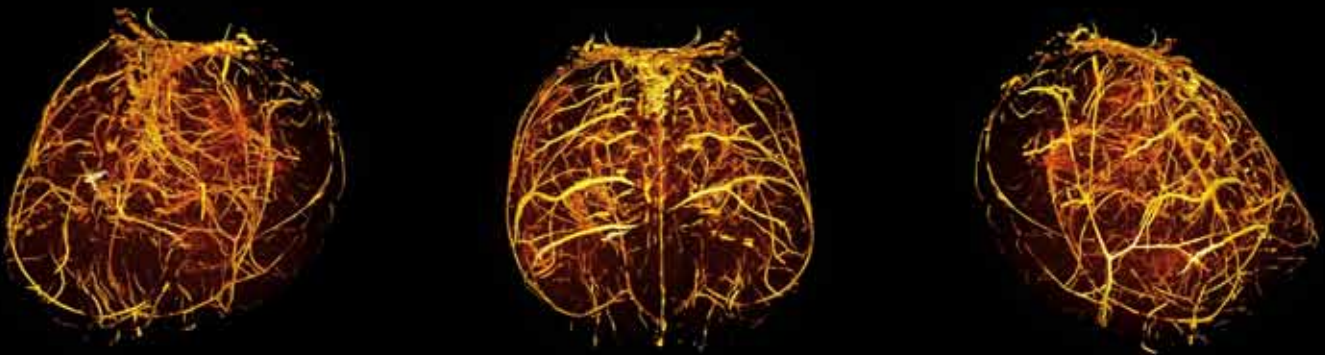


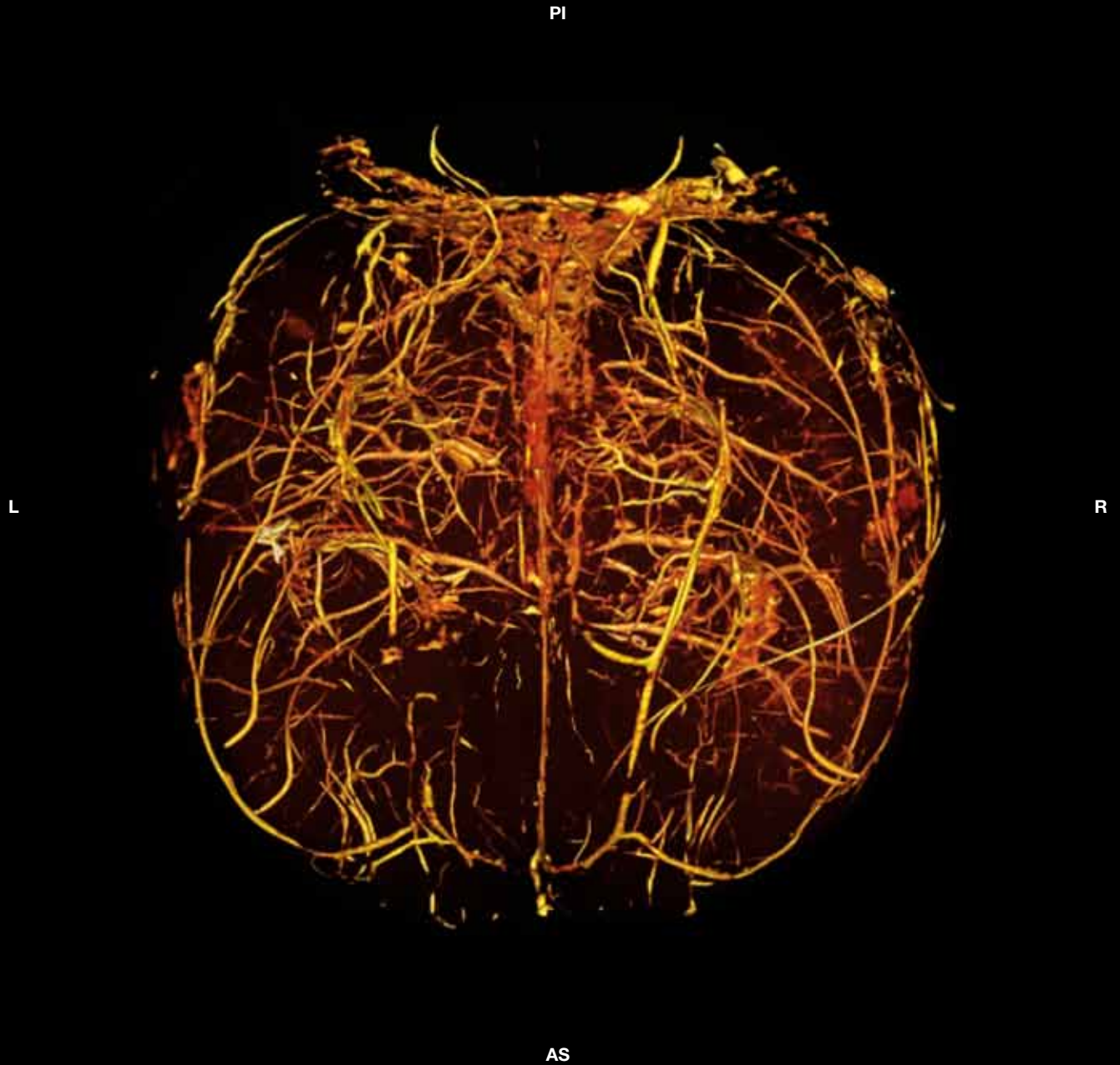
Link

www.e17.ph.tum.de/



Tuning für die Röntgenröhre

Zielstrebig, hartnäckig und sehr überzeugt von einer Sache muss man sein, um sie gegen alle Widerstände weiterzuverfolgen. Franz Pfeiffer setzt diese Eigenschaften ein bei der Entwicklung einer neuen Röntgenmethode, mit der die Forscher andere und gleichzeitig bessere Bilder erzielen. Inzwischen ist das Verfahren auf dem Weg in die medizinische Praxis. Pfeiffer erhielt für seine Arbeiten den Leibniz-Preis



Dieses Bild und die Fotos auf den Seiten zuvor zeigen die Blutgefäße in einem Rattenhirn, das mit Phasenkontrast-Röntgentomografie an einem Synchrotron aufgenommen wurde. So gelang es, hochaufgelöste 3-D-Bilder der Blutgefäße zu erzeugen. Wollte man entsprechende Bilder mit konventioneller Röntgentomografie aufnehmen, müsste man in die Adern ein Kontrastmittel spritzen

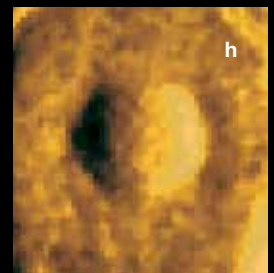
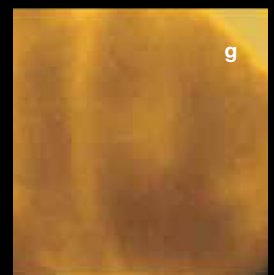
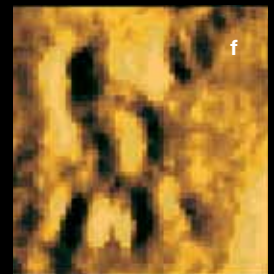
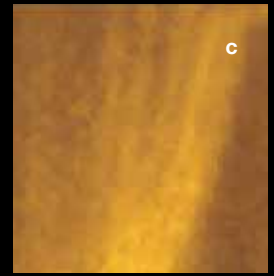
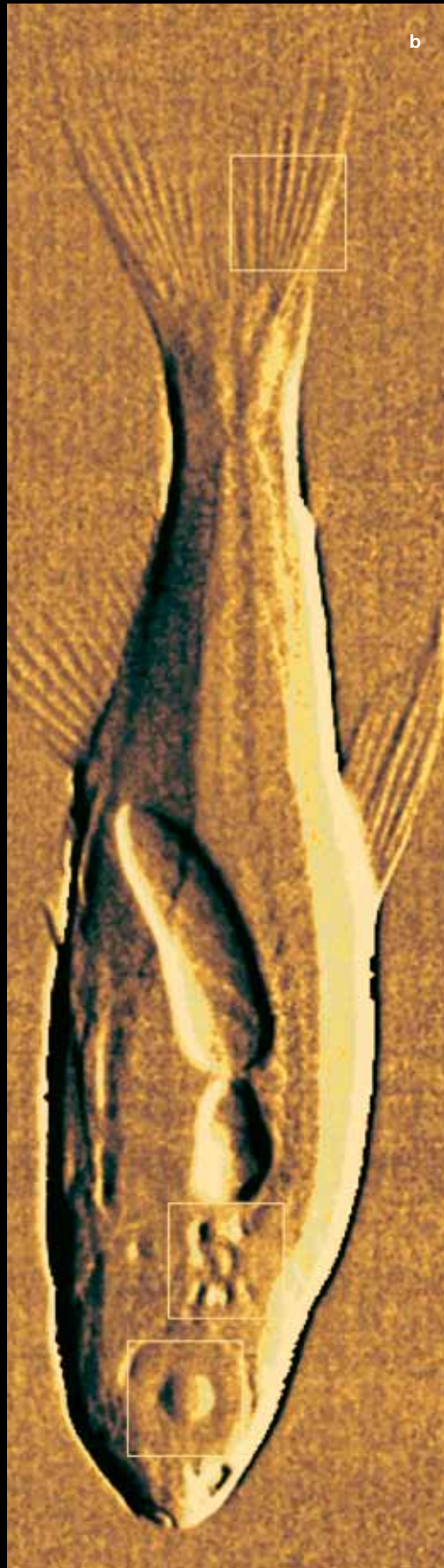
Es ist 116 Jahre her, seit der deutsche Physiker Wilhelm Conrad Röntgen erkannte, dass man mit den inzwischen nach ihm benannten Strahlen ins Innere des Menschen blicken kann. Das „Durchleuchten“ revolutionierte die medizinische Diagnostik und bildet bis heute ein unverzichtbares Hilfsmittel für den Arzt, zumal es durch das Verfahren der Computertomografie (CT) sogar dreidimensionale Einblicke ermöglicht. Trotzdem haben Röntgenstrahlen ihre Schwachstellen: Sie bilden in erster Linie Knochen gut ab, Weichteile – sofern sie nicht mit einem Kontrastmittel eingefärbt sind – werden allenfalls noch als Schatten sichtbar. Das kommt daher, dass das Bild lediglich die Strahlung zeigt, die das Gewebe durchdrungen hat. So sieht man also nur die Abweichungen in der Absorption – gleich dichtes Gewebe zeigt keine Unterschiede. Gerade für die Diagnose von Tumoren ist das ein Problem.

Es dauerte Jahrzehnte, bis jemand auf die Idee kam, dass sich die Röntgendiagnostik entscheidend verbessern lässt, wenn man nicht nur diese Absorption betrachtet, sondern auch noch andere Veränderungen, die mit den Strahlen bei ihrem Durchgang durch das Objekt geschehen. Der niederländische Physiker Frits Zernike hatte diesen Gedanken in den 1930er-Jahren bereits für die Mikroskopie mit sichtbarem Licht realisiert, 1953 erhielt er dafür den Nobelpreis. 1965 stellten Ulrich Bonse und Michael Hart Versuche im Röntgenbereich an, die aber zu keiner praktischen Anwendung führten. 2002 griff der deutsche Physi-

ker Dr. Christian David das Gebiet auf und experimentierte erfolgreich mit Röntgenstrahlen am Paul Scherrer Institut im schweizerischen Villigen; im Jahr darauf veröffentlichte auch der Japaner Atsushi Momose zusammen mit seinem Team einen Artikel dazu. Prof. Dr. Franz Pfeiffer, der damals 30 Jahre alt war, arbeitete mit dem acht Jahre älteren David zusammen und war fasziniert von der Idee. Sie beruht darauf, dass ein Lichtstrahl – und Röntgen ist im Grunde nichts anderes als hochenergetisches Licht – nicht nur geschwächt wird, wenn er einen Körper durchquert, sondern gleichzeitig gebeugt. Physikalisch betrachtet bedeutet das, dass die Lichtwellen an jedem Hindernis abgelenkt werden, ihre Phase – die Abfolge von Schwingungstal und Schwingungsberg – wird verändert. Dahinter breiten sie sich wieder kugelförmig aus und überlagern sich gegenseitig. So entsteht ein charakteristisches Muster, das Auskunft gibt über die Geometrie des Hindernisses. Wenn es also gelingt, die Beugung der Röntgenstrahlen beim Durchgang durch ein Präparat irgendwie zu messen oder sichtbar zu machen, könnte man dies zur Herstellung besserer Bilder nutzen.

Verräterische Streifenmuster

Wie kann das in der Praxis geschehen? Heute, anders als noch zu Wilhelm Conrad Röntgens Zeiten, ermöglichen Nanotechnologien, die Phasenverschiebung der Strahlung zu messen. Dazu verwendet man mikrometerfeine Gitter, die in den Strahl gestellt werden. Hinter dem Objekt überlagern sich die gebeugten Licht- ▷



Ganze 1,5 Zentimeter lang ist dieser Fisch, den Franz Pfeiffer und seine Kollegen mit einer gewöhnlichen Röntgenröhre durchleuchtet haben. Links die konventionelle Darstellung, die kaum Details erkennen lässt. Rechts das Phasenkontrast-Bild, das auch Weichteile in hoher Auflösung zeigt. Die kleinen Bilder rechts vergleichen die links angedeuteten Ausschnitte: Schwanzflosse (c, d), Ohrsteine (e, f), Auge (g, h)

wellen und man erhält ein Streifenmuster, das sich aus der Interferenz ergibt. Es entsteht, weil sich gegeneinander verschobene Wellen an bestimmten Stellen verstärken, an anderen Stellen gegenseitig auslöschen. Mit diesem Instrumentarium „durchleuchteten“ schon Anfang 2002 verschiedene Forschergruppen kleine Polystyrol-Kügelchen und konnten so zeigen, dass das Prinzip funktionierte. Ein Name für das Grundprinzip war auch schnell gefunden: Man nennt die Methode heute Phasenkontrast-Röntgen.

Die Forscher am Paul Scherrer Institut verfeinerten das Verfahren. „Ich war mehr der Tüftler und Franz Pfeiffer derjenige, der mit Weitsicht in die Zukunft blickte und schnell künftige Anwendungen anpeilte“, sagt Christian David, der auch heute noch mit dem „physikalisch sehr hellen Kopf“ Pfeiffer gut befreundet ist. Schließlich konnten die beiden Forscher die Methode dazu benutzen, an einer Synchrotronstrahlenquelle, die sehr starkes, gleichmäßiges und paralleles (kohärentes) Röntgenlicht aussendet, Objekte zu durchleuchten. An der Europäischen Synchrotronstrahlungsquelle ESRF in Grenoble entstanden auf diese Weise bald frappierende Bilder – beispielsweise von einem Rattenherz, das in nie gekannter Klarheit nun auch die weichen Gewebeteile zeigte.

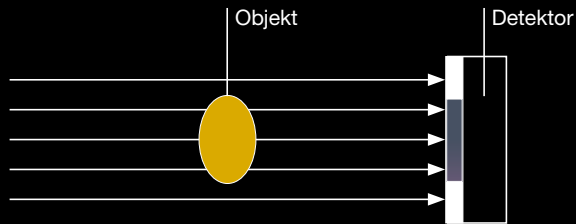
Nicht geeignet für die Praxis

Ein Synchrotron ist jedoch eine Riesenmaschine mit einem Hundert Metern Umfang, in der Elektronen auf fast Lichtgeschwindigkeit beschleunigt werden. So

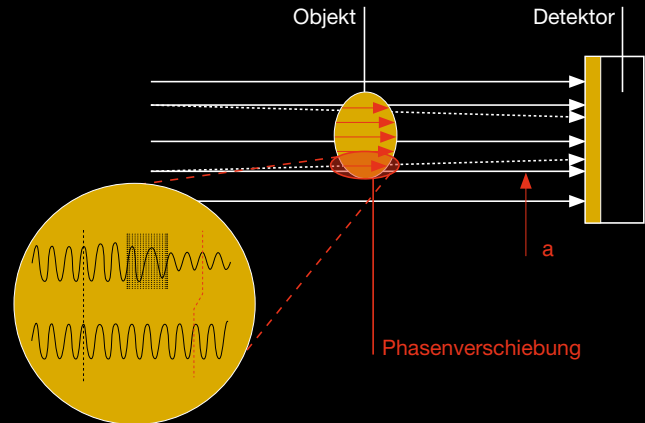
etwas ist natürlich nicht geeignet für die Verwendung in einer Klinik oder gar Arztpraxis. Dort benutzen die Ärzte handliche Röntgenröhren, die ihre Strahlung dadurch erzeugen, dass Elektronen auf eine Metalloberfläche treffen und abgebremst werden. Dabei senden sie Röntgenstrahlung aus, jedoch mit unterschiedlichen Wellenlängen und in alle Richtungen. Wollte man daraus nur die kohärenten Anteile herausfiltern, um sie für das Phasenkontrast-Röntgen zu verwenden, bliebe viel zu wenig Strahlung übrig. Die Wissenschaftler müssen sich dieser Herausforderung stellen und einen anderen Weg finden, wie das Verfahren auch für den medizinischen Alltag zugänglich gemacht werden kann.

Freitagabend-Freizeitvergnügen

Franz Pfeiffer ließ die Idee nicht mehr los. „Mein Traum ist es, das, was wir mit der Synchrotronstrahlung machen, in die Röntgenpraxis einer Klinik zu übertragen“, sagt er. Zunächst arbeitete er zusammen mit Christian David am Paul Scherrer Institut daran, mithilfe geeigneter Gitter aus Silizium die Strahlen aus der Röntgenröhre sozusagen parallel zu schalten. Da zunächst keine Mittel zur Verfügung standen, organisierten die Forscher die Experimente auf eigene Faust: Sie beschafften sich eine ausrangierte Röntgenröhre und arbeiteten im Keller des Instituts weiter – neben ihrer offiziellen Tätigkeit. „Die Arbeiten an herkömmlichen Röntgenröhren gehörten nicht zu den offiziellen Aufgaben von Franz Pfeiffer und mir“, erinnert sich Christian David. „So bauten wir die Versuche neben unserem ▶



Konventionelles Röntgenverfahren (links) : Die Strahlung wird beim Durchlauf durch das Objekt geschwächt. Dies zeigt sich auf dem Detektor



Phasenkontrast-Bildgebung (rechts): Das Objekt wirkt wie eine Linse und die Strahlung wird beim Durchgang durch das Objekt um den Winkel a abgelenkt, der dann gemessen wird

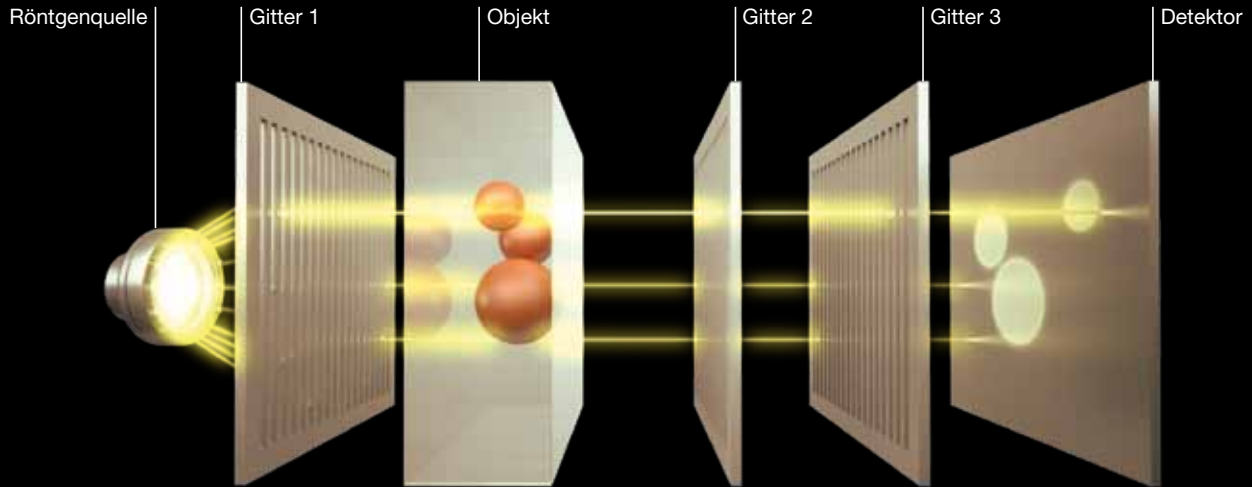
eigentlichen Job auf eigene Initiative auf, ohne offiziellen Projektstatus und ordentliches Projektbudget, und experimentierten auch außerhalb der normalen Arbeitszeiten.“ Sein Kollege Pfeiffer hat die Zeit ebenfalls noch gut in Erinnerung: „Das war oft unser Freitagabend-Freizeitvergnügen“, meint er leicht ironisch. Ihre Hartnäckigkeit wurde schließlich belohnt: Im März 2006 veröffentlichten sie in Nature Physics einen Aufsatz, in dem zum ersten Mal detaillierte Bilder gezeigt wurden, die sie mit einer normalen Röntgenröhre mit der Phasenkontrast-Methode aufgenommen hatten: Ein kleiner Fisch ist da zu sehen, mit fein ziselierten Flossen, der Luftblase, dem Auge sowie den Strukturen im Innenohr. Auf dem Vergleichsfoto, das sie mit der konventionellen Röntgen-Absorptionsmethode angefertigt hatten, erkennt man kaum die Umrisse des Fisches; Einzelheiten sind nur zu erahnen. An der schlechteren Qualität der Röntgenquellen in der Radiologie hatten sich Forschungsgruppen weltweit jahrelang die Zähne ausgebissen. Ihr Erfolg war deshalb eine glänzende Bestätigung für die beiden Forscher, die nicht lockergelassen hatten. „Ich bilde mir gern meine eigene Meinung“, sagt Pfeiffer und begründet damit, warum er immer an der Sache dranblieb, auch als die Experten von Siemens sie zunächst als aussichtslos bewerteten.

Neue Wege zur Darstellung von Gewebe

Mit der Nature-Physics-Veröffentlichung kam der Ruhm. Plötzlich fand auch die einschlägige Industrie das Verfahren wieder interessant und wollte investieren.

Pfeiffer erhielt renommierte Wissenschaftspreise, und die Hochschulen rissen sich um ihn. 2009 entschied er sich, ein Angebot der TU München anzunehmen, und seither hat er dort den Lehrstuhl für Biomedizinische Physik inne. „Ein Glücksfall für beide Seiten, wie es scheint“, betont Prof. Matthias Kleiner, Präsident der Deutschen Forschungsgemeinschaft DFG. „Franz Pfeiffer war zu dieser Zeit bereits so anerkannt, dass er auch verschiedene andere Angebote hätte wahrnehmen können. Wir freuen uns natürlich insbesondere, dass er in seiner biografischen Heimat Bayern auch sein akademisches Zuhause gefunden hat und nicht beispielsweise in die USA entschwinden ist, wie manch anderer, dem alle Türen offenstehen.“ Seine Organisation hat dem jungen Professor im März den mit 2,5 Millionen Euro dotierten Leibniz-Preis verliehen, mit der Begründung: „Pfeiffers Arbeiten haben der Röntgenforschung neue Wege zur Visualisierung von Gewebe eröffnet.“

Das Verfahren, das Franz Pfeiffer und seine inzwischen rund 30 Mitarbeiter entwickelt haben, beruht auf dem Einsatz von drei Gittern. „Es handelt sich dabei um Siliziumwafer, ganz dünne Plättchen, in die als zweidimensionale Strukturen Stege mit wenigen Mikrometern Dicke geätzt werden“, erklärt seine Mitarbeiterin Dr. Julia Herzen. „Die Lücken werden mit Gold aufgefüllt.“ Das erste Gitter dient dazu, aus der wirren Strahlung der Röntgenröhre nur die parallelen Wellen herauszufiltern. Da die Strahlung nur an den Stellen durchge-



Drei Gitter machen es möglich: Gitter 1 produziert aus der großen Röntgenquelle viele kleine, fast parallele Linienquellen. Gitter 2 sorgt dafür, dass sich die durch das Objekt verschobenen Röntgenwellen überlagern. Gitter 3 verfeinert die Auflösung des Bildes auf dem Detektor

lassen wird, wo Silizium ist, an den Goldstegen jedoch geblockt wird, entstehen sozusagen viele winzige Röntgenquellen, die alle im Takt strahlen. Das zweite Gitter steht hinter dem Objekt und sorgt dafür, dass sich die Röntgenwellen gegenseitig überlagern; so entsteht das Interferenzbild. Es ist charakteristisch für das Objekt, das man betrachtet. Das heißt, wenn man dieses Muster einmal ohne und einmal mit Objekt aufnimmt und dann beide Aufnahmen vergleicht, wird deutlich, was das Objekt genau mit der Wellenfront macht; man kann dann die Informationen als Kontrast-Mechanismus benutzen. Solche superfeinen Gitter herzustellen ist sehr schwierig, und nur wenige Experten beherrschen diese Kunst. Die besten Gitter für Pfeiffers Experimente entstehen mittlerweile im Institut für Mikrostrukturtechnik am Karlsruher Institut für Technologie (KIT).

„Der Rest funktioniert wie bei einer normalen Computertomografie“, so Herzen. „Wir nehmen Projektionen aus vielen verschiedenen Richtungen auf und rekonstruieren das Bild in 3-D, allerdings nicht mit dem Absorptions-, sondern mit dem Phasenkontrast. Das Tolle an diesem Verfahren ist, dass man es von den brillanten Synchrotronquellen ins Labor verlagern kann.“

Ganz ohne Schwierigkeiten gelingt dies aber nicht. „Die Periode unseres Interferenzmusters liegt im Bereich von zwei bis vier Mikrometern“, sagt Julia Herzen. „Die Pixelgröße, also die Größe der Bildpunkte in normalen Tomografiegeräten, ist jedoch viel größer, sie liegt bei knapp einem Millimeter.“ Der Grund dafür: Große Pixel sparen Intensität und verringern damit die Strah-

lenbelastung. In der Digitalfotografie ist das so ähnlich: Wenn man kleine Pixel hat, muss man länger belichten. In der Computertomografie begnügt sich die Medizin mit einer gröberen Auslösung, um mit einer möglichst geringen Dosis für den Patienten auszukommen. „Aber mit einem so groben Detektor kann man natürlich nicht unser feines Interferenzmuster auflösen“, so Herzen. Deshalb setzen die Forscher ein drittes Gitter vor den Detektor. Damit rastern sie das grobe Bild ab und verfeinern die Auflösung. „Wir untersuchen, wie sich über die Pixel hinweg die Intensität verändert. Wenn man sie entsprechend der Position aufträgt, entsteht eine sinusförmige Kurve, und wenn wir diese kennen, haben wir gewonnen.“

Bilder aus dem Computer

Hier kommt nun die zweite Herausforderung ins Spiel: die numerische Aufarbeitung der Signale. Denn anders als beim herkömmlichen Röntgenbild entstehen die Bilder beim Phasenkontrast-Röntgen erst im Computer. „Ähnlich wie bei der Computertomografie gibt es bei unserem Verfahren keine rohen Bilder mehr“, sagt Franz Pfeiffer. „Die Bildprozessierung ist fundamental wichtig, und sie ist verschränkt mit der Aufnahme der Daten. Das heißt, ohne Nachbearbeitung der physikalischen Signale gibt es kein Bild und umgekehrt.“ Der Forscher rekonstruiert also mit seinem Team am Rechner aus den Hell- und Dunkel-Verteilungen den Weg, den die Röntgenstrahlen genommen, und die Veränderungen, die sie unterwegs erfahren haben. Erst da- ▶

Wie gut die Phasenkontrast-Methode auch Weichteile darstellen kann, zeigt dieser Querschnitt durch eine Maus. Oben die konventionelle Durchleuchtung mit Röntgenstrahlen, auf der lediglich das Rückgrat deutlich zu erkennen ist. Darunter das Phasenkontrast-Bild, das zusätzlich auch noch die inneren Organe zeigt: Nieren, Leber, Magen und Darm

raus entsteht das Bild des Objekts. Es kann dann durch weitere Algorithmen noch verfeinert werden. „Man kann unendlich viel Zeit verbringen mit der Auswertung“, lächelt Julia Herzen. „Wenn wir bestimmte quantitative Auswertungen machen, etwa über die Qualität des Gewebes, dann dauert das seine Zeit. Aber für normale Bilder sind wir nicht deutlich langsamer als bei einer normalen Computertomografie; wir haben in wenigen Sekunden das Bild.“

Die Algorithmen für die Auswertung werden von den Wissenschaftlern am Lehrstuhl selbst geschrieben, und mittlerweile gibt es sogar schon eine kleine Datenbank mit eigener Software. Wichtig ist auch die Kombination der unterschiedlichen Verfahren, denn manches sieht man in der Absorption besser, manches im Phasenkontrast. So unterscheiden sich Materialien mit unterschiedlicher Dichte stark im Absorptionbild – etwa Wasser und Glycerin –, während beim Kontrast im Phasendiagramm beispielsweise die Salzkonzentration eine Rolle spielt – so zeigen Wasser und eine Salzlösung sehr unterschiedliche Signale.

Die Analyse der Dunkelheit

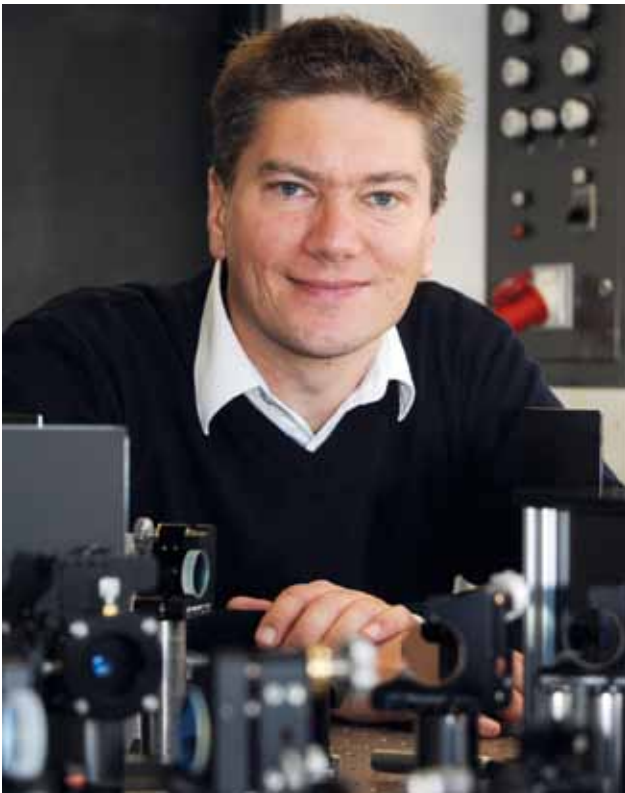
Die Fülle der Informationen, die in den Detektoren ankommt, lässt sich auch noch für ein weiteres Verfahren ausnutzen, für die Dunkelfeld-Diagnostik. Denn die extrem feine Auflösung durch die Gitter und die Berechnung der Sinuskurven geben auch Auskunft darüber, wie viel Kontrast verloren geht, oder mit anderen Worten, wie viel Röntgenlicht nach der Seite weggestreut

wird, wenn es das Präparat durchdringt. „Und daraus können wir Rückschlüsse auf dessen innere Strukturen ziehen“, sagt Julia Herzen, die diese Methode für die Untersuchung millimeterdünner Schweißnähte angewandt hat. In der Medizin bietet sich die Dunkelfeld-Bildgebung beispielsweise für die Untersuchung von Knochen an, die durch Osteoporose geschädigt sind. Bisher war es nicht gelungen, das feine Gefüge im Inneren der Knochen mit herkömmlichen Laborquellen abzubilden. Inzwischen hält Franz Pfeiffer 25 Patente für seine Erfindungen. Und die Arbeitsgruppen an seinem Lehrstuhl bearbeiten weitere Problemfelder in Zusammenhang mit der praktischen Anwendung. Gemeinsam ist allen, dass sie die klinische Anwendung der neuen Methode im Blick haben. Deshalb ist auch die Zusammenarbeit mit den Münchner Universitätsklinken sehr eng. „Zwar fördern einige große Firmen unsere Arbeiten, aber die Industrie ist erst dann ernsthaft an unserem Verfahren interessiert, wenn die Kliniken derartige Geräte fordern“, hat Pfeiffer inzwischen erkannt. „Deshalb ist es für uns lebensnotwendig, mit den Medizinern sehr eng zu kooperieren und praktische Anwendungen zu entwickeln, die einen echten Fortschritt in der Diagnostik zeigen.“

Kooperation mit TUM Klinikum

Vor Kurzem vereinbarte Franz Pfeiffer vorklinische Projekte mit Prof. Ernst J. Rummeny, Chef des Instituts für Radiologie am Klinikum rechts der Isar, die auf die Entwicklung eines später auch in der Klinik einsetz- ▶





Oben das erste Röntgen-CT-Gerät, das mit der Phasenkontrast-Methode arbeitet. Es ist ein Kleintier-Scanner, der nach den Vorgaben von **Franz Pfeiffer (unten)** gebaut wurde. Daran messen die Wissenschaftler die Strahlendosis und optimieren die Abbildung

baren Phasenkontrast-CT abzielen. „Hierfür wünschen wir uns die enge Kooperation mit einer großen medizintechnischen Firma, die auch bereit wäre, sich an der Entwicklung zu beteiligen“, sagt Rummeny. „Ich glaube daran, dass diese neue Technik eine bessere und frühere Diagnose von Weichteiltumoren wie etwa Lebertumoren ermöglicht, gleichzeitig bleibt uns das bekannte CT-Bild erhalten, sodass beide Informatio-

nen genutzt werden können. Darüber hinaus könnten sich auch völlig neue Entwicklungen und Anwendungen ergeben, die zu weiteren Verbesserungen der medizinischen Versorgung und zu einer individuellen Betreuung der Patienten beitragen könnten“. Sein Institut wird die klinische Entwicklung zumindest teilweise übernehmen, der Lehrstuhl von Franz Pfeiffer erledigt den technischen Part. Beide Forscher gehen von einem Zeitraum von fünf Jahren aus, bis ein derartiger Computertomograf zur Verfügung steht.

Prototyp für die Untersuchung von Kleintieren

Bei der Mammografie, in der nur je zwei Bilder aus verschiedenen Winkeln nötig sind, könnte die Entwicklung eines klinikfähigen Geräts schon früher gelingen. „In zwei bis drei Jahren gibt es dafür einen Prototyp“, glaubt Pfeiffer, „aber die Implementierung auf breiter Ebene dauert natürlich länger. Das neue Verfahren muss erst zertifiziert und zugelassen werden, und dann ist immer noch nicht sicher, wie hoch die Akzeptanz der Ärzte dafür ist.“ Angesichts der wesentlich besseren Diagnosemöglichkeiten für bereits kleine Tumoren in der weiblichen Brust sollte dies aber kein Problem sein. Seit Kurzem steht im Garching Labor immerhin schon ein Computertomograf für Kleintiere, den die belgische Firma Skyscan als Prototyp nach den Wünschen der Forscher gebaut und mit den entsprechenden Gittern ausgestattet hat. Es ist der erste Scanner, bei dem sich die Röntgenröhre und der Detektor um das Objekt drehen – vergleichbar zum CT in der Medizin. Bei allen anderen Geräten rotiert die Probe in der fest montierten Anlage. Dieses Gerät ermöglicht damit eine Untersuchung von lebenden Mäusen. Daran messen die Wissenschaftler nun, wie hoch die Strahlendosis ist und wie sie die Abbildung optimieren können. Für die medizinische Forschung ist dies durchaus interessant, denn vieles wird an Tiermodellen getestet, bevor man es am Patienten anwendet, etwa die medikamentöse Behandlung von Tumoren.

Neuartige Röntgenlaser

Franz Pfeiffer denkt aber auch über die normalen Röntgenröhren hinaus. Er engagiert sich für die Entwicklung und den Bau neuartiger Röntgenlaser und kleiner, aber brillanterer Synchrotrons, sowohl für die Grundlagenforschung, aber auch, um damit vielleicht künftig Quellen für kohärentes Röntgenlicht in die Klinik holen zu können. Zusammen mit Kollegen von der Ludwig-Maximilians-Universität München sowie vom Max-Planck-Institut für Quantenoptik arbeitet er im 2010 gegründeten Centre for Advanced Laser Applications (CALA). Für ihn ist dies eine Investition in die Zukunft, die den Ruf des Garching Campus als exzellenten Wissenschaftsort weiter festigen kann. *Brigitte Röthlein*