Latest Ultra-High-Resolution CT and Iterative Reconstruction Algorithm: Things Radiologist and Radiographer Need to Know. *Eur Radiol ECR 2018*, C-1477
- Krenkel, M (2015): Cone-beam x-ray phase-contrast tomography for the observation of single cells in whole organs. *Mathematisch-naturwissenschaftliche Doktorarbeit. Georg-August-Universität Göttingen.*
- Kreuter M, Warth A, Wenz H, Heussel CP (2013): Idiopathische Lungenfibrose: Diagnostik und Differenzialdiagnose. *Pneumologie* 10, 89–97
- Lewis RA (2004): Medical phase contrast x-ray imaging: current status and future prospects. *Phys Med Biol* 49, 3573–3583
- Li B, Avinash GB, Hsieh J (2007): Resolution and noise trade-off analysis for volumetric CT. *Med Phys* 34, 7

- Lovric G, Vogiatzis Oikonomidis I, Mokso R, Stampanoni M, Roth-Kleiner M, Schittny JC (2017): Automated computer-assisted quantitative analysis of intact murine lungs at the alveolar scale. *PLoS One* 12, e0183979
- Mai C, Verleden SE, McDonough JE, Willems S, De Wever W, Coolen J, Dubbeldam A, Van Raemdonck DE, Verbeken EK, Verleden GM, et al. (2017): Thin-Section CT Features of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Correlated with Micro-CT and Histologic Analysis. *Radiology* 283, 252–263
- Martinson M, Samadi N, Basseby B, Gomez A, Chapman D (2015): Phase-preserving beam expander for biomedical X-ray imaging. *J Synchrotron Rad* 22, 801–806
- McCarroll RE, Beadle BM, Fullen D, Balter PA, Followill DS, Stingo FC, Yang J, Court LE (2017): Reproducibility of patient setup in the seated treatment position: A novel treatment chair design. *J Appl Clin Med Phys* 18, 223–229
- McCullough CH, Leng S, Yu L, Fletcher JG (2015): Dual- and Multi-Energy CT: Principles, Technical Approaches, and Clinical Applications. *Radiology* 276, 637–653
- Modregger P, Cremona TP, Benarafa C, Schittny JC, Olivo A, Endrizzi M (2016): Small angle x-ray scattering with edge-illumination. *Sci Rep* 6, 30940
- Momose A (2020): X-ray phase imaging reaching clinical uses. *Phys Med* 79, 93–102
- Momose A, Takeda T, Itai Y, Hirano K (1996): Phase-contrast X-ray computed tomography for observing biological soft tissues. *Nat Med* 2, 473–475
- Ochs M, Nyengaard JR, Jung A, Knudsen L, Voigt M, Wahlers T, Richter J, Gundersen HJG (2004): The Number of Alveoli in the Human Lung. *Am J Respir Crit Care Med* 169, 120–124
- Okajima Y, Come CE, Nardelli P, Sonavane SK, Yen A, Nath HP, Terry N, Grumley SA, Ahmed A, Kligerman S, et al. (2020): Luminal Plugging on Chest CT Scan. *Chest* 158, 121–130
- Olivo A (2021): Edge-illumination x-ray phase-contrast imaging. *J Phys Condens Matter* 33, 363002
- Oostveen LJ, Boedeker KL, Brink M, Prokop M, de Lange F, Sechopoulos I (2020): Physical evaluation of an ultra-high-resolution CT scanner. *Eur Radiol* 30, 2552–2560
- Paganin D, Mayo SC, Gureyev TE, Miller PR, Wilkins SW (2002): Simultaneous phase and amplitude extraction from a single defocused image of a homogeneous object. *J Microsc* 206, 33–40
- Prokop M (2008): Strahlendosis in der Computertomographie: Risiko und Herausforderung. *Radiologe* 48, 229–242
- PubMed® (2022): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Ultra-High-Resolution+CT>. Abgerufen am 30.01.2022 22:48. National Library of Medicine, 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894 (Internetquelle)
- Rahim S, Korte J, Hardcastle N, Hegarty S, Kron T, Everitt S (2020): Upright Radiation Therapy—A Historical Reflection and Opportunities for Future Applications. *Front Oncol* 10, 213

- Russell WMS, Burch LR: The principles of humane experimental technique. Methuen, London 1959
- Ruzanski E, Chandrasekar V, Wang Y (2011): The CASA Nowcasting System. *J Atmos Ocean Technol* 28, 640–655
- Sanctorum J, Sijbers J, Beenhouwer JD (2021): Dark Field Sensitivity In Single Mask Edge Illumination Lung Imaging. *IEEE 18th International Symposium on Biomedical Imaging*. IEEE, Nice, France, 775–778
- Schittny JC, Mund SI, Stampanoni M (2008): Evidence and structural mechanism for late lung alveolarization. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 294, L246–L254
- Schlemmer H-P (2021): The Eye of the CT Scanner: The story of learning to see the invisible or from the fluorescent screen to the photon-counting detector. *Rofo* 193, 1034–1049
- Schreuder N, Ding X, Li Z (2022): Fixed beamlines can replace gantries for particle therapy. *Med Phys* 49, 2097–2100
- Servais AB, Valenzuela CD, Kienzle A, Ysasi AB, Wagner WL, Tsuda A, Ackermann M, Mentzer SJ (2018): Functional Mechanics of a Pectin-Based Pleural Sealant after Lung Injury. *Tissue Eng Part A* 24, 695–702
- Servais AB, Kienzle A, Ysasi AB, Valenzuela CD, Wagner WL, Tsuda A, Ackermann M, Mentzer SJ (2019): Structural heteropolysaccharides as air-tight sealants of the human pleura: Heteropolysaccharide Pleural Sealants. *J Biomed Mater Res* 107, 799–806
- Snigirev A, Snigireva I, Kohn V, Kuznetsov S, Schelokov I (1995): On the possibilities of x-ray phase contrast microimaging by coherent high-energy synchrotron radiation. *Rev Sci Instrum* 66, 5486–5492
- Solomon J, Lyu P, Marin D, Samei E (2020): Noise and spatial resolution properties of a commercially available deep learning-based CT reconstruction algorithm. *Med Phys* 47, 3961–3971
- Suhonen H, Porra L, Bayat S, Sovijärvi ARA, Suortti P (2008): Simultaneous in vivo synchrotron radiation computed tomography of regional ventilation and blood volume in rabbit lung using combined K-edge and temporal subtraction. *Phys Med Biol* 53, 775–791
- Suortti P, Keyriläinen J, Thomlinson W (2013): Analyser-based x-ray imaging for biomedical research. *J Phys D: Appl Phys* 46, 494002
- Takazakura R, Takahashi M, Nitta N, Murata K (2004): Diaphragmatic motion in the sitting and supine positions: Healthy subject study using a vertically open magnetic resonance system. *J Magn Reson Imaging* 19, 605–609
- Takeda T, Yoneyama A, Wu J, Thet-Thet-Lwin, Momose A, Hyodo K (2012): In vivo physiological saline-infused hepatic vessel imaging using a two-crystal-interferometer-based phase-contrast X-ray technique. *J Synchrotron Rad* 19, 252–256

- Van Engen RE, Bosmans H, Bouwman RW, Dance DR, Heid P, Lazzari B, Marshall N, Schopphoven S, Strudley C, Thijssen MAO et al. (2014): A European protocol for technical quality control of breast tomosynthesis systems. *Breast Imaging Springer*, 452-459
- Viermetz M, Gustschin N, Schmid C, Haeusele J, von Teuffenbach M, Meyer P, Bergner F, Lasser T, Proksa R, Koehler T, Pfeiffer F (2022): Dark-field computed tomography reaches the human scale. *Proc Natl Acad Sci USA* 119, e2118799119
- Wagner W, Bennett RD, Ackermann M, Ysasi AB, Belle J, Valenzuela CD, Pabst A, Tsuda A, Konerding MA, Mentzer SJ (2015): Elastin Cables Define the Axial Connective Tissue System in the Murine Lung. *Anat Rec* 298, 1960–1968
- Wagner W, Dullin C, Andreas S, Lizé M (2021): Three-dimensional assessment of bronchiectasis in a mouse model of mucociliary clearance disorder. *ERJ Open Res* 7, 00635–02020
- Wagner WL, Wuennemann F, Pacilé S, Albers J, Arfelli F, Dreossi D, Biederer J, Konietzke P, Stiller W, Wielpütz MO, et al. (2018): Towards synchrotron phase-contrast lung imaging in patients – a proof-of-concept study on porcine lungs in a human-scale chest phantom. *J Synchrotron Rad* 25, 1827–1832
- Wang J, Fleischmann D (2018): Improving Spatial Resolution at CT: Development, Benefits, and Pitfalls. *Radiology* 289, 261–262
- Webb WR (2006): Thin-Section CT of the Secondary Pulmonary Lobule: Anatomy and the Image—The 2004 Fleischner Lecture. *Radiology* 239, 322–338
- Wehrse E, Klein L, Rotkopf LT, Wagner WL, Uhrig M, Heußel CP, Ziener CH, Delorme S, Heinze S, Kachelrieß M, et al. (2021): Photon-counting detectors in computed tomography: from quantum physics to clinical practice. *Radiologe* 61, 1–10
- Weibel ER (2009): What makes a good lung?. *Swiss Med Wkly* 139, 375-386
- Westöö C, Norvik C, Peruzzi N, van der Have O, Lovric G, Jeremiasen I, Tran P-K, Mokso R, de Jesus Perez V, Brunnström H, et al. (2021): Distinct types of plexiform lesions identified by synchrotron-based phase-contrast micro-CT. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 321, L17–L28
- Yanagawa M, Hata A, Honda O, Kikuchi N, Miyata T, Uranishi A, Tsukagoshi S, Tomiyama N (2018): Subjective and objective comparisons of image quality between ultra-high-resolution CT and conventional area detector CT in phantoms and cadaveric human lungs. *Eur Radiol* 28, 5060–5068
- Yang J, Chu D, Dong L, Court LE (2014): Advantages of simulating thoracic cancer patients in an upright position. *Pract Radiat Oncol* 4, e53-e58
- Yoneyama A, Takeda T, Tsuchiya Y, Wu J, Thet-Thet-Lwin, Koizumi A, Hyodo K, Itai Y (2004): A phase-contrast X-ray imaging system - with a 60×30mm field of view - based on a skew-symmetric two-crystal X-ray interferometer. *Nucl Instrum Methods Phys Res A* 523, 217–222
- Ysasi AB, Wagner WL, Bennett RD, Ackermann M, Valenzuela CD, Belle J, Tsuda A, Konerding MA, Mentzer SJ (2015): Remodeling of alveolar septa after murine pneumonectomy. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 308, L1237–L1244

Danksagung

Ich danke Herrn Priv.-Doz. Dr. sc. hum. Christian Dullin für seine Unterstützung und seine Hilfe im Rahmen dieser Arbeit. Darüber hinaus danke ich dem Deutschen Zentrum für Lungenforschung und dem Translational Lung Research Center Heidelberg sowie seinem Direktor, Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Ulrich Kauczor, für die Unterstützung dieser Arbeit. Zuletzt gilt mein Dank dem Elettra Sincrotrone Trieste und der Leiterin der SYRMEP Beamline, Frau Dr. Giuliana Tromba für ihre Unterstützung dieser Arbeit und für ihr visionäres Interesse an innovativer Lungenbildgebung.