



Technische Universität München

Fakultät für Medizin

**Dunkelfeld-Radiographie:
Erste Ergebnisse in gesunden Probanden und
Patienten mit Lungenemphysem**

Florian Tilman Gassert

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: apl. Prof. Dr. Bernhard Haslinger

Prüfer*innen der Dissertation:

1. Prof. Dr. Daniela Pfeiffer
2. Prof. Dr. Julia Herzen
3. Prof. Dr. Julia Ley-Zaporozhan

Die Dissertation wurde am 30.11.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.07.2022 angenommen.

Meinen Brüdern Felix, Philipp und Julius

Inhaltsverzeichnis

1.) Einleitung	4
1.1) Grundlagen der Dunkelfeld-Radiographie	4
1.1.1) Konventionelles absorptionsbasiertes Röntgen	4
1.1.2) Grundprinzip des Dunkelfeld-Röntgens	7
1.3) Lungenemphysem	13
1.4) Präklinische Evaluation der Dunkelfeld-Röntgen-Methode	14
1.4.1) Ex-vivo Gewebe	14
1.4.2) Mausmodell	15
1.4.3) Großtiermodell	15
1.4.4) Ex-vivo Anwendung an menschlichen Leichen	16
1.5) Erster klinischer Prototyp-Scanner	16
1.6) Zielsetzung	17
2.) Material und Methoden	18
2.1) Patienten	18
2.2) Aufbau des Dunkelfeld-Röntgen-Prototypen	20
2.3) Quantitative Auswertung des Dunkelfeldsignals	22
2.4) Akquisition der CT-Scans	24
2.5) Lungenemphysem-Evaluation anhand der CT-Scans	24
2.6) Statistische Auswertung	26
3.) Publikationen	28
3.1) X-ray Dark-Field Chest Imaging: Qualitative and Quantitative Results in Healthy Humans	28
3.2) Qualitative and Quantitative Assessment of Emphysema using Dark-field Chest Radiography	30
4.) Diskussion	32
5.) Zusammenfassung	38
6.) Literaturverzeichnis	39
7.) Anhang	49
7.1) Abkürzungsverzeichnis	49
7.2) Abbildungsverzeichnis	50
7.3) Danksagung	51
7.4) Mediale Resonanz in Zusammenhang mit dieser Arbeit	52
7.5) Eidesstattliche Erklärung	57
7.6) Publikationen	58

1.) Einleitung

1.1) Grundlagen der Dunkelfeld-Radiographie

1.1.1) Konventionelles absorptionsbasiertes Röntgen

Geschichtlicher Abriss

Vor ihrer Entdeckung im Jahr 1895 waren Röntgenstrahlen nur eine Art unbekannter Strahlung, die von experimentellen Entladungsröhren ausging. Sie wurden von Wissenschaftlern bemerkt, die die von diesen Röhren erzeugten Kathodenstrahlen untersuchten, bei denen es sich um energetische Elektronenstrahlen handelt, die erstmals 1869 beobachtet wurden. Diese Röhren wurden als Crookes-Röhren bezeichnet. Crookes-Röhren erzeugten freie Elektronen durch Ionisierung der Restluft in der Röhre durch eine hohe Gleichspannung von einigen Kilovolt bis 100 kV. Diese Spannung beschleunigte die von der Kathode kommenden Elektronen auf eine so hohe Geschwindigkeit, dass sie Röntgenstrahlen erzeugten, wenn sie auf die Anode oder die Glaswand der Röhre trafen [1].

William Morgan war wohl der erste Forscher, der – wenngleich wohl unwissentlich – Röntgenstrahlen erzeugte. Dabei legte er der Royal Society of London bereits 1785 eine Arbeit vor, in der er die Auswirkungen des Durchgangs elektrischer Ströme durch eine teilweise evakuierte Glasröhre beschrieb, wodurch ein durch Röntgenstrahlen erzeugtes Glühen entstand [2]. Zu weiteren Wissenschaftlern, die teils wissentlich, teils unwissentlich mit Röntgenstrahlen experimentierten, zählen unter anderem auch der Physikprofessor Fernando Sanford, welcher damals an der Stanford University tätig war, sowie Hermann Helmholtz in Berlin, der von 1886 bis 1888 mit Kathodenstrahlen experimentierte, die in einer Vakuumröhre erzeugt wurden.

Ab 1888 führte Philipp Lenard Experimente durch, um festzustellen, ob Kathodenstrahlen aus der Crookes-Röhre in die Luft gelangen konnten. Er baute eine Crookes-Röhre mit einem "Fenster" am Ende aus dünnem Aluminium, das der Kathode zugewandt war, so dass die Kathodenstrahlen darauf trafen. Er stellte fest, dass etwas durchkam, das fotografische Platten belichtete und Fluoreszenz verursachte. Er maß die Durchschlagskraft dieser Strahlen durch verschiedene Materialien. Es wurde vermutet, dass zumindest einige dieser "Lenard-Strahlen" tatsächlich Röntgenstrahlen waren [3]. 1889 veröffentlichte der in der Ukraine geborene Ivan Puluj, ein Dozent für Experimentalphysik am Prager Polytechnikum, der seit 1877 verschiedene

Konstruktionen von gasgefüllten Röhren gebaut hatte, um deren Eigenschaften zu untersuchen, eine Arbeit darüber, wie versiegelte fotografische Platten dunkel wurden, wenn sie den Strahlen aus den Röhren ausgesetzt wurden [4].

Kurz darauf, am 8. November 1895, stieß der deutsche Physikprofessor Wilhelm Röntgen bei Experimenten mit Lenard- und Crookes-Röhren auf Röntgenstrahlen und begann sie zu untersuchen. Er schrieb einen ersten Bericht "Über eine neue Art von Strahlen: Eine vorläufige Mitteilung" und reichte ihn am 28. Dezember 1895 in der Zeitschrift der Physikalisch-Medizinischen Gesellschaft in Würzburg ein [5] - die erste Arbeit über Röntgenstrahlen. Röntgen bezeichnete die Strahlung als "X", um darauf hinzuweisen, dass es sich um eine unbekannte Strahlungsart handelte. Für seine Entdeckung erhielt Röntgen im Jahr 1901 den ersten Nobelpreis für Physik.

Röntgen untersuchte Kathodenstrahlen aus einer Crookes-Röhre, die er in schwarze Pappe eingewickelt hatte, damit das sichtbare Licht aus der Röhre nicht störte, und benutzte dazu einen mit Bariumplatinocyanid bestrichenen Fluoreszenzschirm. Er bemerkte ein schwaches grünes Leuchten auf dem Schirm, etwa 1 Meter entfernt. Röntgen erkannte, dass einige unsichtbare Strahlen aus der Röhre den Karton durchdrangen und den Schirm zum Leuchten brachten. Er stellte fest, dass sie auch durch Bücher und Papiere auf seinem Schreibtisch hindurchgehen konnten. Röntgen machte sich daran, diese unbekanntes Strahlen systematisch zu untersuchen. Zwei Monate nach seiner ersten Entdeckung veröffentlichte er seine Arbeit [6].

Grundprinzip des absorptionsbasierten Röntgens

Das konventionelle Röntgen beruht noch heute auf dem damals von Wilhelm Conrad Röntgen entdeckten Prinzip. Auch der Aufbau einer Röntgenröhre hat sich in Bezug auf das Grundprinzip seither nicht wesentlich verändert. Dabei werden in einem hochevakuierten Glaskolben die an einer Glühkathode auf Grund des glühelektrischen Effekts, welcher durch eine angelegte Heizspannung hervorgerufen wird, ausgetretene Elektronen durch eine angelegte Beschleunigungsspannung in Richtung Anode beschleunigt. Beim Auftreffen auf das Anodenmaterial entstehen Röntgen-Quanten, welche aus der Röhre austreten.

Trifft der so erzeugte Röntgenstrahl nun auf ein Objekt, wird er abgeschwächt. Hierfür sind zwei Effekte maßgebend: Der photoelektrische Effekt und der Compton-Effekt.

Photoelektrischer Effekt

Der photoelektrische Effekt oder die photoelektrische Absorption ist eine der wichtigsten Formen der Wechselwirkung von Röntgen- und Gammaphotonen mit Materie. Ein Photon interagiert mit einem Elektron der inneren Schale eines Atoms und entfernt es aus seiner Schale (**Abbildung 1**) [7]. Dabei wird die gesamte Energie des einfallenden Photons auf das Elektron der Atomhülle übertragen, weshalb es sich hierbei um eine Form der Ionisation handelt. Eine wichtige Voraussetzung für diese Form der Abschwächung eines Röntgenstrahls ist, dass sich der Prozess nahe am Atomkern abspielt, weshalb vor allem innere Elektronen der Atomhülle betroffen sind. Abhängig ist dieser Effekt demnach auch von der Ordnungszahl des Atoms, sprich je schwerer der Atomkern, desto häufiger tritt der Photoeffekt auf. Da der Photoeffekt vor allem bei Energien unter 100 keV auftritt, also bei sogenannter „weicher Röntgenstrahlung“, ist er auf Grund des hohen Kalzium-Gehalts von Knochen insbesondere für die Darstellung ossärer Strukturen geeignet [8].

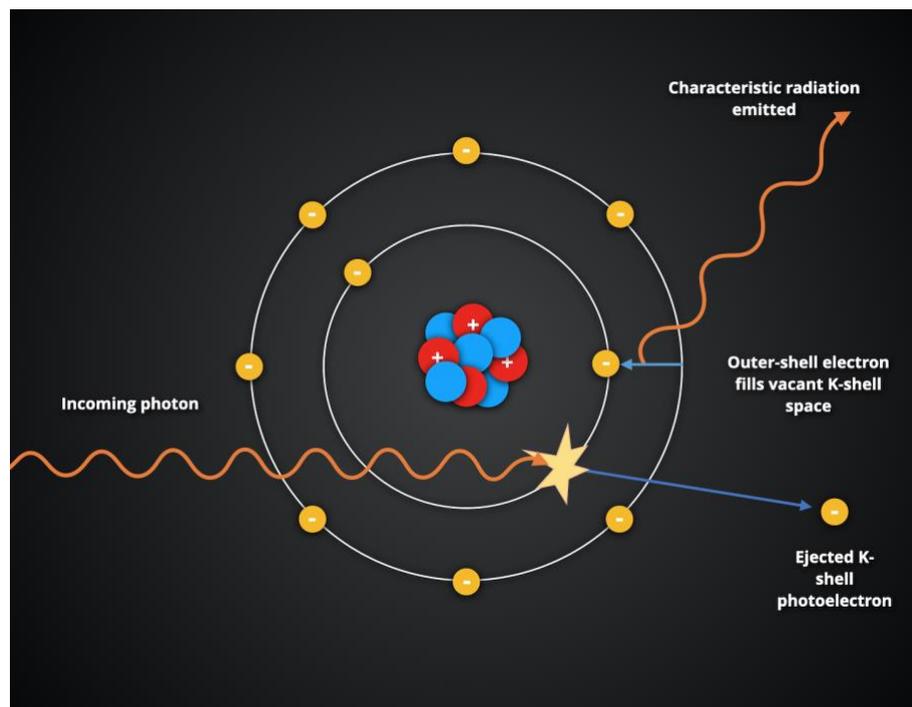


Abbildung 1: Graphische Darstellung des Photoelektrischen Effekts [7]

Compton-Effekt

Wenngleich beide Effekte zu einer Abschwächung des Röntgenstrahls führen, liegt dem Compton-Effekt ein anderer Mechanismus zugrunde als dem Photoelektrischen Effekt. Dabei handelt es sich um eine Form der Photon Interaktion, bei der es zu einer

Streuung der Röntgenstrahlung beim Auftreffen auf Materie kommt. Sie entsteht durch die Wechselwirkung des Photons (Röntgen- oder Gammastrahlung) mit freien (nicht an Atome gebundenen) oder lose gebundenen Valenzschalenelektronen (äußere Schale). Das resultierende einfallende Photon wird gestreut und gibt Energie an das Elektron ab (Rückstoßelektron). Das gestreute Photon hat eine andere Wellenlänge (beobachtetes Phänomen) und damit eine andere Energie ($E=hc/\lambda$). Energie und Impuls bleiben bei diesem Vorgang erhalten. Der Compton-Effekt ist ein partieller Absorptionsprozess, bei dem das ursprüngliche Photon Energie verloren hat, was als Compton-Verschiebung bekannt ist (d.h. eine Verschiebung der Wellenlänge/Frequenz). Die Wellenlängenänderung des gestreuten Photons kann durch $0,024 (1 - \cos \theta)$ bestimmt werden, wobei θ der Winkel des gestreuten Photons ist. Die Energie des gestreuten Photons nimmt also mit zunehmendem Streuphotonenwinkel ab (**Abbildung 2**) [9]. Der Compton-Effekt betrifft daher primär Valenzelektronen. Bei zunehmender „Härte“ der Röntgenstrahlung (also zunehmenden kV-Zahlen) überwiegt zunehmend der Compton-Effekt [8].

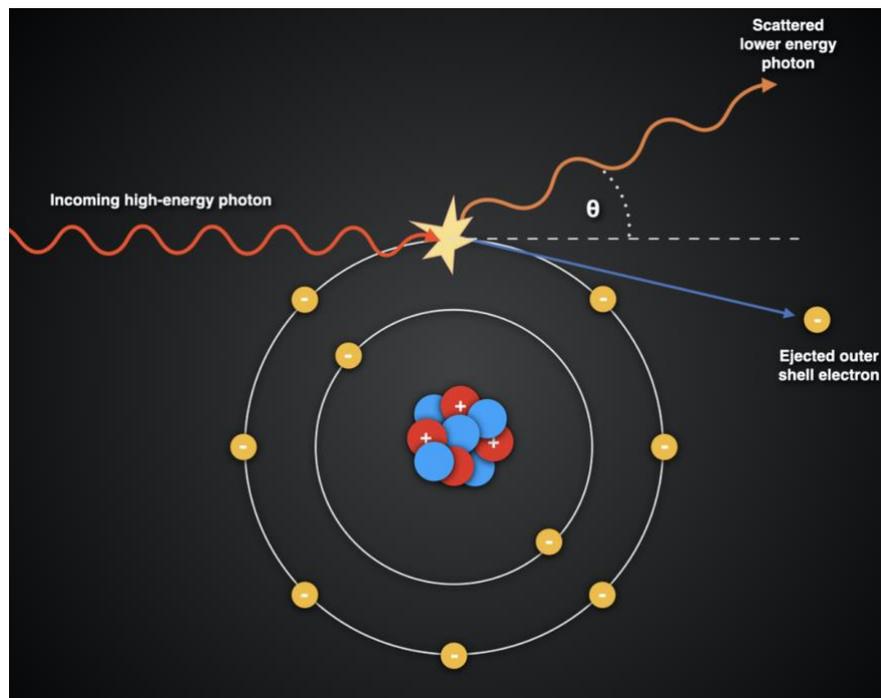


Abbildung 2: Graphische Darstellung des Compton-Effekts [10]

1.1.2) Grundprinzip des Dunkelfeld-Röntgens

Neben der Abschwächung der Röntgenstrahlen beim Auftreffen auf Materie kommt es zudem zu einer Phasenverschiebung und Kleinwinkelstreuung. Der resultierende

Phasen- und Dunkelfeldkontrast (**Abbildung 3**) sind zwei Kontrastmechanismen, die – im Gegensatz zur herkömmlichen, absorptionsbasierten Röntgenbildgebung – explizit den Wellencharakter des Röntgenlichts nutzen.

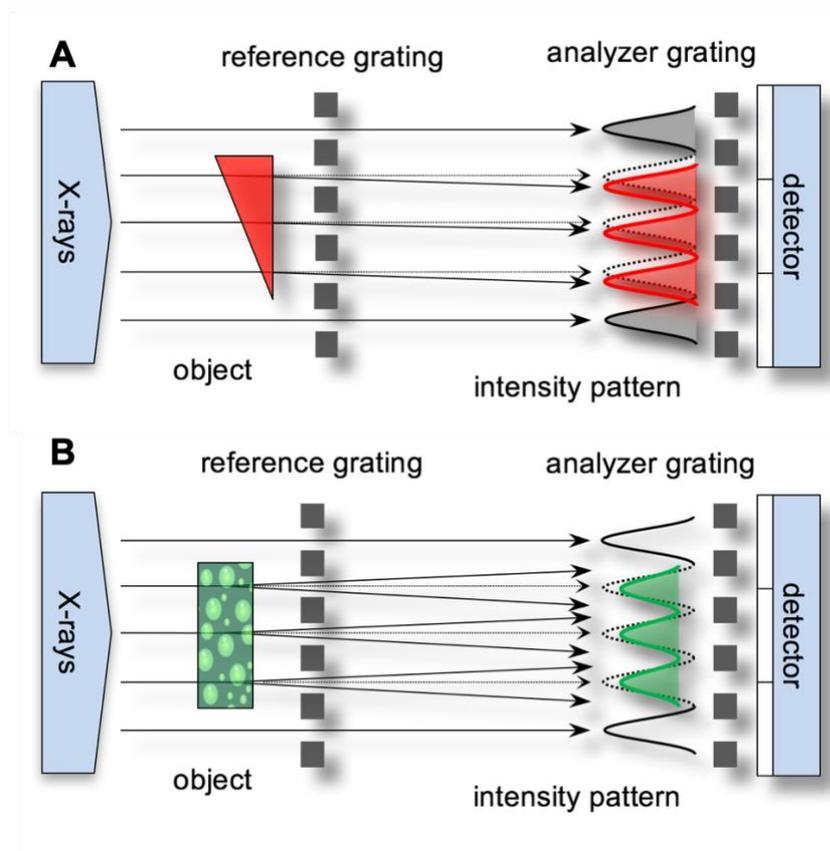


Abbildung 3: Graphische Darstellung der Entstehung von Phasen- (A) und Dunkelfeldkontrast (B) – adaptiert von [11]

Beim konventionellen, absorptionsbasierten Röntgen wird dieser Effekt nicht berücksichtigt, es werden lediglich die Absorptionseigenschaften des Objekts analysiert. Die hierdurch abgebildeten Kontrasteigenschaften werden täglich tausendfach in der medizinischen Bildgebung zur Darstellung von Knochen- und Weichgewebe genutzt, sind jedoch vergleichsweise schlecht. Mit Hilfe des Phasenkontrasts lässt sich ein bis zu tausendfach höherer Kontrast erzeugen [12]. Während eine Messung der Abschwächung von Röntgenstrahlen schon seit der Entdeckung durch Röntgen möglich ist, lässt sich die relative Phase nicht direkt quantifizieren. Die erste Methode zur Quantifizierung der Phasenverschiebung wurde bereits 1965 vorgestellt, wobei diese auf einem Einkristall-basierten Interferometer basierte [13]. Weitere mögliche Ansätze stellten die Analysator-basierte Methode [14] sowie propagationsbasierte Methoden [15] dar. Nachteil dieser beiden Methoden ist,

dass eine sehr hohe Kohärenz der Strahlen benötigt wird. Diese ist nur an Synchrotronstrahlungsquellen verfügbar. Die in der medizinischen Bildgebung eingesetzten Strahlenquellen verfügen lediglich über eine geringe Kohärenz, weshalb es diese Methoden nicht über Forschungsanwendungen hinausgeschafft haben. Eine erste gitterbasierte Methode ist die sogenannte „Coded Aperture“ oder auch „Edge Illumination“-Methode [16]. Diese Methode benötigt jedoch vergleichsweise viel Platz und hat eine geringe Sensitivität für den auflösbaren Winkel. Die Methode mit dem größten Potenzial für die Anwendung in der medizinischen Diagnostik stellt daher die Talbot-Lau Interferometrie dar. Das Talbot-Lau-Interferometer besteht hierbei aus einer Anordnung von drei Gittern, welche die Röntgenstrahlen durchlaufen, wobei das zu untersuchende Objekt zwischen dem ersten (G_0) und dem zweiten (G_1) Gitter platziert ist (**Abbildung 4**). Das erste Gitter G_0 erzeugt hierbei Röntgenstrahlen die individuell kohärent, jedoch zueinander inkohärent sind. Ein Objekt im Strahlengang verursacht für jede kohärente Teilmenge von Röntgenstrahlen eine leichte Brechung, die proportional zum lokalen differentiellen Phasengradienten des Objekts ist. Diese kleine Winkelabweichung führt zu Änderungen der an einem Punkt durchlässigen Signalintensität durch die Kombination des zweiten und dritten Gitters G_1 und G_2 [17]. Der große Vorteil dieser Methode ist, dass sowohl eine herkömmliche Röntgenröhre für die Erzeugung der (inkohärenten) Röntgenstrahlen, als auch ein herkömmlicher Detektor für die Bilderzeugung verwendet werden kann. Eine verstärkte Kleinwinkelstreuung, welche durch das zu untersuchende Objekt hervorgerufen wird, führt zu einer Reduktion der Signalintensität, die am Detektor gemessen wird.

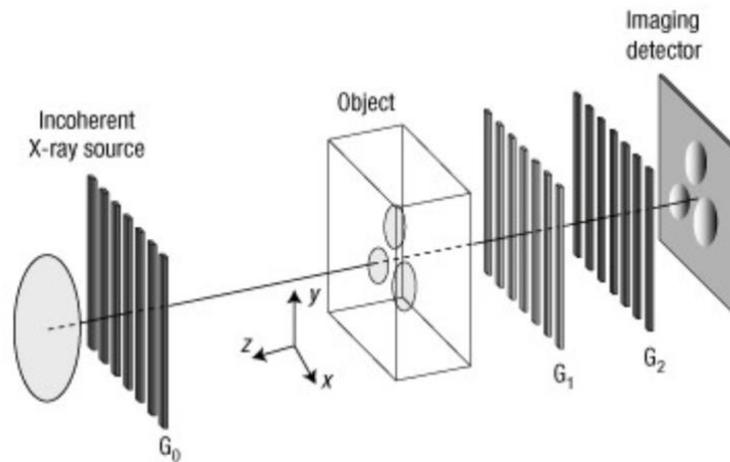


Abbildung 4: Gitteranordnung eines Talbot-Lau-Interferometers - adaptiert von [17]. Die Röntgenstrahlen durchlaufen zunächst G_0 , wobei individuell kohärente Strahlen erzeugt werden, dann das zu untersuchende Objekt. Nachdem sie das zweite und dritte Gitter G_1 und G_2 durchlaufen haben, treffen sie auf den Detektor auf.

1.2) Anatomie der Lunge

Die Lunge ist als Atmungsorgan paarig angelegt und liegt im Thorax. Die beiden Lungenflügel (**Abbildung 5**) werden durch das Herz und weitere Strukturen im Mediastinum voneinander getrennt [8]. Die beiden Lungenflügel haben in etwa eine Kegelform. Jeweils medial befindet sich der sogenannte Hilus, über den Bronchien, Blutgefäße, Lymphgefäße und Nerven in die Lunge gelangen [18, 19]. Da das Herz linksbetont im Thorax liegt, ist die rechte Lunge größer. Daher besteht der rechte Lungenflügel auch aus drei Lappen (Ober-, Mittel-, und Unterlappen), während der linke nur aus zwei Lappen (Ober- und Unterlappen) besteht. Über Mund, Nase und Rachen gelangt die Luft bei der Inhalation in die Trachea. Diese teilt sich an der Carina in den linken und den rechten Hauptbronchus (**Abbildung 5**) [19].

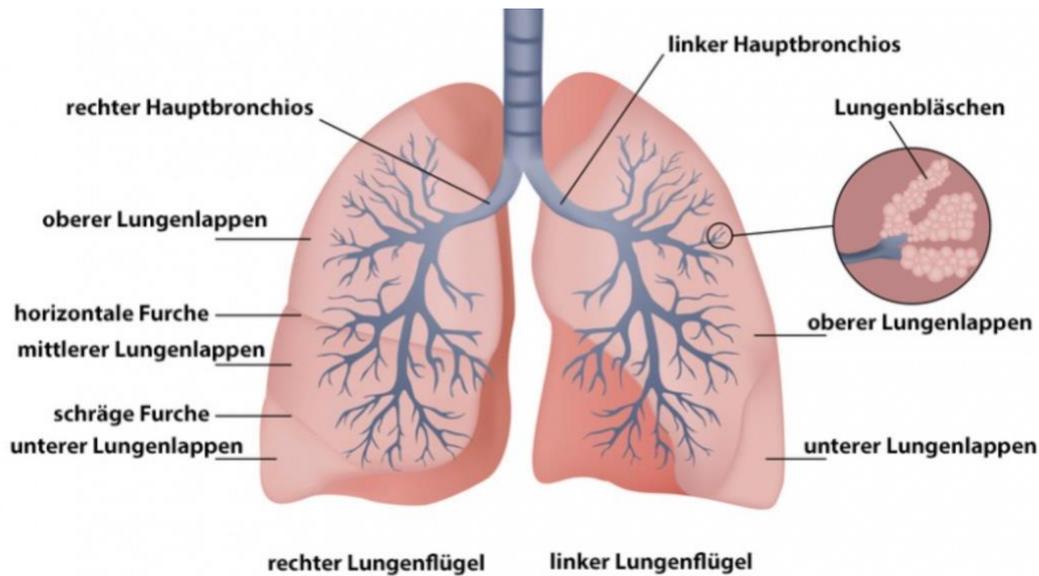


Abbildung 5: Makroanatomie der Lunge – adaptiert von [20]

Die Gesamtheit der Atemwege von der Luftröhre bis zu den Alveolen bezeichnet man als Tracheobronchialbaum. Die beiden Hauptbronchien teilen sich innerhalb jeder Lunge in lobäre oder sekundäre Bronchien auf. Aus den Lappenbronchien gehen wiederum segmentale oder tertiäre Bronchien hervor. Die tertiären Bronchien versorgen die bronchopulmonalen Segmente (**Abbildung 6**) [21]. Hierbei teilen sich die Bronchien weiter auf und bilden schließlich die Bronchiolen, die einen Durchmesser von weniger als 1 mm besitzen. Jede Bronchiole teilt sich in 50 bis 80 Endbronchiolen. Die schließlich kleinste funktionelle Einheit der Lunge, der Acinus, umfasst die Bronchioli respiratorii, die Alveolargänge und -säcke, welche mit Luft gefüllte Bläschen darstellen [19]. Diese sind von einem engen Netz aus Kapillaren umgeben, an denen der Gasaustausch stattfindet (**Abbildung 7**).

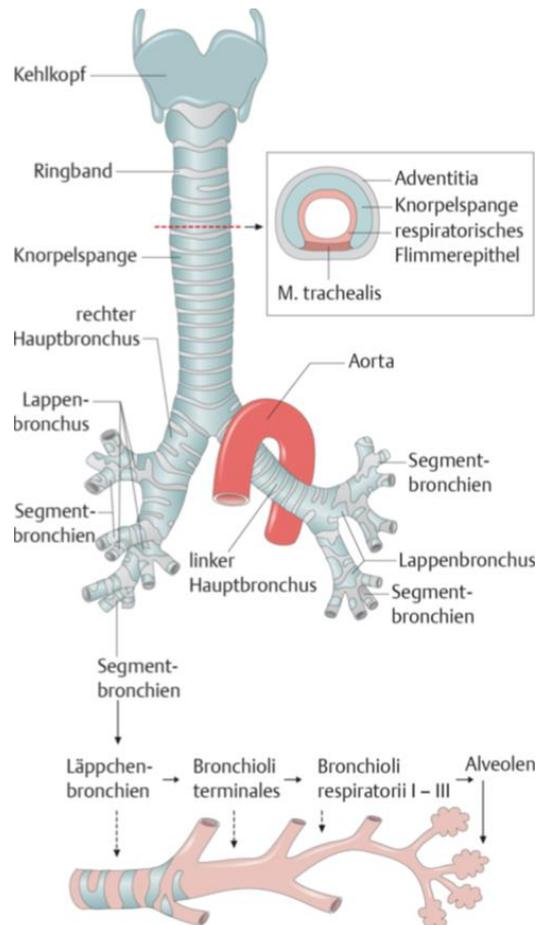


Abbildung 6: Graphische Darstellung des Tracheobronchialbaums – adaptiert von [22]. Die Trachea teilt sich in linken und rechten Hauptbronchus. Die beiden Hauptbronchien teilen sich weiter in Lappen-, Segment- und Lappchenbronchien. Darauf folgen die Bronchioli terminales, die Bronchioli respiratorii I-III und als letztes Glied die Alveolen selbst.

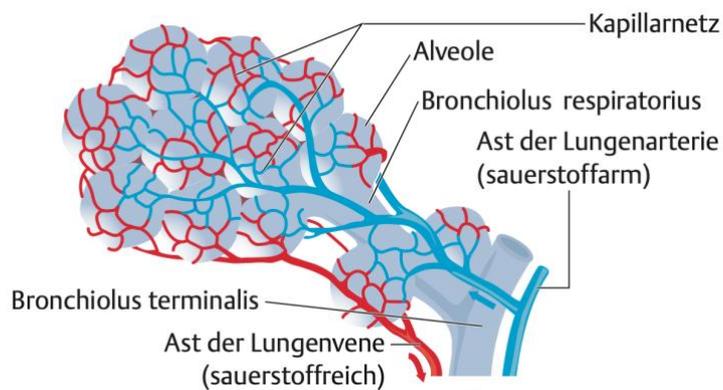


Abbildung 7: Graphische Darstellung eines Azinus – adaptiert von [23]. Die Bronchioli respiratorii sowie die Alveolen sind von einem engen Netz an Kapillaren umgeben, an denen der Gasaustausch stattfindet.

1.3 Lungenemphysem

Lungenemphysem ist definiert als die „anormale, dauerhafte Vergrößerung der Lufträume distal der terminalen Bronchiolen, begleitet von einer Zerstörung der Alveolenwand und Absenz einer Fibrose“ [24]. Der Begriff „Emphysem“ umfasst dabei eine heterogene Gruppe pathologischer Prozesse und stellt die pulmonale Manifestation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) dar [25]. Der mit Abstand häufigste Risikofaktor ist dabei das Rauchen [24]. Weniger häufige Risikofaktoren stellen der alpha-1-Antitrypsin-Mangel und die i.v.-Injektion von Methylphenidat dar. Histopathologisch kommt es zu einer Destruktion der Alveolarstruktur (**Abbildung 8**). Dadurch reduziert sich auch die Anzahl der Grenzflächen zwischen Luft und Gewebe, was für die Dunkelfeldbildgebung eine hohe Relevanz besitzt.

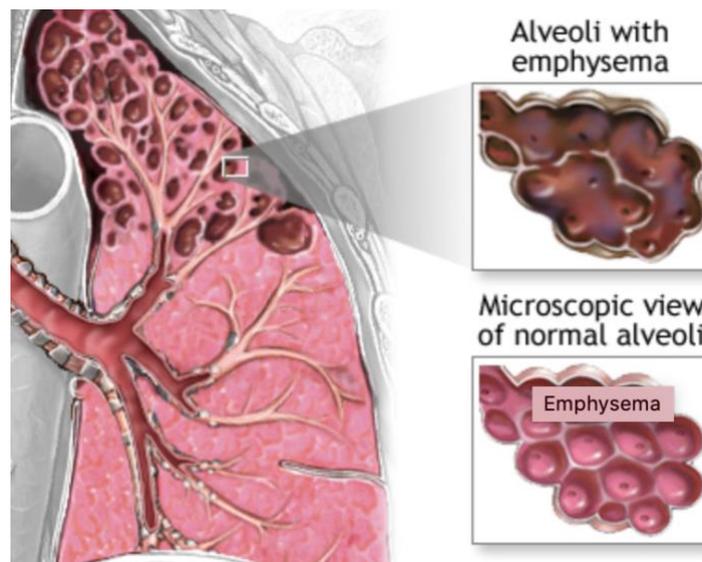


Abbildung 8: Pathologischer Umbau der Alveolarstruktur bei Patienten mit Emphysem. Die untere Hälfte der Abbildung zeigt intaktes Lungengewebe mit einer regulären Alveolarstruktur (Vergrößerung rechts im Bild). Die obere Hälfte zeigt die Auswirkungen des Lungenemphysems auf den makro- und mikroskopischen Aufbau des Lungenparenchyms. Die Alveolarstruktur wird zunehmend zerstört, sodass sich die Gesamtzahl der Alveolen in der Lunge reduziert. Makroskopisch bilden sich in fortgeschrittenen Stadien Bullae, also große luftgefüllte Räume aus – adaptiert von [26]

Aus pathologischer Sicht lassen sich mehrere morphologische Subtypen unterscheiden. Der häufigste Subtyp ist das zentrilobuläre Emphysem, bei dem sich – wie der Name sagt – das Emphysem zentral vom sekundären pulmonalen Lappen aus ausbreitet. Weitere, weniger häufige morphologische Subtypen sind das panlobuläre, das paraseptale sowie das lokalisierte Emphysem [27].

1.4) Präklinische Evaluation der Dunkelfeld-Röntgen-Methode

Nach der initialen Entwicklung der Dunkelfeld-Technik basierend auf einem Talbot-Lau-Interferometer im Jahr 2006 [17] wurde die Technik in Gewebeproben evaluiert. Durch stetige Weiterentwicklung und Optimierung sowie Upscaling der Methode konnte sie in den folgenden Jahren auch im Maus- und Schweinmodell angewendet und positiv evaluiert werden. Dabei hat sich bereits für die Diagnostik erster Krankheitsbilder ein großes Potenzial gezeigt. Nach der erfolgreichen Bildgebung eines menschlichen Leichnams steht nun der Weg offen für die Evaluation der Dunkelfeld-Radiographie im Menschen. Im Folgenden soll knapp der Weg von der Lab-Bench zur klinischen Anwendung im Menschen erläutert werden.

1.4.1) Ex-vivo Gewebe

Seit ihrer Entwicklung wurde die Dunkelfeld-Technik für die Bildgebung multipler ex-vivo Gewebe und Materialien evaluiert. 2012 haben Schleede et al. gezeigt, dass die damals noch mit einem Synchrotron durchgeführte Technik in einem Mammographie-Phantom zu einer deutlichen Erhöhung des Kontrasts gegenüber der konventionellen Technik führte [28]. Diese Ergebnisse konnten kurz darauf in humanem Brustgewebe mit Anteilen an Brustkrebs bestätigt werden [29, 30]. Insbesondere für die in der Brustkrebsfrüherkennung wichtige Darstellung von Mikrokalzifikationen konnte gezeigt werden, dass die Dunkelfeldtechnik eine gegenüber dem abschwächungsbasierten Kontrast verbesserte Diagnostik ermöglicht [31]. Ein höherer Kontrast in der Dunkelfeldtechnik gegenüber der schwächungsbasierten Methode zeigte sich auch in einer Studie in ex-vivo Lungengewebe gesunder Mäuse. Dabei wurde der hohe Kontrast auf die multiplen Interfaces zwischen Luft und Gewebe zurückgeführt, was erstmals das hohe Potenzial der Technik für die Bildgebung der Lunge beleuchtete [32]. Folglich konnte in einer weiteren ex-vivo Studie auch gezeigt werden, dass die Dunkelfeldtechnik bei der Detektion von emphysematösem

Lungengewebe einen inkrementellen Mehrwert bieten kann [33]. Neben Lungen- und Brustgewebe wurde auch Knochengewebe untersucht, wobei die Dunkelfeldmethode von Baum et al. als möglicher Biomarker für die Osteoporose-Bildgebung vorgeschlagen wurde [34]. Scherer et al. konnten zeigen, dass sich die Dunkelfeldbildung auch zur nicht-invasiven Differenzierung von Nierensteinen eignet [35]. Als weiteres potenzielles Anwendungsfeld konnte die Bildgebung von Koronarsklerose auf Grund der dabei entstehenden Mikrokalzifikationen identifiziert werden [36].

1.4.2) Mausmodell

Zusätzlich zur ex-vivo Evaluation der Technik wurden verschiedene Versuche im Tiermodell durchgeführt [37]. Bereits 2012 konnten Schleede et al. zeigen, dass die Dunkelfeld-Radiographie im Vergleich zur konventionellen Radiographie im Mausmodell eine verbesserte Diagnostik von emphysematösen Lungenveränderungen ermöglichte [38]. Im darauffolgenden Jahr konnte noch einmal bestätigt werden, dass sich die Technik insbesondere zur Diagnostik von Lungenemphysemen im Mausmodell eignet [39-41]. Ein Mehrwert der Technik konnte jedoch auch für multiple weitere Lungenerkrankungen im Mausmodell gezeigt werden. Dazu zählen Lungentumore [42, 43], Lungenfibrose [44, 45], Pneumothorax [46], entzündliche Lungenveränderungen [47], strahleninduzierte Schäden [48] sowie durch mechanische Ventilation induzierte Lungenschäden in neonatalen Mäusen [49]. Für strahleninduzierte Schäden wurde die Technik auch als CT-basierte Methode positiv evaluiert [50]. Als weitere nicht pulmonale Pathologie wurde 2020 die Gicht in einem ex-vivo Modell untersucht. Dabei ermöglichte die Dunkelfeldradiographie eine Detektion von Monosodiumurat-Kristallen in einem Maus-basierten Gichtmodell [51].

1.4.3) Großtiermodell

Nachdem der Nutzen der Dunkelfeldmethode nach ex-vivo Studien auch in multiplen in-vivo Mausmodellen bewiesen wurde, wurde 2017 eine erste Studie in Schweinen veröffentlicht [52]. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Dunkelfeldbildung auch in einem deutlich größeren Maßstab erfolgreich durchgeführt werden kann. Zudem wurde erneut das Potenzial für die Lungenbildung im Menschen unterstrichen. 2018 konnten Hellbach et al. zeigen, dass nach erfolgreicher Evaluation

im Mausmodell, auch im Schweinemodell eine verbesserte Diagnostik von Pneumothoraces durch das Dunkelfeld-Röntgen ermöglicht wurde [53].

1.4.4) Ex-vivo Anwendung an menschlichen Leichen

Als nächster logischer Schritt folgte dann die Evaluation der Technik in einer menschlichen Leiche [54]. Nachdem auch hier gezeigt werden konnte, dass sich Dunkelfeldbildgebung zur Darstellung der Lungenstruktur eignet, war der Weg für die in-vivo Anwendung im Menschen geebnet. Insbesondere konnten erstmals Charakteristika der Dunkelfeldbildgebung wie ein Gefälle der Signalstärke von kaudal nach kranial auch im Menschen gezeigt werden [55].

1.5) Erster klinischer Prototyp-Scanner

Nach der langjährigen Evaluation der Dunkelfeld-Röntgen-Technik in multiplen ex-vivo Studien im Klein- und Großtiermodell, sowie zuletzt ex-vivo im Menschen konnte erst kürzlich ein erster menschengroßer Dunkelfeld-Scanner-Prototyp am Klinikum rechts der Isar entworfen und gebaut werden (**Abbildung 9**).



Abbildung 9: Beispielfoto des klinischen Prototyp-Scanners am Klinikum rechts der Isar in München.

1.6) Zielsetzung

In der vorliegenden Arbeit sollen die qualitativen und quantitativen Charakteristika der neuartigen Dunkelfeld-Röntgen-Methode in lungengesunden Probanden und Patienten mit Lungenemphysem evaluiert werden.

Dabei soll sich zunächst auf das gesunde Kollektiv konzentriert werden. Es soll das Erscheinungsbild eines „unauffälligen“ Thorax-Dunkelfeld-Röntgens beschrieben und mit der konventionellen, abschwächungsbasierten Methode verglichen werden. Da das Dunkelfeldsignal auch quantitativen Charakter hat, soll analysiert werden, ob demographische Parameter wie Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht einen Einfluss auf das Dunkelfeldsignal haben. Um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass die Lungenvolumina der Probanden sich voneinander unterscheiden, soll das Dunkelfeldsignal um das Lungenvolumen normiert werden.

In einem nächsten Schritt sollen diese Methoden dann auch in einem Kollektiv aus Patienten mit Lungenemphysem angewandt werden. Dabei steht insbesondere der Vergleich des quantitativen Dunkelfeldsignals mit der quantitativen und semi-quantitativen (Reader-Studie) Auswertung der entsprechenden CT-Thorax-Aufnahmen im Vordergrund.

Schlussendlich sollen die resultierenden Ergebnisse in den Kontext zu früheren Studien, insbesondere im Tiermodell, gesetzt und ein Ausblick auf potenzielle Anwendungsfelder gegeben werden.

2.) Material und Methoden

2.1) Patienten

Die beiden prospektiven Studien wurden in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki (überarbeitete Fassung von 2013) durchgeführt. Vor Beginn der beiden Studien wurde sowohl ein Votum der Ethikkommission (Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München, Deutschland; Referenznummer 166/20S) als auch des Bundesamts für Strahlenschutz eingeholt. Alle Teilnehmer wurden aufgeklärt und erteilten ihre schriftliche Einverständniserklärung. Eine entsprechende Patienteninformation wurde ebenfalls an alle Studienteilnehmer ausgehändigt.

Zwischen Oktober 2018 und Oktober 2020 wurden Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren, die sich im Rahmen ihrer diagnostischen Abklärung einer CT-Untersuchung des Thorax unterzogen, für die Studienteilnahme gescreent. Dabei wurden alle CT-Untersuchungen von drei Radiologen mit unterschiedlichem Erfahrungslevel auf Ein- und Ausschlusskriterien analysiert. Allgemeine Einschlusskriterien waren die Fähigkeit zur Einwilligung und die Fähigkeit, ohne Hilfe aufrecht zu stehen sowie 7 Sekunden den Atem anzuhalten. Allgemeine Ausschlusskriterien für die Studie in Patienten mit Lungenemphysem [56] waren Schwangerschaft, Lungenkrebs, Pleuraerguss, Atelektase, Milchglastrübungen und Pneumothorax (**Abbildung 10**). Für die Studie an Gesunden [57] wurden zudem Patienten mit Lungenemphysem ausgeschlossen (**Abbildung 11**), sodass schließlich nur Patienten eingeschlossen wurden, deren CT-Thorax von allen drei Radiologen in Bezug auf das Lungenparenchym als unauffällig befundet wurde. Von allen Studienteilnehmern wurde das Geschlecht, Gewicht, Größe und Alter erfasst.

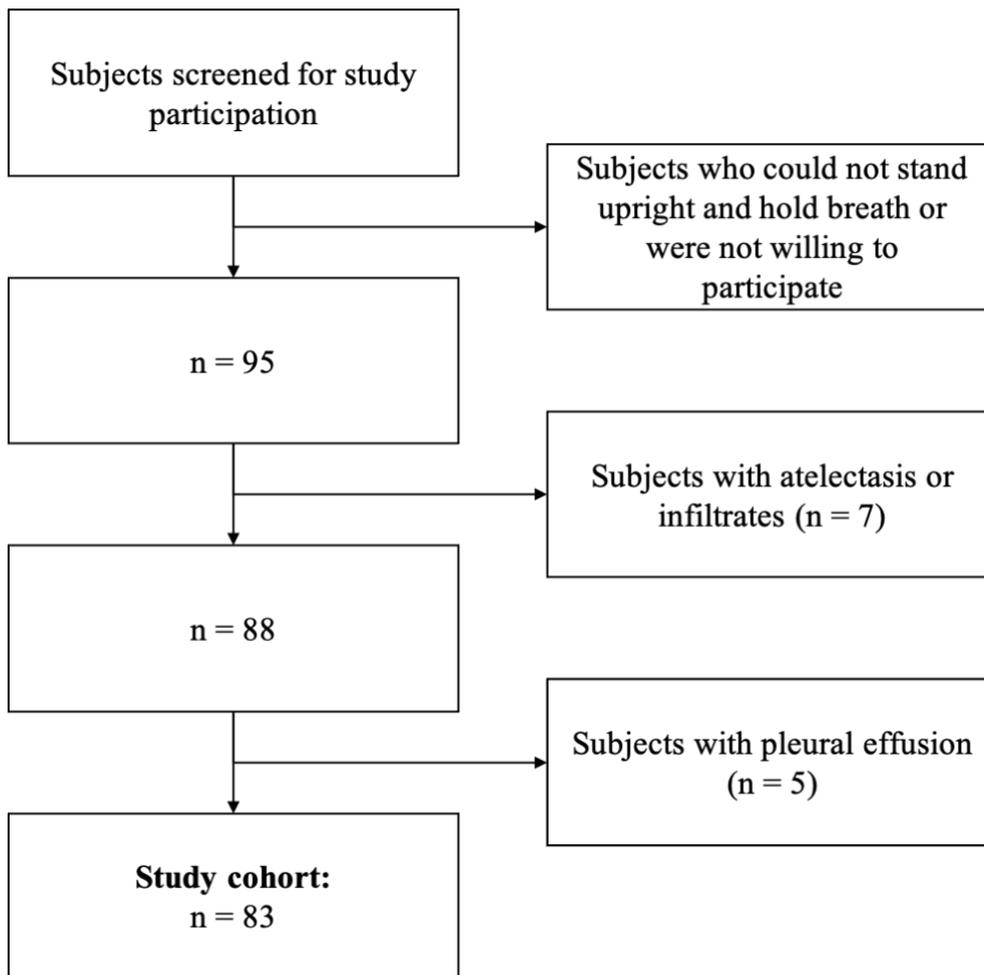


Abbildung 10: Flowchart für den Patienteneinschluss in der Studie zu Patienten mit Lungenemphysem – adaptiert von [56]

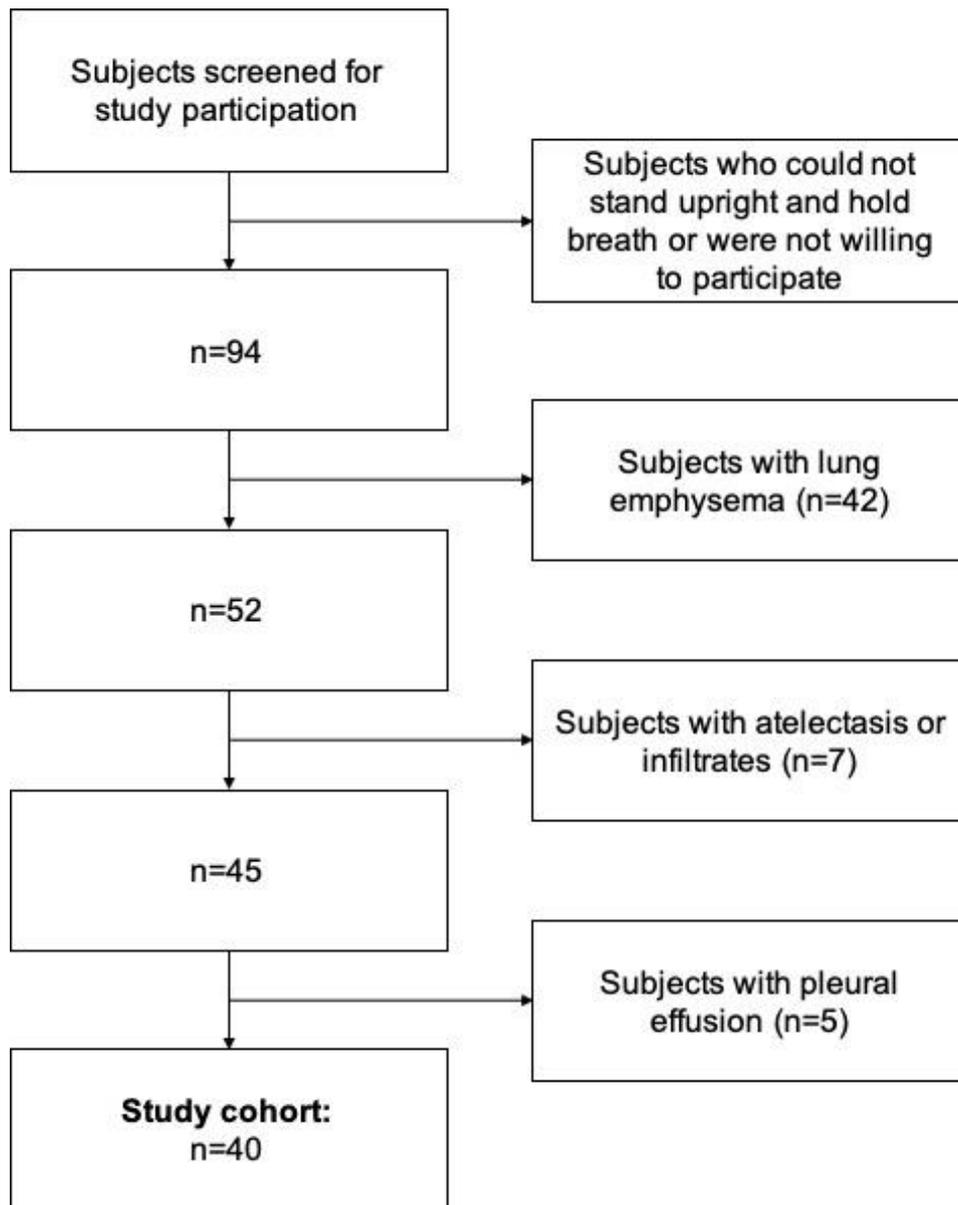


Abbildung 11: Flowchart für den Patienteneinschluss in der Studie zu Gesunden – adaptiert von [57]

2.2) Aufbau des Dunkelfeld-Röntgen-Prototypen

Das Röntgen-Dunkelfeld-Radiographiesystem basiert auf der erstmals 2008 eingeführten Röntgen-Dunkelfeld-Bildgebungstechnik [11], die seitdem für den klinischen Einsatz weiterentwickelt und optimiert wurde [37, 52, 58]. Eine schematische Darstellung des Aufbaus ist in **Abbildung 12** zu sehen. Zudem zeigt **Abbildung 13** ein Foto des Prototyps, so wie er am Klinikum rechts der Isar installiert ist. Es handelt sich um ein konventionelles Röntgensystem mit Röntgenquelle (MRC 200 0508 ROT-GS 1003, Philips Medical Systems, Hamburg, Deutschland),

Kollimatoren (R 302 DMLP DHHS, Ralco Srl, Biassono MB, Italien) und einem Flachdetektor (PIXIUM 4343 F4, Trixell, Moirans, Frankreich) in Kombination mit einem Talbot-Lau-Interferometer, bestehend aus drei Gittern. Dieses Interferometer führt eine periodische Phasenmodulation in den Röntgenstrahl ein, die zu einem Intensitätsmuster in der Detektorebene führt. Da die Herstellung von Gittern, die groß genug sind, um das gesamte gewünschte Sichtfeld abzudecken, zum Zeitpunkt der Konstruktion nicht möglich war, arbeitet das Radiographiesystem im „Scanning-Modus“, bei dem eine längliche aktive Gitterfläche vertikal über das gesamte Sichtfeld gescannt wird. Während dieses Scanvorgangs wird eine Reihe von aufeinanderfolgenden, sich überlappenden Bildern aufgenommen, wobei die Strukturen des Objekts mit dem Intensitätsmuster überlagert werden. Änderungen dieses Intensitätsmusters, welche durch das Objekt im Strahlengang hervorgerufen werden, können dann der Abschwächung durch das Objekt zugeschrieben werden, so dass sich ein auf der Abschwächung basierendes Bild ergibt, das dem konventionellen Röntgenbild ähnelt, sowie dem Anteil der Ultrakleinwinkelstreuung, so dass sich das so genannte Dunkelfeldbild ergibt. Einzelheiten zum Rekonstruktionsverfahren finden sich in [59, 60].

Alle in dieser Studie verwendeten Aufnahmen wurden mit diesem Prototypen in Inspiration und posterior-anterior(p.a.)-Orientierung aufgenommen. Die Röntgenquelle wird bei 70 kVp und einer Röhrenfilterung von 2,8 mm Al-Äquivalent betrieben, und die Dauer einer Bildaufnahme beträgt etwa 7 s, während der die Versuchsperson angewiesen wird, den Atem anzuhalten. Die effektive Dosis für die Referenzperson für eine Aufnahme in p.a.-Orientierung beträgt 35 μ Sv. Ausführlichere Informationen zu den Einrichtungsparametern sind in [58] zu finden.

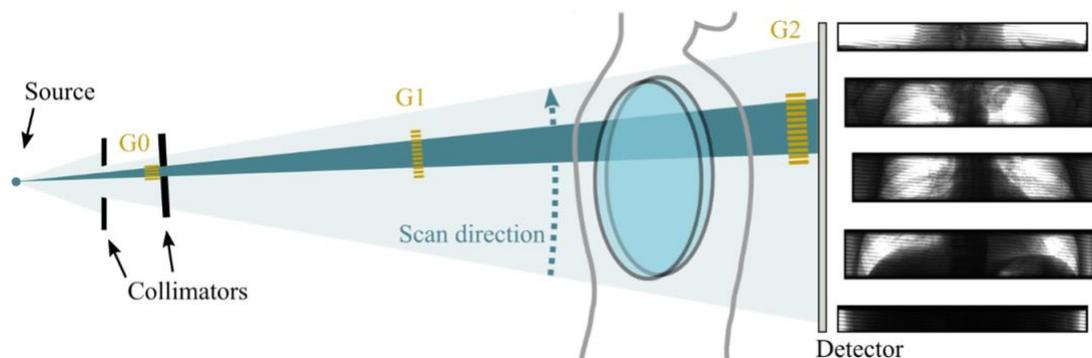


Abbildung 12: Schematische Darstellung des Röntgen-Dunkelfeldradiographie-Systems und beispielhafte Rohbilder. Die drei Gitter (G0, G1, G2) erzeugen ein Intensitätsmuster in der Detektorebene. In einem Scan wird dieses Muster im aktiven Gitterbereich (dunkelblau),

begrenzt durch den zweiten Satz Kollimatoren, über das Sichtfeld (hellblau), welches durch den ersten Satz Kollimatoren begrenzt wird, bewegt. Während des Scans werden mehrere Detektorbilder aufgenommen, von denen rechts beispielhaft einige dargestellt sind. Aus den Abweichungen des Intensitätsmusters durch das Objekt im Strahl können aus diesen Rohbildern sowohl konventionelle als auch Dunkelfeldbilder rekonstruiert werden. – adaptiert von [57]



Abbildung 13: Foto des Röntgen-Dunkelfeldradiographie-Systems am Klinikum rechts der Isar

2.3) Quantitative Auswertung des Dunkelfeldsignals

Das Dunkelfeldsignal wird als Kontrastverlust des Intensitätsmusters gemessen und durch die sogenannte Visibility V beschrieben. Für jede Art von Gewebe folgt dieser Kontrastverlust einem Exponentialgesetz und kann in Analogie zum Beer-Lamberts-Gesetz für konventionelle Dämpfung [61] wie folgt ausgedrückt werden:

$$V = V_0 \exp(-\epsilon \cdot d)$$

Dabei bezeichnet V_0 die Referenz-Visibility ohne Person im Strahl, d die Dicke der Probe und ϵ den Dunkelfeldkoeffizienten des Gewebes, der von den Parametern des Aufbaus, vor allem aber auch von der Mikrostruktur des Gewebes und damit der Alveolarstruktur der Testperson abhängt. Andere physikalische Effekte, die zu einer verringerten Visibility beitragen, wie Strahlenaufhärtung und Compton-Streuung, werden auf der Grundlage einer Kalibrierung mit Wasser als Absorbermaterial [62] und basierend auf einer Monte-Carlo-Schätzung der Streuintensitäten [63] korrigiert.

Da das Dunkelfeldsignal von der Lunge erzeugt wird, hängt das gemessene Dunkelfeldsignal in jedem Pixel sowohl vom Dunkelfeldkoeffizienten als auch von der Dicke der Lunge der Testperson im jeweiligen Strahlengang ab:

$$DF = -\ln\left(V/V_0\right) = \epsilon \cdot d .$$

Da die Lungendicke für jedes Pixel a priori nicht bekannt ist, ist keine direkte Umrechnung des gemessenen Dunkelfeldsignals in den Dunkelfeldkoeffizienten möglich. Es ist jedoch möglich, den durchschnittlichen Dunkelfeldkoeffizienten über die Lunge der Testperson zu ermitteln. Zu diesem Zweck wurde für jeden Probanden das Integral des Dunkelfeldsignals über die Lungenfläche berechnet. Dieses Gesamtdunkelfeld soll ein Maß für die Anzahl der alveolären Grenzflächen sein und wird in der Einheit m^2 angegeben. Das gesamte Lungenvolumen des Probanden wurde aus den auf der Abschwächung basierenden p.a. und lateralen Aufnahmen auf der Grundlage einer manuellen Segmentierung der Lunge und der umgebenden Strukturen abgeleitet, wie zuvor von Pierce et al. beschrieben [64]. Der durchschnittliche Dunkelfeldkoeffizient kann dann wie folgt berechnet werden

$$\langle \epsilon \rangle = \int_{\text{Lung area}} DF \, dA / \text{Lung volume} .$$

Er wird in der Einheit m^{-1} angegeben und bezeichnet das Dunkelfeldsignal, das pro Weglänge durch die untersuchte Probe erzeugt wird. Da dieser durchschnittliche Dunkelfeldkoeffizient von der Menge der Gewebeschnittstellen pro Länge abhängt, ist er proportional zur Alveolardichte der Person.

Um das gesamte Dunkelfeld-Signal eines Probanden ermitteln zu können, wurden in allen Dunkelfeld-Bildern händisch Masken um die Kontur der Lunge eingezeichnet (**Abbildung 14**). Dadurch wurde sichergestellt, dass nur Signal aus der Lunge und nicht aus umgebenden Strukturen in die Analyse mit eingeflossen ist.

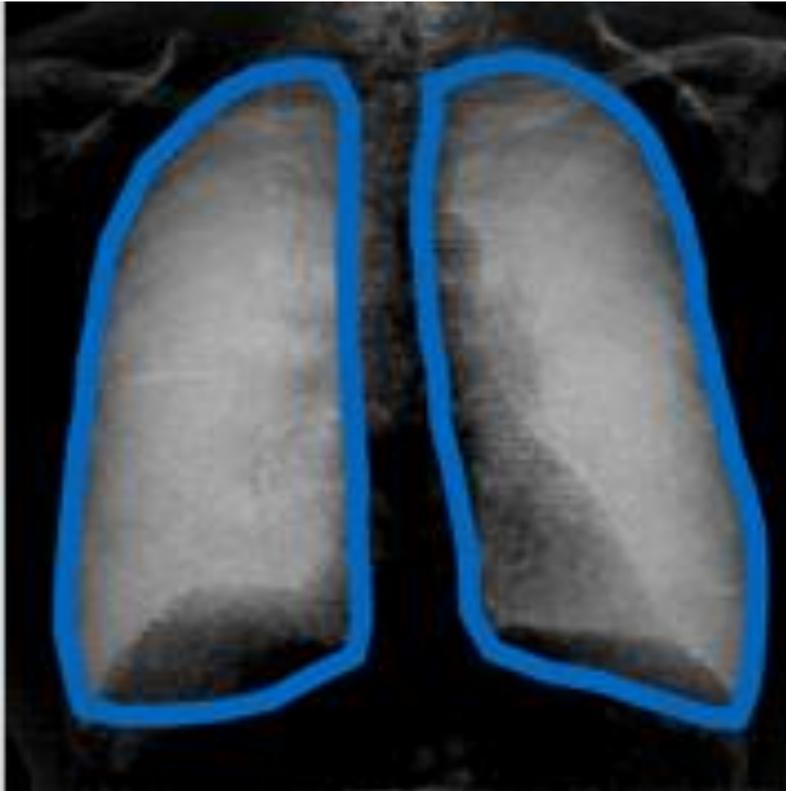


Abbildung 14: Beispiel einer händisch um die Lungenkontur eingezeichneten Maske im Dunkelfeld-Röntgenbild.

2.4) Akquisition der CT-Scans

Die CT-Scans wurden an einem von zwei CT-Scannern (iCT und IQon Spectral CT, Philips, Niederlande) mit den folgenden Parametern gemäß klinischen Routineprotokollen durchgeführt: Kollimation 128x,6 mm bzw. 64x,6 mm für iCT und IQon; Pixelabstand 0,4 mm/ 0,3 mm; Pitchfaktor 0,8/ 0,9; Röhrenspannung (peak) 120 kVp; modulierter Röhrenstrom 102 mA - 132 mA. Die Aufnahmen wurden bei einer Schichtdicke von 0,9 mm mit einem lungenspezifischen Kernel (YA) rekonstruiert.

2.5) Lungenemphysem-Evaluation anhand der CT-Scans

Die semiquantitative Bewertung des Emphysems wurde von drei Radiologen mit 4, 7 und 13 Jahren Erfahrung in der CT-Bildgebung anhand der CT-Bilder vorgenommen. Die Studienpatienten wurden entweder als nicht-emphysematös („absent“) eingestuft oder anhand eines fünfstufigen Likert-Skalen-Bewertungssystems („trace, mild,

moderate, confluent, advanced destructive”). Die Bewertung orientierte sich dabei an Fleischner-Gesellschaft-Leitlinien für die Emphysem-Bewertung [65].

Die Quantifizierung des Emphysems, der Emphysem-Index (EI), wurde mit einer kommerziell erhältlichen Software (IntelliSpace Portal, Version 11.1.1, Philips, Niederlande) durchgeführt. Das grundlegende Funktionsprinzip wurde bereits von Muller et al. und Wang et al. beschrieben [66, 67]: Im Wesentlichen wird die Lunge aus den Thorax-CT-Daten segmentiert und ein Schwellenwert von 950 HU angewendet, um zwischen normalem Lungengewebe und emphysematösem Gewebe zu unterscheiden (**Abbildung 15**). Der EI wird durch den Prozentsatz emphysematöser (< -950 HU) Lungenvoxel bestimmt. Entsprechend der Fleischner-Gesellschaft-Leitlinie [65] wird erst ein EI von 6 % oder mehr als signifikant gewertet. Unterhalb dieses Wertes kann keine eindeutige Aussage über das Vorhandensein eines Emphysems getroffen werden. Daher wurde die Korrelation zwischen Dunkelfeldkoeffizient und EI zweimal analysiert, einmal für alle Teilnehmer und einmal nur für diejenigen mit einem EI von 6 % oder mehr.

Zum visuellen Vergleich der CT-Ergebnisse mit den Dunkelfeldbildern wurde die dreidimensionale CT-Emphysemkarte entlang der Sagittalachse projiziert, um eine Überlagerung des CT-basierten Abschwächungsbildes und der projizierten Emphysemquantifizierung zu erzeugen (**Abbildung 15**). Hierbei wurde eine zweidimensionale Farbkarte verwendet, wobei die Farbe jedes Pixels den quantitativen CT-Emphysemanteil und die Intensität die Abschwächung darstellt. Die Intensität der roten Farbe nimmt mit der Anzahl der emphysematösen Voxel im Verhältnis zur Gesamtzahl der Lungenvoxel entlang der posterior-anterioren Projektionsebene dieses Pixels zu und erreicht bei 50 % oder mehr eine maximale Intensität, sprich ab 50% tritt die Sättigung ein.

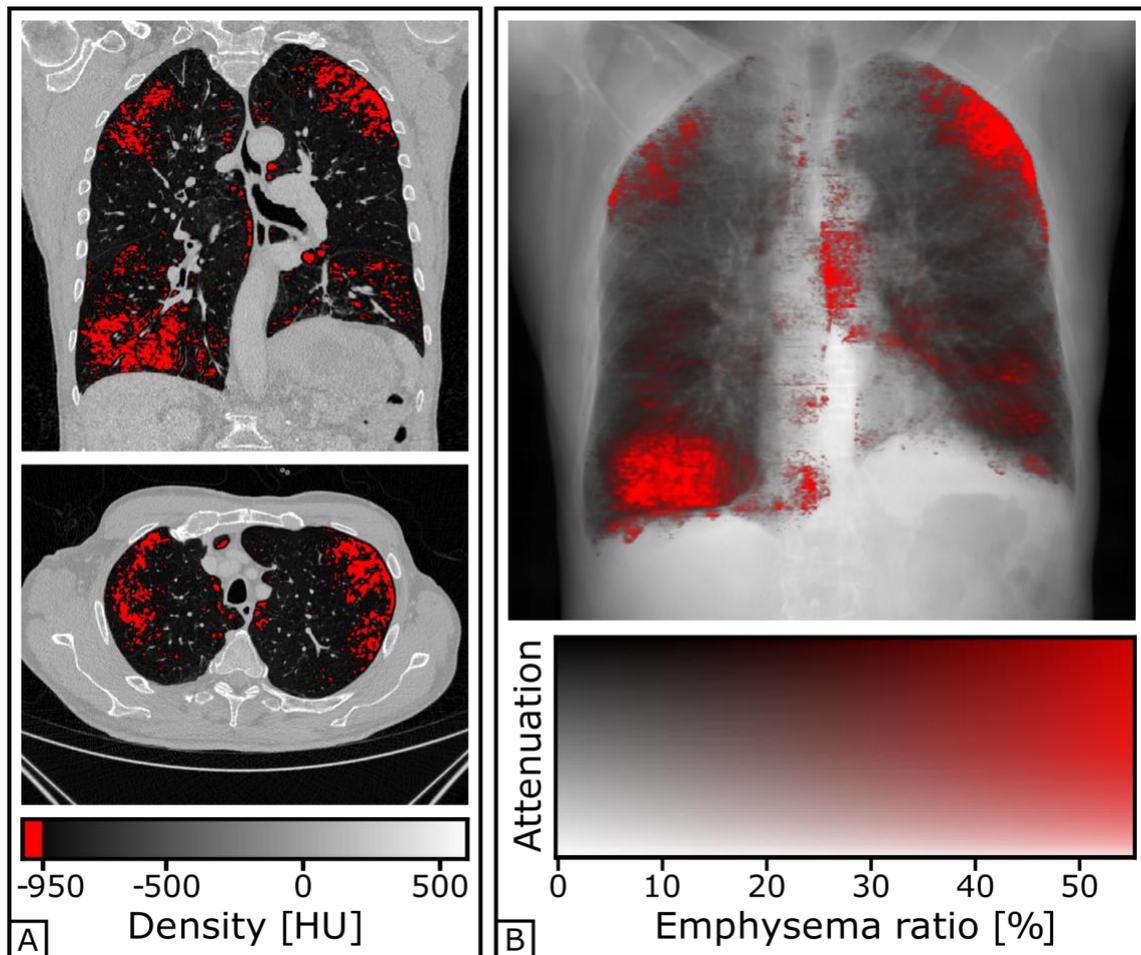


Abbildung 15: Emphysemquantifizierung in einer CT-Thorax-Aufnahme eines 71-jährigen männlichen Patienten. Beispielschichten in axialer und koronaler Rekonstruktion sind in (A) dargestellt. Alle Voxel in der Lunge mit einer Dichte von weniger als -950 HU sind als emphysematös (rot) gekennzeichnet. Die dreidimensionale Emphysemkarte wird entlang der Sagittalachse projiziert, um eine Überlagerung der CT-basierten Abschwächung und der Emphysemprojektion zu erzeugen (B). – adaptiert von [56]

2.6) Statistische Auswertung

Die statistische Analyse wurde mit Python (Version 3.6.9) unter Verwendung der Pakete NumPy (Version 1.19.2) und SciPy (Version 1.5.2) durchgeführt, wobei zur Bestimmung der statistischen Signifikanz ein .05-Niveau gewählt wurde.

Studie in Lungengesunden

Das gesamte Dunkelfeldsignal wurde mit Hilfe der Spearman-r-Korrelationsstatistik auf Korrelation mit dem Lungenvolumen geprüft. Der Dunkelfeldkoeffizient wurde mit Hilfe der Spearman-r-Korrelationsstatistik auf Korrelation mit den Parametern Alter,

Gewicht und Größe untersucht. Der Dunkelfeldkoeffizient für den Parameter Geschlecht wurde mit Hilfe eines Student-t-Tests verglichen.

Studie in Patienten mit Lungenemphysem

Die Patientenparameter Alter, Gewicht und Lungenvolumen wurden mit Hilfe des Student-t-Tests auf signifikante Unterschiede zwischen Emphysepatienten und gesunden Kontrollen geprüft. Für den Parameter Geschlecht wurde ein Chi-Quadrat-Test verwendet. Der Dunkelfeldkoeffizient und der CT-basierte EI wurden für alle Teilnehmer und zusätzlich nur für Teilnehmer mit einem $EI \geq 6\%$ mit Hilfe der Spearman-r-Korrelationsstatistik auf Korrelation untersucht. Die Dunkelfeldkoeffizienten der verschiedenen Gruppen, die nach dem Fleischner Society Grading System (Median der Reader) eingestuft wurden, wurden mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test verglichen. Aufgrund der geringen Teilnehmerzahl wurden die Gruppen „confluent“ und „advanced destructive“ Emphysem zusammengefasst. Es wurde zudem eine Receiver-Operator-Characteristics (ROC)-Analyse durchgeführt, um den Dunkelfeldkoeffizienten als Klassifikator einmal für das Vorhandensein von mindestens Emphysemgrading „trace“ und einmal für das Vorhandensein von mindestens „mild“ zu bewerten. Darüber hinaus wurde der Youden-Index verwendet, um optimale Cut-off-Werte für beide Aufgaben zu bestimmen.

3.) Publikationen

3.1) X-ray Dark-Field Chest Imaging: Qualitative and Quantitative Results in Healthy Humans

Florian T. Gassert*, Theresa Urban*, Manuela Frank, Konstantin Willer, Wolfgang Noichl, Philipp Buchberger, Rafael Schick, Thomas Koehler, Jens von Berg, Alexander A. Fingerle, Andreas P. Sauter, Marcus Makowski, Daniela Pfeiffer[†], Franz Pfeiffer[†]. *Dark-field X-ray chest imaging: Qualitative and quantitative results in healthy humans. Radiology 2021.* doi: 10.1148/radiol.2021210963 [57]

In dieser Studie wurde erstmals die Dunkelfeld-Radiographie für die Bildgebung der menschlichen Lunge in-vivo demonstriert. Ziel der Studie war es die qualitativen und quantitativen Charakteristika von Dunkelfeld-Radiographien einer Kohorte lungengesunder Probanden zu beschreiben. Dazu wurden zwischen Oktober 2018 und Januar 2020 insgesamt 40 Probanden eingeschlossen, in deren CT-Thorax sich keine bildmorphologische Pathologie des Lungengewebes zeigte. Weitere Einschlusskriterien waren die Fähigkeit zur Einwilligung und die Fähigkeit, ohne Hilfe aufrecht zu stehen. Ausschlusskriterien waren Schwangerschaft, schwere Erkrankungen und Veränderungen des Lungengewebes wie Krebs, Pleuraerguss, Atelektase, Emphysem, Infiltrate, Milchglas-Trübungen oder Pneumothorax. Die Studienteilnehmer wurden mit dem oben vorgestellten klinischen Röntgen-Dunkelfeld-Prototyp untersucht. Dabei entstehen simultan sowohl schwächungsbasierte als auch Dunkelfeld-Thoraxaufnahmen. Das gesamte Dunkelfeldsignal des Probanden wurde mit dem Lungenvolumen des Probanden korreliert, und der Dunkelfeldkoeffizient wurde mit den demographischen Parametern Alter, Geschlecht, Gewicht und Größe korreliert.

Das durchschnittliche Alter der Probanden betrug 62 ± 13 Jahre, wobei 14 Studienteilnehmer Frauen waren. Die gesunde menschliche Lunge zeigte ein homogenes, starkes Signal, während die umgebenden knöchernen Strukturen und das Weichgewebe ein sehr geringes bzw. kein Signal lieferten. In dieser Studie wurde neben den qualitativen Charakteristika auch der durchschnittliche quantitative Dunkelkoeffizient der Kohorte analysiert ($2,5 \pm 0,4 \text{ m}^{-1}$). Es zeigte sich eine Korrelation

zwischen dem gesamten Dunkelfeldsignal und dem Lungenvolumen ($r = 0,61$; $p < 0,001$). Zudem wurde bezüglich des Dunkelfeldkoeffizienten kein Unterschied zwischen Männern und Frauen festgestellt ($p = 0,78$). Auch Alter ($r = 0,18$; $p = 0,26$), Gewicht ($r = 0,24$; $p = 0,13$) und Größe ($r = 0,01$; $p = 0,96$) hatten keinen Einfluss auf das Dunkelfeldsignal.

Zusammenfassend wurden in dieser Studie die qualitativen Charakteristika einer Dunkelfeld-Radiographie im Menschen beschrieben sowie die quantitativen Werte der Dunkelfeldmethode in einem gesunden Kollektiv analysiert. Dabei konnte gezeigt werden, dass in der untersuchten Kohorte von 40 Patienten die demographischen Parameter Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht keinen Einfluss auf den Wert des Dunkelfeldkoeffizienten hatten.

Darstellung der Eigenleistung

Der Doktorand war federführend an der Akquise von Patienten beteiligt sowie an der Durchführung der Dunkelfelduntersuchungen. Während Manuela Frank und Theresa Urban die technische Bedienung und Kalibrierung des Prototyp-Scanners vornahm, verantwortete der Doktorand die Betreuung der Probanden. Zudem oblag dem Doktoranden die Dokumentation der klinischen Daten. Der Doktorand war federführend an der Auswertung der Daten beteiligt. Hierzu zählt die Analyse der CTs sowie der Dunkelfeld-Bilder und der synchron akquirierten abschwächungsbasierten Bilder. Die qualitative Auswertung sowie die statistische Auswertung der quantitativen Daten hat der Doktorand zusammen mit Theresa Urban durchgeführt. Das Manuskript wurde gemeinschaftlich von Theresa Urban und dem Doktoranden verfasst. Alle Untersuchungen und Analysen fanden in enger Kooperation mit dem Lehrstuhl für biomedizinische Physik der TU München statt.

3.2) Qualitative and Quantitative Assessment of Emphysema using Dark-field Chest Radiography

Theresa Urban*, **Florian T. Gassert***, Manuela Frank, Konstantin Willer, Wolfgang Noichl, Philipp Buchberger, Rafael C. Schick, Thomas Koehler, Jannis H. Bodden, Alexander A. Fingerle, Andreas P. Sauter, Marcus R. Makowski, Franz Pfeiffer[†], Daniela Pfeiffer[†]

Qualitative and Quantitative Assessment of Emphysema using Dark-field Chest Radiography.

Radiology 2021. [56]

Diese Studie baut auf der oben vorgestellten initialen Studie in Gesunden auf. Ziel war es die qualitativen und quantitativen Charakteristika der Dunkelfeld-Methode in Patienten mit Lungenemphysem zu beschreiben, wobei das gesunde Kollektiv der initialen Studie [57] als Vergleichskollektiv diente. Im selben Zeitraum (Oktober 2018 bis Oktober 2020) wurden Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren, die sich einer klinisch indizierten Thorax-CT unterzogen, für die Teilnahme gescreent. Einschlusskriterien waren Einwilligungsfähigkeit sowie die Fähigkeit, ohne Hilfe aufrecht zu stehen. Ausschlusskriterien waren Schwangerschaft, schwerwiegende medizinische Erkrankungen und jede Lungenerkrankung außer einem Emphysem. Die Patienten mit Lungenemphysem wurden am selben Dunkelfeld-Prototyp wie das gesunde Vergleichskollektiv analysiert. Dabei entstanden sowohl abschwächungsbasierte Röntgenbilder als auch Dunkelfeldradiographien.

Das Durchschnittsalter der insgesamt 83 Studienteilnehmer lag bei 65 ± 12 Jahren, wobei 52 Probanden Männer waren. Im Vergleich zu den gesunden Teilnehmern wiesen die Dunkelfeld-Radiographien der Patienten mit Lungenemphysem ein geringeres und inhomogeneres Dunkelfeldsignal auf. Bezüglich der Lokalisationen des fokalen Signalverlustes in den Dunkelfeld-Radiographien zeigte sich eine hohe Übereinstimmung mit emphysematösen Veränderungen in den entsprechenden Thorax-CTs. Der Dunkelfeldkoeffizient war negativ mit dem quantitativen CT-basierten Emphysemindex korreliert ($r=-0,54$; $p<0,001$). Probanden mit den Fleischner Society-Graden „mild“, „moderate“ und „confluent & advanced destructive“ wiesen einen niedrigeren Dunkelfeldkoeffizienten auf als Teilnehmer ohne Emphysem.

Zusammenfassend haben wir in dieser Studie das Erscheinungsbild einer Dunkelfeld-Radiographie in Patienten mit Lungenemphysem beschrieben und gezeigt, dass die vorgestellte Methode das Potenzial hat, als diagnostisches Instrument für die Beurteilung von Lungenerkrankungen zu dienen.

Darstellung der Eigenleistung

Der Doktorand war federführend an der Akquise von Patienten beteiligt sowie an der Durchführung der Dunkelfelduntersuchungen. Während Manuela Frank und Theresa Urban die technische Bedienung und Kalibrierung des Prototyp-Scanners vornahm, verantwortete der Doktorand die Betreuung der Probanden. Zudem oblag dem Doktoranden die Dokumentation der klinischen Daten. Der Doktorand war federführend an der Auswertung der Daten beteiligt. Hierzu zählt die Analyse der CTs sowie der Dunkelfeld-Bilder und der synchron akquirierten abschwächungsbasierten Bilder. Die qualitative Auswertung sowie die statistische Auswertung der quantitativen Daten hat der Doktorand zusammen mit Theresa Urban durchgeführt. Das Manuskript wurde gemeinschaftlich von Theresa Urban und dem Doktoranden verfasst. Alle Untersuchungen und Analysen fanden in enger Kooperation mit dem Lehrstuhl für biomedizinische Physik der TU München statt.

4.) Diskussion

Die Dunkelfeld-Radiographie ist ein neuartiges bildgebendes Verfahren, das erstmals 2006 vorgestellt wurde [17]. Sie nutzt Röntgenstrahlen, um ein zweidimensionales Bild zu erzeugen. Im Gegensatz zur konventionellen Radiographie, bei der das Bild durch die unterschiedlich starke Absorption der Röntgenstrahlen beim Durchgang durch den Patienten entsteht, visualisiert die Dunkelfeldradiographie die Kleinwinkelstreuung der Röntgenstrahlen an Grenzflächen im bestrahlten Gewebe [11]. Dieser neue Bildgebungsansatz nutzt zwar grundsätzlich die gleiche Röntgenstrahlung wie die konventionelle Radiographie, extrahiert aber mehr Informationen aus den gesammelten Daten. Hervorzuheben ist, dass bei der Dunkelfeldradiographie stets ein konventionelles Röntgenbild und ein Bild mit Dunkelfeldinformationen gleichzeitig und ohne erhöhte Strahlenbelastung aufgenommen werden. In den letzten Jahren wurde die Technik in multiplen Studien in ex-vivo Ansätzen, aber auch im Maus- und Schweinmodell sowie in menschlichen Leichen evaluiert [38, 41, 43, 45, 47, 54, 55]. Auf Grund der Alveolarstruktur der Lunge kommt es beim Durchgang der Röntgenstrahlen durch diese zu einer besonders hohen Kleinwinkelstreuung und folglich einem starken Dunkelfeldsignal, weshalb sich die Technik insbesondere für die Lungenbildgebung eignet. In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass damit die Diagnostik multipler Lungenerkrankungen wie Lungenfibrose, -krebs und -emphysem [41] sowie postradiogener und entzündlicher Veränderungen [47] verbessert werden kann. Nach der Evaluation der Dunkelfeld-Röntgen-Technik in multiplen Tiermodellen, wurde 2018 ein weltweit einzigartiger Dunkelfeld-Scanner-Prototyp für Menschen am Klinikum rechts der Isar in Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für biomedizinische Physik installiert und vom Bundesamt für Strahlenschutz zugelassen (**Abbildung 1&2**) [58].

In der vorliegenden Arbeit wurde zum einen das Dunkelfeldsignal in 40 gesunden Probanden qualitativ und quantitativ evaluiert [57]. Zudem wurde das Dunkelfeldsignal-Verhalten in Patienten mit Lungenemphysem analysiert [56]:

Studie in Gesunden [57]:

Das Ziel dieser Studie war es, die qualitativen und quantitativen Merkmale eines Röntgen-Dunkelfeldbildes von gesunden Probanden vorzustellen. Nachdem die Dunkelfeld-Bildgebungstechnik im Jahr 2008 eingeführt und seitdem in mehreren Ex-vivo- und In-vivo-Ansätzen evaluiert wurde, darunter sowohl gesunde Modelle als auch mehrere Krankheitsmodelle, beschreibt diese Studie das Erscheinungsbild und die quantitativen Merkmale von Röntgen-Dunkelfeldbildern beim Menschen. Aufgrund der Art der Signalerzeugung in der Dunkelfeld-Bildgebung [11] erzeugen Knochenstrukturen und Weichgewebe im Vergleich zum Lungengewebe nur ein minimales Dunkelfeldsignal. Diese Eigenschaft ermöglicht eine detaillierte Darstellung des Lungengewebes ohne Beeinträchtigung durch umgebende Strukturen. Wir konnten zeigen, dass der quantitative Röntgen-Dunkelfeldkoeffizient, der auf dem Gesamt-Dunkelfeldsignal und der Lungengröße basiert, unabhängig von den demografischen Parametern der gesunden Probanden ist.

Die Variation des Gesamt-Dunkelfeldsignals kann auf unterschiedliche Lungengrößen und damit auf eine unterschiedliche Anzahl von Alveolen in der Lunge zurückgeführt werden [68]. Daher ist der normalisierte Dunkelfeldkoeffizient für die quantitative Analyse des Belüftungszustands der Lunge dem Gesamt-Dunkelfeldsignal überlegen. Durch die Normalisierung des Dunkelfeldsignals mit dem Lungenvolumen kann die Alveolardichte aus den Dunkelfeldbildern geschätzt werden, und es ist zu erwarten, dass sich diese Größe zwischen gesunden Probanden und solchen mit Lungenbeeinträchtigungen unterscheidet.

Der normalisierte Dunkelfeldkoeffizient zeigte keine Korrelation mit einem der untersuchten demographischen Parameter Alter, Geschlecht, Gewicht und Größe, sowohl über alle Probanden als auch nur über Männer und Frauen. Diese Ergebnisse belegen, dass das Dunkelfeldsignal tatsächlich allein und unabhängig von demografischen Faktoren auf die Belüftungssituation der Lunge der Probanden schließen lässt, was seinen potenziellen Wert für die Diagnose und Überwachung von Atemwegserkrankungen unterstreicht. Der Rückgang des Dunkelfeldkoeffizienten mit dem Alter war zwar nicht signifikant, könnte aber darauf hindeuten, dass bei älteren Probanden weniger gesunde Alveolen vorhanden sind, was auf eine Abnahme des gesunden Lungengewebes mit dem Alter hindeutet. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit einer Studie von Gillooly et al. [69], die darauf hinweist, dass mit zunehmendem Alter in der Lunge Erwachsener ein größerer Luftraum entsteht, und einer Studie von

Verbeke et al., die eine Verdickung der Alveolarwand in der Lunge älterer Probanden nahelegt. [70] Die qualitativen Unterschiede des Dunkelfeldsignals zwischen den oberen und unteren Lungenbereichen können sowohl auf die regional unterschiedliche Lungendicke als auch auf die Alveolardichte zurückgeführt werden [71]. Die Tatsache, dass das Dunkelfeldsignal in den oberen Lungenabschnitten schwächer ist, konnte bereits in früheren präklinischen Studien gezeigt werden [54, 55].

Die Röntgen-Dunkelfeld-Bildgebung wurde bereits in mehreren Tiermodellen und Ex-vivo-Versuchen, einschließlich Gewebeproben und Leichen, untersucht: Die Dunkelfeld-Bildgebung hat sich als vorteilhaft für die Diagnose von Lungenfibrose [44, 45], akuter Lungenentzündung [47] und Lungenkrebs bei Mäusen [43] erwiesen, was wiederum das Potenzial für die Diagnose von Lungenerkrankungen bei menschlichen Patienten zeigt. Darüber hinaus ermöglicht die Dunkelfeld-Bildgebung die frühzeitige Erkennung von strahleninduzierten Lungenschäden [72] und Lungenemphysemen [38-41].

Diese Studie hat Einschränkungen. Es wurden nur gesunde Probanden in diese Studie aufgenommen. Daher sind weitere Studien erforderlich, um pathologische Veränderungen im Lungengewebe zu untersuchen. Ähnlich wie schwächungsbasierte Röntgenbilder bei unterschiedlichen Röhrenspannungen ein unterschiedliches Erscheinungsbild aufweisen, hängen Dunkelfeldbilder von den spezifischen Setup-Parametern ab, insbesondere von der Geometrie des Interferometers. Während die in dieser Studie festgestellten allgemeinen Trends sich auch bei anderen Setups als weiterhin gültig erweisen sollten, werden die quantitativen Werte für die Dunkelfeldkoeffizienten je nach Aufbau unterschiedlich sein. Solange die Setup-Parameter jedoch identisch sind, ermöglicht die Dunkelfeld-Bildgebung einen quantitativen Vergleich zwischen einzelnen Personen.

Zusammenfassend wurden in dieser Studie die qualitativen und quantitativen Merkmale von Röntgendunkelfeldaufnahmen des Brustkorbs bei einer Kohorte von 40 gesunden Probanden vorgestellt. Somit konnte das Potenzial der Röntgendunkelfeldradiographie für die Bildgebung der Lunge gezeigt werden mit insgesamt hohen quantitativen Signalwerten und einem relativ engen Wertebereich, unabhängig von individuellen Probandenmerkmalen wie Alter, Geschlecht, Gewicht und Größe.

Studie in Patienten mit Lungenemphysem [56]:

In dieser Studie wurden die qualitativen und quantitativen Merkmale von Röntgen-Dunkelfeldbildern von Patienten mit Lungenemphysem untersucht. Im Vergleich zu gesunden Studienteilnehmern wiesen die Dunkelfeld-Röntgenbilder emphysematischer Patienten ein geringeres Dunkelfeldsignal und ein inhomogenes, fleckiges Erscheinungsbild der Lungen in den Dunkelfeldbildern auf. Die Lokalisationen des fokalen Signalverlusts in den Dunkelfeldbildern stimmten gut mit den emphysematösen Bereichen überein, die im CT zur Darstellung kamen. Der Dunkelfeldkoeffizient (m^{-1}) war negativ mit dem quantitativen CT-basierten Emphysemindex korreliert ($r = -0,54$; $p < 0,001$). Im Vergleich zu Teilnehmern ohne Lungenemphysem (Dunkelfeldkoeffizient: $2,55 \pm 0,43 m^{-1}$) wiesen Teilnehmer mit Fleischner Society-Emphysemgraden „mild“ ($2,22 \pm 0,37 m^{-1}$; $p = 0,02$), „moderate“ ($2,11 \pm 0,65 m^{-1}$; $p = 0,01$) und „confluent“ & „adv. destr.“ ($1,28 \pm 0,62 m^{-1}$; $p < 0,001$) einen niedrigeren Dunkelfeldkoeffizienten auf.

Diese Studie soll auch in den Kontext früherer Arbeiten zur Dunkelfeld-Radiographie gesetzt werden. Dazu gehört zu der hier vorgestellten Studie in Gesunden [57] auch eine Studie von Willer et al. [73]. Willer et al. untersuchten Dunkelfeld-Radiographien bei COPD-Patienten und zeigten in einer Readerstudie, dass Dunkelfeld-Radiographien es ermöglichen, ein Emphysem zu erkennen und zu klassifizieren. In dieser Studie wurde das Dunkelfeldsignal jedoch nicht quantitativ analysiert. In der Studie zu Patienten mit Lungenemphysem wurde der in der initialen Studie zu Gesunden [57] eingeführte quantitative Dunkelfeldkoeffizient auf Teilnehmer mit Emphysem angewendet.

In dieser Studie führten emphysematöse Veränderungen in der Lunge zu charakteristischen Veränderungen in den Dunkelfeldbildern. Ein Effekt, der beobachtet wurde, war eine geringere Signalintensität bei Emphysempatienten, was wahrscheinlich auf eine geringere Anzahl von Alveolen und damit weniger Gewebe-Luft-Grenzflächen zurückzuführen ist. Außerdem war das Dunkelfeldsignal bei Emphysempatienten im Vergleich zum homogenen Dunkelfeldsignal gesunder Lungen eher inhomogen und fleckig, was auf eine fokale Abnahme der Alveolardichte zurückzuführen ist. Diese Ergebnisse stimmen mit einer Kleintierstudie von Meinel et al. [40] überein, die einen deutlichen visuellen Unterschied zwischen gesunden und emphysematösen Mäusen feststellten. Sie stellten außerdem fest, dass die Dunkelfeld-Signalintensität des Lungenparenchyms bei emphysematösen Mäusen um 25 %

reduziert und weniger homogen war. Ähnliche Befunde bei emphysematösen Mäusen wurden auch von Hellbach et al. beschrieben [41].

Sowohl die CT-basierten visuellen Emphysemgradings als auch der quantitative Emphysemindex in CT-Scans zeigten Ergebnisse, die mit dem quantitativen Dunkelfeldkoeffizienten eine hohe Übereinstimmung aufwiesen, was darauf hindeutet, dass die quantitative Dunkelfeldbildgebung ein nützliches Instrument für die Beurteilung des Lungenemphysems sein kann. Insbesondere für die Erkennung eines „mild“ Emphysems zeigte die ROC-Analyse, dass der Dunkelfeldkoeffizient ein nützliches quantitatives Maß sein kann (AUC = 0,79; optimaler Cut-off-Wert von $2,3 \text{ m}^{-1}$). Für die Erkennung des früheren Emphysemstadiums „trace“ war die Spezifität geringer, was auf eine große Variation der Dunkelfeldkoeffizienten und die große Überlappung der Dunkelfeldkoeffizienten in den Gruppen „absent“ und „trace“ zurückzuführen ist. Während die Dunkelfeld-Radiographie bei einem mittelschweren diffusen Emphysem visuell deutlich besser erkennbar war als in konventionellen, abschwächungsbasierten Röntgenbildern, waren schwerere Emphysemstadien aufgrund sekundärer Veränderungen, wie z. B. einer Abflachung des Zwerchfells, oft auch in den Abschwächungsbildern sichtbar. In diesen Fällen besteht der Vorteil der Dunkelfeld-Bildgebung vor allem darin, dass fokale Signalverluste die Lokalisation emphysematöser Veränderungen ermöglichen können. Bei einer posterior-anterior orientierten Dunkelfeldaufnahme liegt die Strahlenbelastung für den Patienten bei $0,037 \text{ mSv}$ [74], was wesentlich weniger ist als bei einer niedrig dosierten Thorax-CT. Bei dieser niedrigen Dosis zeigte sich dennoch eine relativ hohe Sensitivität von 0,78 für die Detektion eines leichten Emphysems, wobei das CT-basierte Fleischner-Grading als Referenzstandard gilt. Die Spirometrie ist zwar dosisunabhängig und wird häufig in der täglichen klinischen Routine eingesetzt, hängt aber entscheidend vom Bediener und der Mitarbeit des Patienten ab [75]. Eine frühere Studie hat gezeigt, dass 23 % der Raucher ohne spirometrische Beeinträchtigung im CT ein zumindest leichtes Emphysem nach der Fleischner-Skala aufwiesen [76], was auf eine geringe Sensitivität der Spirometrie für die Erkennung eines leichten Emphysems hindeutet. Da in der vorliegenden Studie festgestellt wurde, dass der Dunkelfeldkoeffizient bereits ein leichtes Emphysem erkennen kann, könnte die Dunkelfeldradiographie diese diagnostische Lücke schließen und die Erkennung von Emphysemen in frühen Stadien mit einer geringen Dosis ermöglichen. Im Gegensatz zur Spirometrie liefert die Dunkelfeld-Radiographie zusätzlich bildbasierte Informationen zur

Emphysemlokalisierung. Die Dunkelfeldradiographie erzeugt perfekt aufeinander abgestimmte schwächungsbasierte Röntgenbilder und Dunkelfeldradiographien aus einer einzigen Aufnahme. Da das Abschwächungsbild die abschwächenden anatomischen Strukturen zeigt und das Dunkelfeldbild Informationen über die alveoläre Integrität liefert, könnten die Informationen aus den beiden sich ergänzenden Modalitäten die Genauigkeit der Emphysebewertung verbessern. Es sind jedoch weitere Studien erforderlich, um den Nutzen der Röntgen-Dunkelfeld-Bildgebung zur Erkennung eines Emphysems zu bestimmen.

Die Röntgen-Dunkelfeld-Bildgebung ermöglichte auch die Lokalisierung des Emphysems. Visuell stimmten die Regionen mit reduziertem Dunkelfeldsignal gut mit den Emphysemregionen auf CT-basierten Projektionen überein. Auch wenn es eine Korrelation zwischen dem Dunkelfeldkoeffizienten und dem CT-basierten Emphysemgrading gab, deckte das mittlere Dunkelfeldsignal der Teilnehmer mit einem Emphysemindex unter 6 % einen breiten Bereich von Dunkelfeldkoeffizienten ab. Die Abhängigkeit des gesamten Dunkelfeldsignals von der Größe des Patienten wurde durch die Normalisierung des Dunkelfeldsignals mit dem Lungenvolumen berücksichtigt, dargestellt mit dem sogenannten Dunkelfeldkoeffizient. Dadurch konnte sichergestellt werden, dass Unterschiede in den Dunkelfeldkoeffizienten auf Unterschiede in der alveolären Mikrostruktur zurückgeführt werden können und nicht auf unterschiedliche Lungendicken.

Diese Pilotstudie weist Einschränkungen auf. Diese erste Studie umfasste eine kleine Anzahl von Patienten mit und ohne Emphysem. Die Dunkelfeld-Radiographie-Methoden zur Emphysemquantifizierung wurden nicht auf ihre Reproduzierbarkeit hin untersucht und sind wahrscheinlich nicht so robust wie die derzeit für die Thorax-CT verwendeten Methoden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass ein Lungenemphysem zu einem reduzierten Signal in Dunkelfeld-Thorax-Röntgenaufnahmen mit relativ geringer Strahlenbelastung führt. Dies deutet auf das Potenzial der Methode für die Diagnose von COPD und anderen Lungenerkrankungen hin, bei denen die alveolären Grenzflächen in der Lunge reduziert sind.

5.) Zusammenfassung

Die Dunkelfeld-Radiographie ist eine neuartige Röntgentechnik, die nicht, wie bei der konventionellen Radiographie üblich, die Abschwächung der Röntgenstrahlen, sondern die entstandene Kleinwinkelstreuung beim Auftreffen der Röntgenstrahlen auf Gewebe misst. Auf Grund der Alveolarstruktur und der damit verbundenen Interfaces zwischen Gewebe und Luft konnte in multiplen Tiermodellen gezeigt werden, dass sich die Technik besonders gut für die Bildgebung der Lunge eignet. Erst kürzlich wurde am Klinikum rechts der Isar ein erster klinischer Prototypscanner konzipiert und gebaut, der die Anwendung der Methode auch im Menschen ermöglicht.

In der vorliegenden Arbeit wurden deshalb die qualitativen und quantitativen Charakteristika der Dunkelfeldradiographie zunächst in gesunden Probanden und dann in Patienten mit Lungenemphysem evaluiert und beschrieben. Dabei konnte zum einen gezeigt werden, dass das gesamte Dunkelfeldsignal eines Patienten mit dem Lungenvolumen zunahm und zum anderen, dass das auf Lungenvolumen normalisierte Dunkelfeldsignal (Dunkelfeldkoeffizient) in einer Kohorte von 40 gesunden Probanden nicht von den demographischen Parametern Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht abhing. Die Evaluation in Patienten mit Lungenemphysem konnte zeigen, dass das Dunkelfeldsignal mit zunehmender Schwere des Lungenemphysems in CT-Thorax-Aufnahmen abnahm. Dies lässt sich auf die reduzierte Anzahl an Alveolen und somit an Grenzflächen zwischen Luft und Gewebe zurückführen. Die Regionen mit Signalabfall in der Dunkelfeld-Radiographie zeigten visuell eine hohe Übereinstimmung mit emphysematösen Regionen in den CT-Thorax-Aufnahmen.

Somit konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass die Methode im Menschen technisch möglich ist und neben der Diagnostik eines Lungenemphysems großes Potenzial für die Bildgebung weiterer Lungenerkrankungen aufweist.

6.) Literaturverzeichnis

- [1] A. Filler, "Magnetic resonance neurography and diffusion tensor imaging: origins, history, and clinical impact of the first 50,000 cases with an assessment of efficacy and utility in a prospective 5000-patient study group," *Neurosurgery*, vol. 65, no. 4 Suppl, pp. A29-43, Oct 2009, doi: 10.1227/01.NEU.0000351279.78110.00.
- [2] W. Morgan, "XIV. Electrical experiments made in order to ascertain the non-conducting power of a perfect vacuum," *Royal Society of London*, 1785.
- [3] J. J. Thomson, "The Discharge of Electricity through Gasses," *USA: Charles Scribner's Sons.*, 1903.
- [4] Mayba, II, R. Gaida, R. A. Kyle, and M. A. Shampo, "Ukrainian physicist contributes to the discovery of X-rays," *Mayo Clin Proc*, vol. 72, no. 7, p. 658, Jul 1997, doi: 10.1016/s0025-6196(11)63573-8.
- [5] R. WC, "Über eine neue Art von Strahlen. Vorläufige Mitteilung.," *Sitzungsberichte der Würzburger physik.-mediz. Gesellschaft*, vol. 137, pp. 132-141, 1895.
- [6] C. Arthur, "Google doodle celebrates 115 years of X-rays," *The Guardian.* , 2010. [Online]. Available: <https://www.theguardian.com/technology/blog/2010/nov/08/google-doodle-x-ray-115-year-anniversary> (21.10.2021).
- [7] F. Gaillard, "Photoelectric Effect," *radiopaedia.org*, 2020. [Online]. Available: <https://radiopaedia.org/articles/photoelectric-effect> (10/22/2021).
- [8] M. Reiser, F. P. Kuhn, and J. Debus, "Duale Reihe Radiologie," vol. 4, 2017.
- [9] T. Hoang, "Compton Effect," *radiopaedia.org*, 2021. [Online]. Available: <https://radiopaedia.org/articles/compton-effect> (10/22/2021).
- [10] F. Gaillard, "Compton Effect," *radiopaedia.org*, 2021. [Online]. Available: <https://radiopaedia.org/cases/types-of-photo-atom-interaction-diagrams> (10/22/2021).
- [11] F. Pfeiffer, M. Bech, O. Bunk, P. Kraft, E. F. Eikenberry, C. Bronnimann, C. Grunzweig, and C. David, "Hard-X-ray dark-field imaging using a grating interferometer," *Nat Mater*, vol. 7, no. 2, pp. 134-7, Feb 2008, doi: 10.1038/nmat2096.

- [12] A. Momose, "Phase-contrast X-ray imaging based on interferometry," *J Synchrotron Radiat*, vol. 9, no. Pt 3, pp. 136-42, May 1 2002, doi: 10.1107/s0909049502003771.
- [13] U. Bonse and M. Hart, "An X-ray interferometer," *Appl. Phys. Lett.*, vol. 6, pp. 155-156, 1965.
- [14] V. N. Ingal and E. A. Beliaevskaya, "X-ray plane-wave topography observation of the phase contrast from a non-crystalline object," *J. Phys. D. Appl. Phys.*, vol. 28, no. 11, pp. 2314–2317, 1995.
- [15] A. Snigirev, I. Snigireva, V. Kohn, S. Kuznetsov, and I. Schelokov, "On the possibilities of x-ray phase contrast microimaging by coherent high-energy synchrotron radiation," *Rev. Sci. Instrum.*, vol. 66, no. 12, pp. 5486–5492, 1995.
- [16] A. Olivo and R. Speller, "Modelling of a novel x-ray phase contrast imaging technique based on coded apertures," *Phys Med Biol*, vol. 52, no. 22, pp. 6555-73, Nov 21 2007, doi: 10.1088/0031-9155/52/22/001.
- [17] F. W. Pfeiffer, T.; Bunk, O.; David, C., "Phase retrieval and differential phase-contrast imaging with low-brilliance X-ray sources," *Nat Phys*, vol. 2, pp. 258–261, 2006, doi: 10.1038/nphys265.
- [18] "https://www.physio-pedia.com/Lung_Anatomy (geöffnet am 23.10.2021)."
- [19] R. L. Drake, W. Vogl, A. W. Mitchell, and H. Gray, "Gray's anatomy for Students 2nd ed. Philadelphia : Churchill Livingstone/Elsevier," 2010.
- [20] "<https://medlexi.de/Datei:Lunge-Bronchien.jpg> (geöffnet am 23.10.2021)."
- [21] K. L. Moore, A. F. Dalley, and A. M. Agur, "Clinically oriented anatomy. 7th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins," 2014.
- [22] "<https://www.thieme.de/de/pflegepaedagogik/atmungssystem-152022.htm> (geöffnet am 23.10.2021)."
- [23] J. S. Schwegler and R. Lucius, "Der Mensch – Anatomie und Physiologie.," *Thieme*, 2016.
- [24] S. V. Kemp, M. I. Polkey, and P. L. Shah, "The epidemiology, etiology, clinical features, and natural history of emphysema," *Thorac Surg Clin*, vol. 19, no. 2, pp. 149-58, May 2009, doi: 10.1016/j.thorsurg.2009.03.003.
- [25] "<https://radiopaedia.org/articles/pulmonary-emphysema> (geöffnet am 24.10.2021)."
- [26] "<https://medlineplus.gov/ency/imagepages/17055.htm> (geöffnet am 24.10.2021)."

- [27] M. Takahashi, J. Fukuoka, N. Nitta, R. Takazakura, Y. Nagatani, Y. Murakami, H. Otani, and K. Murata, "Imaging of pulmonary emphysema: a pictorial review," *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, vol. 3, no. 2, pp. 193-204, 2008, doi: 10.2147/copd.s2639.
- [28] S. Schleede, M. Bech, K. Achterhold, G. Potdevin, M. Gifford, R. Loewen, C. Limborg, R. Ruth, and F. Pfeiffer, "Multimodal hard X-ray imaging of a mammography phantom at a compact synchrotron light source," *J Synchrotron Radiat*, vol. 19, no. Pt 4, pp. 525-9, Jul 2012, doi: 10.1107/S0909049512017682.
- [29] S. Schleede, M. Bech, S. Grandl, A. Sztrokay, J. Herzen, D. Mayr, M. Stockmar, G. Potdevin, I. Zanette, A. Rack, T. Weitkamp, and F. Pfeiffer, "X-ray phase-contrast tomosynthesis for improved breast tissue discrimination," *Eur J Radiol*, vol. 83, no. 3, pp. 531-6, Mar 2014, doi: 10.1016/j.ejrad.2013.12.005.
- [30] K. Scherer, L. Birnbacher, M. Chabior, J. Herzen, D. Mayr, S. Grandl, A. Sztrokay-Gaul, K. Hellerhoff, F. Bamberg, and F. Pfeiffer, "Bi-directional x-ray phase-contrast mammography," *PLoS One*, vol. 9, no. 5, p. e93502, 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0093502.
- [31] K. Scherer, E. Braig, S. Ehn, J. Schock, J. Wolf, L. Birnbacher, M. Chabior, J. Herzen, D. Mayr, S. Grandl, A. Sztrokay-Gaul, K. Hellerhoff, and F. Pfeiffer, "Improved Diagnostics by Assessing the Micromorphology of Breast Calcifications via X-Ray Dark-Field Radiography," *Sci Rep*, vol. 6, p. 36991, Nov 14 2016, doi: 10.1038/srep36991.
- [32] F. Schwab, S. Schleede, D. Hahn, M. Bech, J. Herzen, S. Auweter, F. Bamberg, K. Achterhold, A. O. Yildirim, A. Bohla, O. Eickelberg, R. Loewen, M. Gifford, R. Ruth, M. F. Reiser, K. Nikolaou, F. Pfeiffer, and F. G. Meinel, "Comparison of contrast-to-noise ratios of transmission and dark-field signal in grating-based X-ray imaging for healthy murine lung tissue," *Z Med Phys*, vol. 23, no. 3, pp. 236-42, Sep 2013, doi: 10.1016/j.zemedi.2012.11.003.
- [33] F. G. Meinel, F. Schwab, S. Schleede, M. Bech, J. Herzen, K. Achterhold, S. Auweter, F. Bamberg, A. O. Yildirim, A. Bohla, O. Eickelberg, R. Loewen, M. Gifford, R. Ruth, M. F. Reiser, F. Pfeiffer, and K. Nikolaou, "Diagnosing and mapping pulmonary emphysema on X-ray projection images: incremental value of grating-based X-ray dark-field imaging," *PLoS One*, vol. 8, no. 3, p. e59526, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0059526.

- [34] T. Baum, E. Eggl, A. Malecki, F. Schaff, G. Potdevin, O. Gordijenko, E. G. Garcia, R. Burgkart, E. J. Rummeny, P. B. Noel, J. S. Bauer, and F. Pfeiffer, "X-ray dark-field vector radiography-a novel technique for osteoporosis imaging," *J Comput Assist Tomogr*, vol. 39, no. 2, pp. 286-9, Mar-Apr 2015, doi: 10.1097/RCT.000000000000192.
- [35] K. Scherer, E. Braig, K. Willer, M. Willner, A. A. Fingerle, M. Chabior, J. Herzen, M. Eiber, B. Haller, M. Straub, H. Schneider, E. J. Rummeny, P. B. Noel, and F. Pfeiffer, "Non-invasive differentiation of kidney stone types using X-ray dark-field radiography," *Sci Rep*, vol. 5, p. 9527, Apr 15 2015, doi: 10.1038/srep09527.
- [36] H. Hetterich, N. Webber, M. Willner, J. Herzen, L. Birnbacher, S. Auweter, U. Schuller, F. Bamberg, S. Notohamiprodjo, H. Bartsch, J. Wolf, M. Marschner, F. Pfeiffer, M. Reiser, and T. Saam, "Dark-field imaging in coronary atherosclerosis," *Eur J Radiol*, vol. 94, pp. 38-45, Sep 2017, doi: 10.1016/j.ejrad.2017.07.018.
- [37] M. Bech, A. Tapfer, A. Velroyen, A. Yaroshenko, B. Pauwels, J. Hostens, P. Bruyndonckx, A. Sasov, and F. Pfeiffer, "In-vivo dark-field and phase-contrast x-ray imaging," *Sci Rep*, vol. 3, p. 3209, Nov 13 2013, doi: 10.1038/srep03209.
- [38] S. Schleede, F. G. Meinel, M. Bech, J. Herzen, K. Achterhold, G. Potdevin, A. Malecki, S. Adam-Neumair, S. F. Thieme, F. Bamberg, K. Nikolaou, A. Bohla, A. O. Yildirim, R. Loewen, M. Gifford, R. Ruth, O. Eickelberg, M. Reiser, and F. Pfeiffer, "Emphysema diagnosis using X-ray dark-field imaging at a laser-driven compact synchrotron light source," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 109, no. 44, pp. 17880-5, Oct 30 2012, doi: 10.1073/pnas.1206684109.
- [39] A. Yaroshenko, F. G. Meinel, M. Bech, A. Tapfer, A. Velroyen, S. Schleede, S. Auweter, A. Bohla, A. O. Yildirim, K. Nikolaou, F. Bamberg, O. Eickelberg, M. F. Reiser, and F. Pfeiffer, "Pulmonary emphysema diagnosis with a preclinical small-animal X-ray dark-field scatter-contrast scanner," *Radiology*, vol. 269, no. 2, pp. 427-33, Nov 2013, doi: 10.1148/radiol.13122413.
- [40] F. G. Meinel, A. Yaroshenko, K. Hellbach, M. Bech, M. Muller, A. Velroyen, F. Bamberg, O. Eickelberg, K. Nikolaou, M. F. Reiser, F. Pfeiffer, and A. O. Yildirim, "Improved diagnosis of pulmonary emphysema using in vivo dark-field radiography," *Invest Radiol*, vol. 49, no. 10, pp. 653-8, Oct 2014, doi: 10.1097/RLI.000000000000067.

- [41] K. Hellbach, A. Yaroshenko, F. G. Meinel, A. O. Yildirim, T. M. Conlon, M. Bech, M. Mueller, A. Velroyen, M. Notohamiprodjo, F. Bamberg, S. Auweter, M. Reiser, O. Eickelberg, and F. Pfeiffer, "In Vivo Dark-Field Radiography for Early Diagnosis and Staging of Pulmonary Emphysema," *Invest Radiol*, vol. 50, no. 7, pp. 430-5, Jul 2015, doi: 10.1097/RLI.000000000000147.
- [42] F. G. Meinel, F. Schwab, A. Yaroshenko, A. Velroyen, M. Bech, K. Hellbach, J. Fuchs, T. Stiewe, A. O. Yildirim, F. Bamberg, M. F. Reiser, F. Pfeiffer, and K. Nikolaou, "Lung tumors on multimodal radiographs derived from grating-based X-ray imaging--a feasibility study," *Phys Med*, vol. 30, no. 3, pp. 352-7, May 2014, doi: 10.1016/j.ejmp.2013.11.001.
- [43] K. Scherer, A. Yaroshenko, D. A. Bolukbas, L. B. Gromann, K. Hellbach, F. G. Meinel, M. Braunagel, J. V. Berg, O. Eickelberg, M. F. Reiser, F. Pfeiffer, S. Meiners, and J. Herzen, "X-ray Dark-field Radiography - In-Vivo Diagnosis of Lung Cancer in Mice," *Sci Rep*, vol. 7, no. 1, p. 402, Mar 24 2017, doi: 10.1038/s41598-017-00489-x.
- [44] A. Yaroshenko, K. Hellbach, A. O. Yildirim, T. M. Conlon, I. E. Fernandez, M. Bech, A. Velroyen, F. G. Meinel, S. Auweter, M. Reiser, O. Eickelberg, and F. Pfeiffer, "Improved In vivo Assessment of Pulmonary Fibrosis in Mice using X-Ray Dark-Field Radiography," *Sci Rep*, vol. 5, p. 17492, Dec 1 2015, doi: 10.1038/srep17492.
- [45] K. Hellbach, A. Yaroshenko, K. Willer, T. M. Conlon, M. B. Braunagel, S. Auweter, A. O. Yildirim, O. Eickelberg, F. Pfeiffer, M. F. Reiser, and F. G. Meinel, "X-ray dark-field radiography facilitates the diagnosis of pulmonary fibrosis in a mouse model," *Sci Rep*, vol. 7, no. 1, p. 340, Mar 23 2017, doi: 10.1038/s41598-017-00475-3.
- [46] K. Hellbach, A. Yaroshenko, K. Willer, T. Pritzke, A. Baumann, N. Hesse, S. Auweter, M. F. Reiser, O. Eickelberg, F. Pfeiffer, A. Hilgendorff, and F. G. Meinel, "Facilitated Diagnosis of Pneumothoraces in Newborn Mice Using X-ray Dark-Field Radiography," *Invest Radiol*, vol. 51, no. 10, pp. 597-601, Oct 2016, doi: 10.1097/RLI.0000000000000285.
- [47] K. Hellbach, F. G. Meinel, T. M. Conlon, K. Willer, A. Yaroshenko, A. Velroyen, M. Braunagel, S. Auweter, M. F. Reiser, O. Eickelberg, F. Pfeiffer, and A. O. Yildirim, "X-Ray Dark-field Imaging to Depict Acute Lung

- Inflammation in Mice," *Sci Rep*, vol. 8, no. 1, p. 2096, Feb 1 2018, doi: 10.1038/s41598-018-20193-8.
- [48] R. Burkhardt, T. Gora, A. A. Fingerle, A. P. Sauter, F. Meurer, S. Umkehrer, M. von Teuffenbach, S. Kampf, D. Schilling, A. Feuchtinger, A. K. Walch, E. Rummeny, S. E. Combs, T. E. Schmid, F. Pfeiffer, J. J. Wilkens, and J. Herzen, "Early detection of radiation-induced lung damage with X-ray dark-field radiography in mice," *Eur Radiol*, vol. 31, no. 6, pp. 4175-4183, Jun 2021, doi: 10.1007/s00330-020-07459-4.
- [49] A. Yaroshenko, T. Pritzke, M. Koschlig, N. Kamgari, K. Willer, L. Gromann, S. Auweter, K. Hellbach, M. Reiser, O. Eickelberg, F. Pfeiffer, and A. Hilgendorff, "Visualization of neonatal lung injury associated with mechanical ventilation using x-ray dark-field radiography," *Sci Rep*, vol. 6, p. 24269, Apr 13 2016, doi: 10.1038/srep24269.
- [50] R. Burkhardt, T. Gora, A. A. Fingerle, A. P. Sauter, F. Meurer, F. T. Gassert, S. Dobiasch, D. Schilling, A. Feuchtinger, A. K. Walch, G. Multhoff, J. Herzen, P. B. Noel, E. J. Rummeny, S. E. Combs, T. E. Schmid, F. Pfeiffer, and J. J. Wilkens, "In-vivo X-ray dark-field computed tomography for the detection of radiation-induced lung damage in mice," *Phys Imaging Radiat Oncol*, vol. 20, pp. 11-16, Oct 2021, doi: 10.1016/j.phro.2021.09.003.
- [51] E. M. Braig, N. Roiser, M. A. Kimm, M. Busse, J. Andrejewski, J. Scholz, C. Petrich, A. Gustschin, A. Sauter, J. Boddien, F. Meurer, R. Korbel, F. Pfeiffer, J. Herzen, and D. Pfeiffer, "X-ray Dark-Field Radiography: Potential for Visualization of Monosodium Urate Deposition," *Invest Radiol*, vol. 55, no. 8, pp. 494-498, Aug 2020, doi: 10.1097/RLI.0000000000000671.
- [52] L. B. Gromann, F. De Marco, K. Willer, P. B. Noel, K. Scherer, B. Renger, B. Gleich, K. Achterhold, A. A. Fingerle, D. Muenzel, S. Auweter, K. Hellbach, M. Reiser, A. Baehr, M. Dmochewitz, T. J. Schroeter, F. J. Koch, P. Meyer, D. Kunka, J. Mohr, A. Yaroshenko, H. I. Maack, T. Pralow, H. van der Heijden, R. Proksa, T. Koehler, N. Wieberneit, K. Rindt, E. J. Rummeny, F. Pfeiffer, and J. Herzen, "In-vivo X-ray Dark-Field Chest Radiography of a Pig," *Sci Rep*, vol. 7, no. 1, p. 4807, Jul 6 2017, doi: 10.1038/s41598-017-05101-w.
- [53] K. Hellbach, A. Baehr, F. De Marco, K. Willer, L. B. Gromann, J. Herzen, M. Dmochewitz, S. Auweter, A. A. Fingerle, P. B. Noel, E. J. Rummeny, A. Yaroshenko, H. I. Maack, T. Pralow, H. van der Heijden, N. Wieberneit, R.

- Proksa, T. Koehler, K. Rindt, T. J. Schroeter, J. Mohr, F. Bamberg, B. Ertl-Wagner, F. Pfeiffer, and M. F. Reiser, "Depiction of pneumothoraces in a large animal model using x-ray dark-field radiography," *Sci Rep*, vol. 8, no. 1, p. 2602, Feb 8 2018, doi: 10.1038/s41598-018-20985-y.
- [54] K. Willer, A. A. Fingerle, L. B. Gromann, F. De Marco, J. Herzen, K. Achterhold, B. Gleich, D. Muenzel, K. Scherer, M. Renz, B. Renger, F. Kopp, F. Kriner, F. Fischer, C. Braun, S. Auweter, K. Hellbach, M. F. Reiser, T. Schroeter, J. Mohr, A. Yaroshenko, H. I. Maack, T. Pralow, H. van der Heijden, R. Proksa, T. Koehler, N. Wieberneit, K. Rindt, E. J. Rummeny, F. Pfeiffer, and P. B. Noel, "X-ray dark-field imaging of the human lung-A feasibility study on a deceased body," *PLoS One*, vol. 13, no. 9, p. e0204565, 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0204565.
- [55] A. A. Fingerle, F. De Marco, J. Andrejewski, K. Willer, L. B. Gromann, W. Noichl, F. Kriner, F. Fischer, C. Braun, H. I. Maack, T. Pralow, T. Koehler, P. B. Noel, F. Meurer, D. Deniffel, A. P. Sauter, B. Haller, D. Pfeiffer, E. J. Rummeny, J. Herzen, and F. Pfeiffer, "Imaging features in post-mortem x-ray dark-field chest radiographs and correlation with conventional x-ray and CT," *Eur Radiol Exp*, vol. 3, no. 1, p. 25, Jul 11 2019, doi: 10.1186/s41747-019-0104-7.
- [56] T. Urban, F. T. Gassert, M. Frank, K. Willer, W. Noichl, P. Buchberger, R. Schick, T. Koehler, J. H. Boddien, A. A. Fingerle, A. P. Sauter, M. R. Makowski, F. Pfeiffer, and D. Pfeiffer, "Qualitative and Quantitative Assessment of Emphysema using Dark-field Chest Radiography," *Radiology*, 2021.
- [57] F. T. Gassert, T. Urban, M. Frank, K. Willer, W. Noichl, P. Buchberger, R. Schick, T. Koehler, J. von Berg, A. A. Fingerle, A. P. Sauter, M. R. Makowski, D. Pfeiffer, and F. Pfeiffer, "Dark-field X-ray chest imaging: Qualitative and quantitative results in healthy humans," *Radiology*, 2021, doi: 10.1148/radiol.2021210963.
- [58] K. Willer, A. A. Fingerle, W. Noichl, F. De Marco, M. Frank, T. Urban, R. Schick, A. Gustschin, B. Gleich, J. Herzen, T. Koehler, A. Yaroshenko, T. Pralow, G. Zimmermann, B. Renger, A. P. Sauter, D. Pfeiffer, M. R. Makowski, E. Rummeny, P. Grenier, and F. Pfeiffer, "X-ray Dark-Field Chest Imaging can Detect and Quantify Emphy-sema in COPD Patients," *medRxiv*, 2021.

- [59] C. Kottler, F. Pfeiffer, O. Bunk, C. Grunzweig, and C. David, "Grating interferometer based scanning setup for hard X-ray phase contrast imaging," *Rev Sci Instrum*, vol. 78, no. 4, p. 043710, Apr 2007, doi: 10.1063/1.2723064.
- [60] T. Koehler, H. Daerr, G. Martens, N. Kuhn, S. Loscher, U. van Stevendaal, and E. Roessl, "Slit-scanning differential x-ray phase-contrast mammography: proof-of-concept experimental studies," *Med Phys*, vol. 42, no. 4, pp. 1959-65, Apr 2015, doi: 10.1118/1.4914420.
- [61] M. Bech, O. Bunk, T. Donath, R. Feidenhans'l, C. David, and F. Pfeiffer, "Quantitative x-ray dark-field computed tomography," *Phys Med Biol*, vol. 55, no. 18, pp. 5529-39, Sep 21 2010, doi: 10.1088/0031-9155/55/18/017.
- [62] W. Yashiro, P. Vagovic, and A. Momose, "Effect of beam hardening on a visibility-contrast image obtained by X-ray grating interferometry," *Opt Express*, vol. 23, no. 18, pp. 23462-71, Sep 7 2015, doi: 10.1364/OE.23.023462.
- [63] D. Mentrup, S. Jockel, B. Menser, and U. Neitzel, "Iterative Scatter Correction for Grid-Less Bedside Chest Radiography: Performance for a Chest Phantom," *Radiat Prot Dosimetry*, vol. 169, no. 1-4, pp. 308-12, Jun 2016, doi: 10.1093/rpd/ncv432.
- [64] R. J. Pierce, D. J. Brown, M. Holmes, G. Cumming, and D. M. Denison, "Estimation of lung volumes from chest radiographs using shape information," *Thorax*, vol. 34, no. 6, pp. 726-34, Dec 1979, doi: 10.1136/thx.34.6.726.
- [65] D. A. Lynch, J. H. Austin, J. C. Hogg, P. A. Grenier, H. U. Kauczor, A. A. Bankier, R. G. Barr, T. V. Colby, J. R. Galvin, P. A. Gevenois, H. O. Coxson, E. A. Hoffman, J. D. Newell, Jr., M. Pistolesi, E. K. Silverman, and J. D. Crapo, "CT-Definable Subtypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Statement of the Fleischner Society," *Radiology*, vol. 277, no. 1, pp. 192-205, Oct 2015, doi: 10.1148/radiol.2015141579.
- [66] N. L. Muller, C. A. Staples, R. R. Miller, and R. T. Abboud, "'Density mask'. An objective method to quantitate emphysema using computed tomography," *Chest*, vol. 94, no. 4, pp. 782-7, Oct 1988, doi: 10.1378/chest.94.4.782.
- [67] Z. Wang, S. Gu, J. K. Leader, S. Kundu, J. R. Tedrow, F. C. Sciurba, D. Gur, J. M. Siegfried, and J. Pu, "Optimal threshold in CT quantification of emphysema," *Eur Radiol*, vol. 23, no. 4, pp. 975-84, Apr 2013, doi: 10.1007/s00330-012-2683-z.

- [68] M. Ochs, J. R. Nyengaard, A. Jung, L. Knudsen, M. Voigt, T. Wahlers, J. Richter, and H. J. Gundersen, "The number of alveoli in the human lung," *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 169, no. 1, pp. 120-4, Jan 1 2004, doi: 10.1164/rccm.200308-1107OC.
- [69] M. Gillooly and D. Lamb, "Airspace size in lungs of lifelong non-smokers: effect of age and sex," *Thorax*, vol. 48, no. 1, pp. 39-43, Jan 1993, doi: 10.1136/thx.48.1.39.
- [70] E. K. Verbeken, M. Cauberghe, I. Mertens, J. Clement, J. M. Lauweryns, and K. P. Van de Woestijne, "The senile lung. Comparison with normal and emphysematous lungs. 1. Structural aspects," *Chest*, vol. 101, no. 3, pp. 793-9, Mar 1992, doi: 10.1378/chest.101.3.793.
- [71] J. E. McDonough, L. Knudsen, A. C. Wright, W. Elliott, M. Ochs, and J. C. Hogg, "Regional differences in alveolar density in the human lung are related to lung height," *J Appl Physiol (1985)*, vol. 118, no. 11, pp. 1429-34, Jun 1 2015, doi: 10.1152/jappphysiol.01017.2014.
- [72] R. Burkhardt, T. Gora, A. A. Fingerle, A. P. Sauter, F. Meurer, S. Umkehrer, M. von Teuffenbach, S. Kampfer, D. Schilling, A. Feuchtinger, A. K. Walch, E. Rummeny, S. E. Combs, T. E. Schmid, F. Pfeiffer, J. J. Wilkens, and J. Herzen, "Early detection of radiation-induced lung damage with X-ray dark-field radiography in mice," *Eur Radiol*, Nov 19 2020, doi: 10.1007/s00330-020-07459-4.
- [73] K. Willer, A. A. Fingerle, W. Noichl, F. De Marco, M. Frank, T. Urban, R. Schick, A. Gustschin, B. Gleich, J. Herzen, T. Koehler, A. Yaroshenko, T. Pralow, G. Zimmermann, B. Renger, A. P. Sauter, D. Pfeiffer, M. R. Makowski, E. Rummeny, P. Grenier, and F. Pfeiffer, "X-ray Dark-Field Chest Imaging can Detect and Quantify Emphysema in COPD Patients – A Diagnostic Accuracy Study," *The Lancet Digital Health*; in press, 2021.
- [74] M. Frank, T. Urban, K. Willer, W. Noichl, F. De Marco, R. Schick, B. Gleich, A. Schegerer, U. Lechel, P. Meyer, J. Mohr, T. Koehler, A. Yaroshenko, I. Maack, T. Pralow, R. Proksa, B. Renger, P. Noel, A. Fingerle, D. Pfeiffer, E. Rummeny, J. Herzen, and F. Pfeiffer, "Dosimetry on First Clinical Dark-Field Chest Radiography," *Med Phys*, Jul 27 2021, doi: 10.1002/mp.15132.
- [75] J. A. Walters, E. C. Hansen, D. P. Johns, E. L. Blizzard, E. H. Walters, and R. Wood-Baker, "A mixed methods study to compare models of spirometry

delivery in primary care for patients at risk of COPD," *Thorax*, vol. 63, no. 5, pp. 408-14, May 2008, doi: 10.1136/thx.2007.082859.

- [76] D. A. Lynch, C. M. Moore, C. Wilson, D. Nevrekar, T. Jennermann, S. M. Humphries, J. H. M. Austin, P. A. Grenier, H. U. Kauczor, M. K. Han, E. A. Regan, B. J. Make, R. P. Bowler, T. H. Beaty, D. Curran-Everett, J. E. Hokanson, J. L. Curtis, E. K. Silverman, J. D. Crapo, and C. I. Genetic Epidemiology of, "CT-based Visual Classification of Emphysema: Association with Mortality in the COPDGene Study," *Radiology*, vol. 288, no. 3, pp. 859-866, Sep 2018, doi: 10.1148/radiol.2018172294.

7.) Anhang

7.1) Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area under the curve
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
EI	Emphyseminde
i.v.	intravenös
kV	Kilovolt
p.a.	posterior-anterior

7.2) Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Graphische Darstellung des Photoelektrischen Effekts

Abbildung 2: Graphische Darstellung des Compton-Effekts

Abbildung 3: Graphische Darstellung der Entstehung von Phasen- und Dunkelfeldkontrast

Abbildung 4: Gitteranordnung eines Talbot-Lau-Interferometers

Abbildung 5: Makroanatomie der Lunge

Abbildung 6: Graphische Darstellung des Tracheobronchialbaums

Abbildung 7: Graphische Darstellung eines Azinus

Abbildung 8: Pathologischer Umbau der Alveolarstruktur bei Patienten mit Emphysem.

Abbildung 9: Beispielfoto des klinischen Prototyp-Scanners am Klinikum rechts der Isar in München.

Abbildung 10: Flowchart für den Patienteneinschluss in der Studie zu Patienten mit Lungenemphysem

Abbildung 11: Flowchart für den Patienteneinschluss in der Studie zu Gesunden

Abbildung 12: Schematische Darstellung des Röntgen-Dunkelfeldradiographie-Systems und beispielhafte Rohbilder.

Abbildung 13: Foto des Röntgen-Dunkelfeldradiographie-Systems am Klinikum rechts der Isar

Abbildung 14: Beispiel einer händisch um die Lungenkontur eingezeichneten Maske im Dunkelfeld-Röntgenbild.

Abbildung 15: Emphysemquantifizierung in einer CT-Thorax-Aufnahme eines 71-jährigen männlichen Patienten.

7.3) Danksagung

Ich danke ganz herzlich Frau Prof. Dr. med. Daniela Pfeiffer vom Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie am Klinikum rechts der Isar und Herrn Prof. Dr. rer. nat. Franz Pfeiffer, Direktor der Munich School of BioEngineering in Garching, für die Überlassung dieses interessanten Themas, sowie die stetige Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Theresa Urban und Frau Manuela Frank für die wissenschaftlich hervorragende und freundschaftliche, interdisziplinäre Zusammenarbeit.

Ich danke auch ganz herzlich dem gesamten Lehrstuhl für biomedizinische Physik, insbesondere jedoch Konstantin Willer, Wolfgang Noichl, Philipp Buchberger und Rafael Schick.

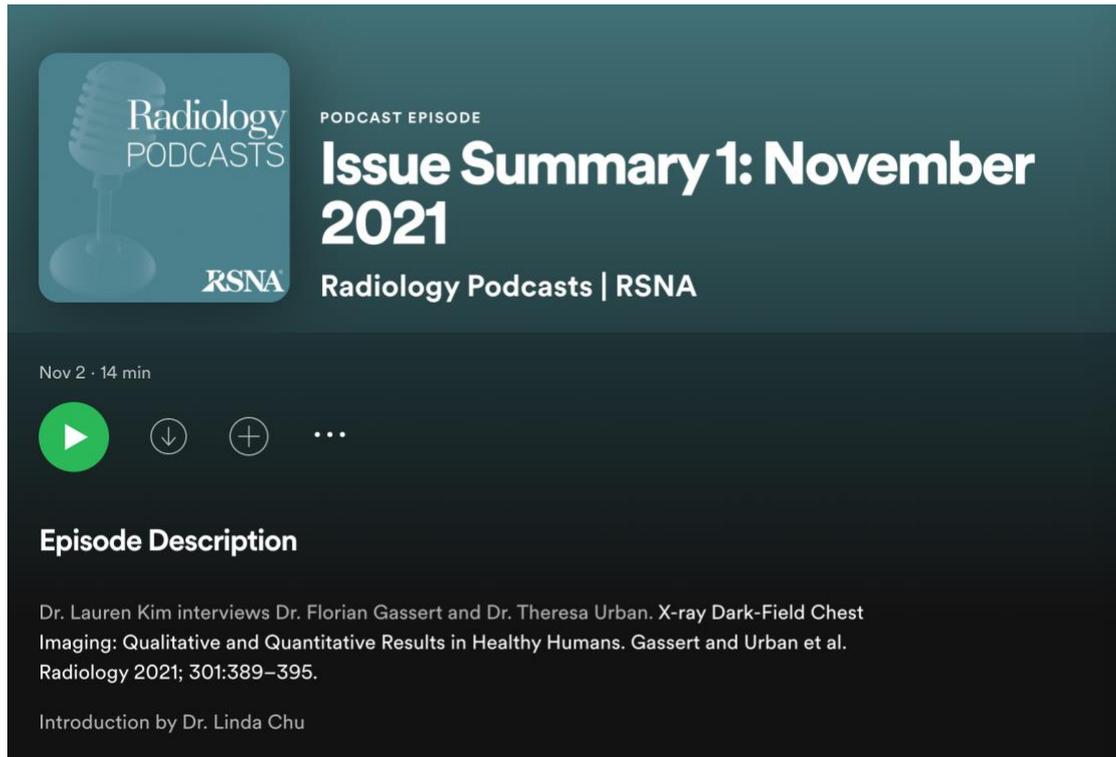
Außerdem möchte ich mich bei Dr. med. Alexander Fingerle, PD Dr. med. Andreas Sauter, Dr. Jannis Bodden und Prof. Dr. med. Marcus Makowski sowie Dr. Thomas Köhler und Dr. Jens von Berg für die Unterstützung bedanken.

Am dankbarsten bin ich jedoch meinen Eltern Katharina und Tilman und meinen Brüdern Felix, Philipp und Julius für ihre uneingeschränkte Unterstützung und ihren vollkommenen Rückhalt.

7.4) Mediale Resonanz in Zusammenhang mit dieser Arbeit

Interview im Podcast des Journals RADIOLOGY, RSNA

Theresa Urban und ich wurden von Lauren Kim, MD vom Brigham and Women's Hospital in Boston zur ersten der beiden in dieser Promotion vorgestellten Publikationen interviewt.



The image shows a screenshot of a podcast player interface. At the top left, there is a logo for 'Radiology Podcasts' featuring a microphone icon and the text 'Radiology Podcasts' and 'RSNA'. To the right of the logo, it says 'PODCAST EPISODE' and 'Issue Summary 1: November 2021'. Below this, it says 'Radiology Podcasts | RSNA'. Underneath the title, it indicates 'Nov 2 · 14 min'. There are several control icons: a green play button, a download icon, a share icon, and a menu icon. Below the controls, there is a section titled 'Episode Description' which contains the following text: 'Dr. Lauren Kim interviews Dr. Florian Gassert and Dr. Theresa Urban. X-ray Dark-Field Chest Imaging: Qualitative and Quantitative Results in Healthy Humans. Gassert and Urban et al. Radiology 2021; 301:389–395. Introduction by Dr. Linda Chu'.

- <https://rsnaradiology.libsyn.com/issue-summary-1-november-2021>
(RADIOLOGY Website)
- https://open.spotify.com/episode/7duAA17DJhtJQ0pknucS7X?si=TDVanP6BQ_qjwXs5EHsEWA (Spotify)

Fernsehbeitrag bei SAT.1Bayern „Wie bayerische Wissenschaftler gegen das Virus kämpfen“



<https://www.sat1.de/regional/bayern/nachrichten/forschung-corona-pandemie-erkenntnisse-fuer-hiv-und-co-teil-2-clip>

Artikel in der Online-Zeitschrift „AuntMinnie“: „New x-ray imaging technique emerges from the dark“

von Will Morton;

<https://www.auntminnie.com/index.aspx?sec=ser&sub=def&pag=dis&ItemID=133329>

New x-ray imaging technique emerges from the dark

By Will Morton, AuntMinnie.com staff writer

August 26, 2021 -- X-ray dark-field chest imaging -- a new technique touted as the most significant advance in standard chest x-ray in 100 years -- has shown for the first time it may help diagnose lung disease in humans, according to a study published August 24 in *Radiology*.

German researchers designed and built a prototype and tested the system in healthy patients. They confirmed x-ray dark-field chest imaging picks up signals in the lungs that are undetected in standard chest x-rays and established its qualitative and quantitative characteristics -- a crucial step toward evaluating the new system in future trials.

"These findings prove that the dark-field signal is indeed sensitive to the subject's lung condition alone and is independent from demographic factors, highlighting its potential value for diagnosis and monitoring of respiratory diseases," wrote a team led by first author Dr. Florian Gassert of the Technical University of Munich.

The researchers first investigated x-ray dark-field chest imaging in 2008. In contrast to attenuation-based conventional radiography, dark-field imaging harnesses the wave properties of x-rays. Specifically, the system detects the signal of ultra-small-angle scattering that takes place in water-to-air transitions in the alveolar structure of the lungs.

In attenuation-based radiography, dense structures generate a high signal, while in dark-field imaging, the small-angle scattering in lung tissue generates a high signal. Because dark-field x-ray imaging excludes unscattered photons, the space around the lungs appears dark (because there is no material there to scatter photons).

Since they developed the system, the researchers have conducted a number of animal studies that show the signal in x-ray dark-field chest imaging decreases in lung diseases that interfere with alveolar structure, such as emphysema, fibrosis, lung cancer, and ventilation-induced lung damage.

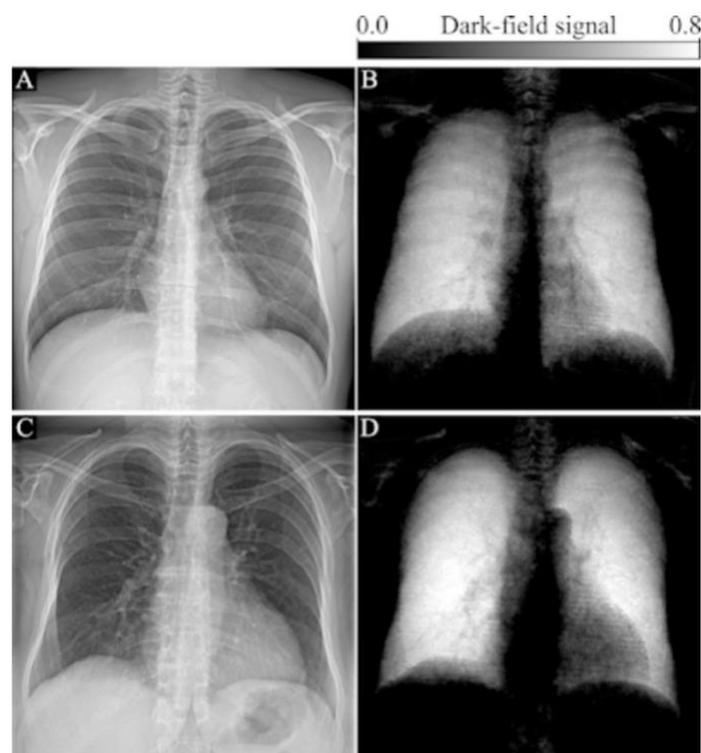
In the current study, they sought to describe the qualitative and quantitative characteristics of x-ray dark-field images for the first time in humans.

Between October 2018 and January 2020, the researchers enlisted 40 healthy patients who underwent chest CT as part of their diagnostic workup. Inclusion criteria were a normal chest CT scan, the ability to consent, and the ability to stand upright without help.

Importantly, the researchers developed a prototype that acquired both attenuation-based and dark-field chest radiographs simultaneously. Each patient's total dark-field signal was correlated with his or her lung volume, and the dark-field coefficient was correlated with age, sex, weight, and height.

The researchers found normal human lungs on dark-field chest x-ray imaging produced high signal, while the surrounding osseous structures had low signal and soft tissue produced no signal. The average total dark-field signal intensity over all participants for the entire lung was $(17 \pm 4) \times 10^{-3} \text{ m}^2$ and the total signal demonstrated a positive correlation with lung volume ($r = 0.61, p < 0.001$).

In addition, no differences were found between men and women and age, weight, and height did not influence the dark-field signal.



Attenuation-based (left) and dark-field (right) posteroanterior radiographs of the thorax in example subjects. Images were obtained in (A, B) a 33-year-old man and (C, D) an 81-year-old man. The same window and level settings were applied within the respective modality. While attenuation-based images show attenuating structures, such as the bones and the soft tissue, dark-field images show the amount of tissue interfaces in the beam path. Image courtesy of Radiology.

"Because of the nature of signal generation in dark-field imaging, bone structures and soft tissue generate only a minimal dark-field signal compared with lung tissue. This feature allows for a detailed depiction of lung tissue without impairment by surrounding structures. We found that the quantitative x-ray dark-field coefficient based on the total dark-field signal and lung size is independent from the subject's characteristics," the researchers wrote.

The team noted limitations, namely that only healthy subjects were included. However, future studies will assess abnormal changes in the lung tissue, they concluded.

In an accompanying editorial, Dr. Hiroto Hatabu, PhD, and Bruno Madore, PhD, of Harvard Medical School, wrote that dark-field x-ray is still in its infancy -- even results in animal models are still very preliminary -- but that the work is an important step toward establishing normative values for dark-field x-ray chest imaging in humans.

Chest imaging has come a long way since it first emerged as a clinical test after the discovery of x-rays by Wilhelm C. Röntgen, yet through it, all x-ray imaging has continued to only exploit the particle aspect of x-ray photons rather than their wave aspects, they wrote.

"We welcome the addition of the dark-field approach to the universe of chest radiography methods available for human imaging and diagnoses," Hatabu and Madore wrote.

7.5) Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, Florian Tilman Gassert, dass ich meine Doktorarbeit „Dunkelfeld-Radiographie: Erste Ergebnisse in gesunden Probanden und Patienten mit Lungenemphysem“ selbständig und ohne fremde Hilfe angefertigt habe und, dass ich alle von anderen Autoren wörtlich übernommenen Stellen wie auch die sich an die Gedankengänge anderer Autoren enganlegenden Ausführungen meiner Arbeit besonders gekennzeichnet und die Quellen zitiert habe. Die bildgebenden Untersuchungen dieser Studie und deren Auswertung wurden von mir eigenständig durchgeführt.

München, den

Dr. Florian Tilman Gassert

7.6) Publikationen

Florian T. Gassert*, Theresa Urban*, Manuela Frank, Konstantin Willer, Wolfgang Noichl, Philipp Buchberger, Rafael Schick, Thomas Koehler, Jens von Berg, Alexander A. Fingerle, Andreas P. Sauter, Marcus Makowski, Daniela Pfeiffer[†], Franz Pfeiffer[†].
Dark-field X-ray chest imaging: Qualitative and quantitative results in healthy humans.
Radiology 2021. doi: 10.1148/radiol.2021210963

Theresa Urban*, **Florian T. Gassert***, Manuela Frank, Konstantin Willer,
Wolfgang Noichl, Philipp Buchberger, Rafael C. Schick, Thomas Koehler,
Jannis H. Bodden, Alexander A. Fingerle, Andreas P. Sauter, Marcus R. Makowski,
Franz Pfeiffer[†], Daniela Pfeiffer[†]
Qualitative and Quantitative Assessment of Emphysema using Dark-field Chest
Radiography.
Radiology 2021. doi: 10.1148/radiol.212025