

Aus dem Institut Zentrum für Muskel und Knochenforschung
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Hochauflösende phasenbasierte Röntgenstreuung-
eine mögliche Methode und ihre Eignung zur Früherkennung
von Krebszellen aufgrund gewebespezifischer Veränderungen**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dipl. Inf. Ulrike Feye - Treimer
aus Velbert/Nordrhein-Westfalen

Datum der Promotion: 26. Februar 2016

Mit dem Wissen wächst der Zweifel

Johann Wolfgang von Goethe (1749 - 1832)

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 1 | Abstract | 1 |
| 2 | Einleitung | 2 |
| 3 | Grundlagen | 5 |
| 3.1 | Phasenbasierte Röntgenstreuung | 5 |
| 3.2 | Darstellung einer Zelle | 8 |
| 3.3 | Beschreibung eines Zellsystems | 10 |
| 3.4 | Unterscheidung von gesunden Zellen und Krebszellen | 11 |
| 4 | Ergebnisse | 13 |
| 5 | Diskussion | 17 |
| 6 | Referenzen | 19 |
| 7 | Eidesstattliche Versicherung | 20 |
| 8 | Anteilerklärung | 21 |
| 9 | Lebenslauf | 23 |
| 10 | Publikation 1 | 26 |
| 11 | Publikation 2 | 40 |
| 12 | Publikation 3 | 49 |
| 13 | Publikationsliste | 55 |
| 14 | Danksagung | 57 |

1 Abstract

This thesis describes the potential of phase-based X-ray scattering in order to detect cancer cells in an early stage of development. A faster growing cell nucleus and enlargement of its density are first indications of cancer development. At that stage a cancer cell hardly differs from an healthy one, and can be satisfactorily distinguished just by light microscopy, if at all. However, in this case only a small fraction of a biopsy can be investigated due to the reduced field of view of a microscope. In the case of scattering methods the spatial resolution is worse but the detection of small changes of physical parameters (size, density) is much more sensitive. With the proposed phased based X-ray scattering it is demonstrated that in principle cancer cells in their early stage of development can be detected in apparently healthy biopsies. Scattering curves from a biopsy (cell system) are calculated by means of Radon Transform of the cell system (cells and their randomly placed nuclei, both randomly orientated with respect to the X-ray beam) yielding the particular phase shift due to the cells and their nuclei. Subsequent Fraunhofer diffraction takes into account cells (healthy and cancer ones) that can differ in size and density of their nuclei. Graphs and numbers for increased nucleus size and density are given to estimate the fraction of cancer cells in a biopsy. This work proves the feasibility of phase-based X-ray scattering, and that in principle cancer cells be detected in apparently healthy biopsies and that it can assist as additional tool in cancer detection for established methods in diagnostics of cancer-suspicious samples.

Kurzfassung

Diese Dissertation beschreibt die Möglichkeiten, mit phasenbasierter Röntgenstreuung Krebszellen im Frühstadium ihrer Entwicklung nachzuweisen. Die ersten Anzeichen eines Krebswachstums sind die Zunahme der Größe und Dichte des Zellkerns. In diesem Stadium ist eine Krebszelle von einer gesunden Zelle kaum zu unterscheiden und, wenn überhaupt, nur mit einem Lichtmikroskop. Im Vergleich dazu sind Streumethoden, trotz ihres schlechteren örtlichen Auflösungsvermögens, empfindlicher bei der Detektion kleiner Änderungen physikalischer Parameter eines Systems. Mit der phasenbasierten Röntgenstreuung wird gezeigt, dass im Prinzip Krebszellen im Frühstadium in offensichtlich gesundem Zellgewebe nachgewiesen werden können. Mit Hilfe der Radon Transformierten von beliebig zu einem Röntgenstrahl orientierten Zellen werden Streuverteilungen berechnet, deren Zellkerne in Größe und Dichte variieren. Es werden Werte und Graphen angegeben, mit deren Hilfe man den Anteil an Krebszellen in gesundem Gewebe angeben kann. Diese Arbeit belegt, daß es mit Hilfe der hochauflösenden phasenbasierten Röntgenstreuung prinzipiell möglich ist, Krebszellen in offensichtlich gesundem Gewebe zu detektieren und daß sie so eine wertvolle Ergänzung zu etablierten diagnostischen Methoden bei der Krebserkennung werden kann.

2 Einleitung

Die Zelle ist der Baustein des Lebens, wird sie verändert oder zerstört, wird Leben verändert oder zerstört. Es ist somit ein allgemeines, grundlegendes Anliegen des Lebens, Krebs im Frühstadium seiner Entwicklung zu erkennen, um Gegenmaßnahmen zu entwickeln und damit Leben zu erhalten. Damit ergeben sich zwangsläufig Fragen über Methoden und deren Nachweiswahrscheinlichkeit, aber auch wann Krebserkennung mit welchen Methoden sinnvoll ist.

Alle Methoden, chemische wie physikalische, haben gewisse Grenzen, Krebs nachzuweisen. Bei chemischen Methoden sind es z.B. veränderte, höhere Konzentrationen von Tumormarkern in Körperflüssigkeiten, im Blut oder im Gewebe, die auf einen Tumor hinweisen. Bei den physikalischen Methoden, wie z.B. Ultraschall, Röntgenradiographie, Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Szintigraphie, Positronen - Emissions - Tomographie, sind die Grenzen für den Nachweis von Krebs an eine veränderter Gewebedichte und an die Ortsauflösung des verwendeten Geräts gebunden. Allen bildgebenden Verfahren aber ist gemeinsam, daß eine Mindestzahl an Krebszellen vorhanden sein muß, damit überhaupt eine nachweisbare Wechselwirkung erzeugt wird. Das bedeutet, daß der Krebs bereits ein fortgeschrittenes Stadium erreicht haben muß, um überhaupt beobachtet bzw. gemessen werden zu können. Krebszellen im Anfangsstadium unterscheiden sich kaum von gesunden Zellen [1, 10] und sind mit den o. a. bildgebenden Verfahren nicht nachweisbar.

Hier macht die Lichtmikroskopie eine Ausnahme¹. Mit einer Auflösung in der Größenordnung einer Lichtwellenlänge ist das Lichtmikroskop nach wie vor das wichtigste Instrument zur Krebserkennung in einer Biopsie, die man dem verdächtigen Gewebe vor oder nach einer OP entnimmt. Alle bereits erwähnten bildgebenden Verfahren, auch die Lichtmikroskopie, liefern letztlich Bilder, also Informationen im Ortsraum. Das impliziert, je detaillierter diese Information ist, um so kleiner ist der zugehörige Bildausschnitt und umso kleiner ist auch der zugehörige Ausschnitt aus einem Volumen, das auf Krebszellen untersucht werden soll.

Eine alternative Methode zur Lichtmikroskopie, die den Goldstandard für alle diagnostischen Methoden zur Krebserkennung darstellt, muß demnach folgende Kriterien erfüllen, um Krebszellen in ihrem Anfangsstadium nachweisen zu können:

- Es müssen alle Zellen einer hinreichend großen Biopsie (z.B. 5mm x 5mm) erfaßt werden,
- die Methode muß vergrößerte Zellkerne in Zellen sensitiv nachweisen können
- und sie muß Krebszellen, verteilt in einem gesunden Gewebe, mit einer hohen Spezifität nachweisen können.

Schon vor ca. 10 Jahren wurden vielversprechende Experimente einer finnischen Gruppe publiziert, in denen gezeigt werden konnte, daß sich maligne Veränderungen an Kollagenfasern mit einer Dicke im nm-Bereich durch Kleinwinkelstreuung (KWS) mit Synchrotronstrahlung in

¹Natürlich auch die μ - CT

den Streukurven deutlich nachweisen ließen [7]. Phasenschübe spielen bei Objekten dieser Größe keine Rolle und es gilt die klassische Kleinwinkelstreuung. Die Kleinwinkelstreuung kann demnach nur sehr bedingt bzw. nicht zur Untersuchung von Krebszellen im Frühstadium angewendet werden, weil die KWS nur Objekte der Größe von $\sim 1\text{nm} - 200\text{nm}$ korrekt beschreibt, also Größen, die viel kleiner sind als eine Zelle bzw. ein Zellkern. Der Erfolg dieser KWS-Experimente war aber mit ein Grund, daraufhin die phasenbasierte Streumethode mit Röntgenstrahlung theoretisch auf Zellen anzuwenden. Streumethoden liefern Informationen nicht im Ortsraum sondern im reziproken Raum (Fourier-Raum). Ihr großer Vorteil ist, daß sie über ein großes Ensemble von einzelnen Streuern mitteln, wobei das ganze Volumen in den Streuprozess einbezogen ist und zum Streuergebnis beiträgt. Man verzichtet auf eine genaue Ortsauflösung (es ist unerheblich, wo in einer Gewebeprobe Krebszellen sind), kann aber dafür gleichzeitig die vielen Zellen einer Probe in den Meßprozeß einbeziehen. Streumethoden sind somit eine mögliche Alternative zur Lichtmikroskopie, wenn man eine große Zahl von Strukturen (Zellen) erfassen und auf Parameteränderungen (Größe, Dichte) untersuchen möchte.

In Fall der phasenbasierten Streuung tragen nur die Objekte bei, die aufgrund ihrer Größe und Dichte eine messbare Phasenänderung der sie durchdringenden Welle verursachen. Sind die Objekte zu klein, dann erzeugen sie Kleinwinkelstreuung, die bei einer phasenbasierten Streukurve winkelmäßig nicht erfasst wird.

Erste Experimente zur phasenbasierten Streuung wurden mit Neutronen gemacht, um 'Rand-Effekte' in Neutronenradiographien zu erklären und in Publikation 3 veröffentlicht [15]. Diese Rand-Effekte waren Halos bei Kanten in hochauflösenden Neutronenradiographien, die mit phasenbasierten Streueffekten an Flächen und Kanten erklärt werden konnten. Dabei wurde auch gezeigt, welche Rolle die Kohärenz der Strahlung bei der Streuung spielt und welche Auswirkung sie auf die Streuverteilung hat.

Die unmittelbar darauf folgende Publikation 2, [14], behandelt dann konkret den Streuprozess an makroskopischen Objekten. Makroskopisch bedeutet hier, daß die Streuobjekte sehr viel größer waren als sie mit der Kleinwinkelstreuung in der Regel untersucht werden. Weil es dafür auch experimentelle Daten gab, wurde mit Hilfe der Radon Transformierten und der Fraunhoferbeugung die Streuverteilung eines Si-Phasengitters (Periodizität = $32\mu\text{m}$) für Neutronenstrahlung explizit berechnet und die Daten mit der Theorie verglichen. Diese Methode (phasenbasierte Streuung) wurde dann auf Kugeln unterschiedlicher Radien angewendet - wobei da schon die Zelle als Vorbild feststand - und daraus die Streuverteilung für unterschiedlich große Kugeln berechnet. Für kleine Kugelradien ($25\text{nm} - 250\text{nm}$) stimmen die Ergebnisse sehr gut mit den Streuverteilungen der KWS Theorie überein [6]. Für Kugeln in der Größe von Zellen (ca. $25\mu\text{m}$) bekommt man dagegen erhebliche Abweichungen zur klassischen Theorie der Kleinwinkelstreuung. Das bedeutet, daß die Berücksichtigung der Phase bei der Streuung das Streuverhalten von mehreren μm -großen Objekten richtig beschreibt, im Gegensatz zur Klein-

winkelstreuung, die jede Phasenänderung der Strahlung durch das Objekt nicht berücksichtigt.

Es war naheliegend, die Ergebnisse der Neutronenstreuung auch auf Röntgenstreuung zu übertragen. Obwohl Röntgenstrahlung eine wesentlich höhere Energie besitzt als Neutronenstrahlung (für $\lambda = 0.25\text{nm}$ ist $E_{Röntgen} = 5\text{keV}$ und $E_{Neutron} = 0.013\text{eV}$) werden beide zur Strukturuntersuchung verwendet. Der nächste Schritt, das betrifft den Schwerpunkt dieser Arbeit, Publikation 1, war deshalb dieses Verfahren auf Zellen anzuwenden, d.h. zu untersuchen, in wie weit phasenbasierte Röntgenstreuung geeignet ist, Krebszellen im Frühstadium ihrer Entwicklung in einem spezifischen Zellgewebe nachzuweisen [8]. Um den Streuprozess von Röntgenstrahlung an einer Biopsie der Größe $5\text{mm} \times 5\text{mm} \times \text{Zelldicke}$ ($\varnothing \sim 20\mu\text{m}$), d.h. an ca. 60.000 Zellen, korrekt zu beschreiben, müssen eine Reihe von Detailfragen geklärt werden, bevor man daraus Rückschlüsse auf mögliches, teilweise malignes Gewebe ziehen kann, d.h.

- wie stellt man ein Gewebe von ca. 60.000 Zellen dar, die sich in Größe und Lage des Zellkerns und der Organellen unterscheiden, um eine entsprechende Biopsie möglichst naturgetreu zu simulieren,
- wie beschreibt man den Streuprozess an einer einzelnen Zelle mit einem Zellkern und wie den Streuprozess an einer ganzen Biopsie,
- welche Voraussetzungen der wechselwirkenden Strahlung müssen für den Streuprozess gegeben sein (Energie bzw. Wellenlänge, Kohärenz), damit man gesunde von kranken Zellen unterscheiden kann.

Diese Fragen werden in der vorliegenden Arbeit detailliert beantwortet.

3 Grundlagen

3.1 Phasenbasierte Röntgenstreuung

Die Wechselwirkung von Röntgenstrahlung mit Materie involviert den Brechungsindex n [2], der sowohl die Änderung der Phase der Welle wie auch die Schwächung durch die Materie enthält :

$$n = 1 - \delta + i\beta, \tag{1}$$

n setzt sich demnach zusammen aus einem kohärenten Wellenanteil $1 - \delta$ und einem inkohärenten Anteil β , der die Strahlschwächung (Absorption) beschreibt:

$$\delta = \frac{r_0 \cdot \lambda^2 \cdot \rho}{2\pi}, \quad \beta = \frac{\mu \cdot \lambda}{4\pi}, \quad \mu = N \cdot \sigma_a \tag{2}$$

Dabei ist r_0 der klassische Elektronenradius, λ die Wellenlänge der Röntgenstrahlung und ρ die Elektronendichte des Materials. Die Strahlschwächung wird durch den β - Term in Glg. 1) beschrieben, wobei der lineare Schwächungskoeffizient μ das Produkt aus dem differentiellen Absorptionsquerschnitt σ_a und der Materialdichte N ist (Glg.2). Abbildung 1 zeigt die Änderung der Wellenfront, wenn diese nur teilweise durch ein Objekt läuft. Die Wellenfront ändert sich, wenn eine Partialwelle der einfallenden Welle aufgrund unterschiedlicher Phasengeschwindigkeit in einem Medium gegenüber der anderen Partialwelle verschoben wird. Haben beide Partialwellen zueinander eine feste Phasenbeziehung, dann sind sie zueinander kohärent und können einander konstruktiv oder destruktiv überlagern.

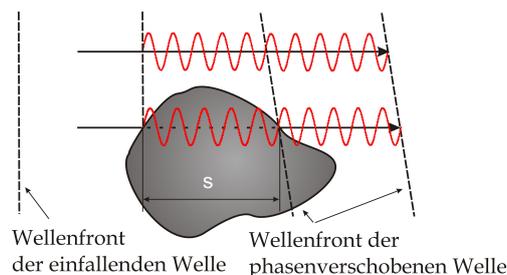


Abbildung 1: Änderung der Phasenfront einer Primärwelle durch ein Objekt.

Der größte Wegunterschied von zwei Partialwellen, für die es noch zu einer messbaren konstruktiven und destruktiven Überlagerung kommen kann, nennt man Kohärenzlänge bzw. Kohärenzbreite. Die Änderung der Phase einer Welle, die durch ein Medium mit Länge L und der Brechzahl n verursacht wird, ist gegeben durch

$$\Delta\varphi = \frac{2\pi}{\lambda} \cdot L \cdot (1 - n) = k \cdot L \cdot \delta \tag{3}$$

δ ist in der Größenordnung von 10^{-6} , so dass der Phasenschub für z.B. 1nm - 1 μ m große

Strukturen nur $\sim 10^{-2}$ rad beträgt und deshalb in der Kleinwinkelstreuung nicht berücksichtigt wird. Um viel größere Objekte, z.B. Zellen ($\varnothing \sim 20\mu\text{m}$) mit Hilfe von Streuung zu untersuchen, muß man die Phasenänderungen der Strahlung durch das Objekt berücksichtigen [14], [15].

Um die Phasenänderung einer Welle durch ein inhomogenes Objekt zu berechnen, müssen die Linienintegrale über die ortsabhängigen Brechungsindices des Objekts bestimmt werden. Diese Linienintegrale werden mit Hilfe einer Projektion der Radon-Transformierten des Objekts berechnet (s. Abbildung 2).

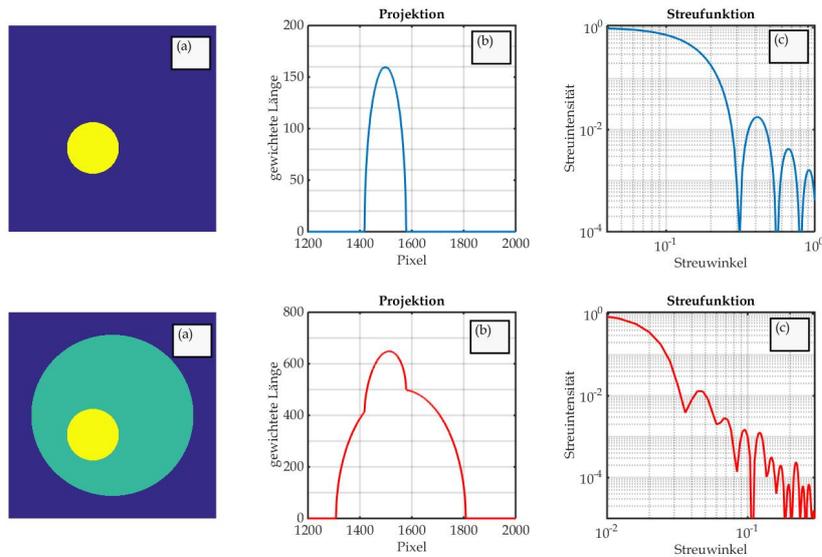


Abbildung 2: Berechnung der Streufunktion (c) eines kleinen Kreises (a) obere Reihe und eines großen Kreises mit einem kleinen Kreis (\sim Inhomogenität), (a) untere Reihe mit Hilfe einer Projektion der Radon-Transformierten (b) und Fraunhoferbeugung.

Abbildung 2 zeigt zwei Objekte, einen kleinen Kreis in einer homogenen Umgebung (obere Reihe) und einen kleinen Kreis in einem größeren Kreis (untere Reihe). Der kleine Kreis stellt eine Inhomogenität im großen Kreis dar. Die Projektion (b) enthält die gewichtete Summe der Brechungsindices und die damit verknüpfte Änderung (Phasenmodulation) der Wellenfront hinter dem Objekt. Berechnet man nun ausgehend von dieser phasenmodulierten Wellenfront die dazugehörige Fraunhoferbeugung dann erhält man $A(\theta)$, die Amplitudenverteilung der Streuung (Abbildung 2 und 3):

$$A(\theta) = \sum_t \exp[-i \cdot k \cdot R\{h(x, y)\}] \cdot Gauss(t) \cdot \exp[-i \cdot k \cdot t \cdot \sin(\theta)] \quad (4)$$

t ist der Scanparameter für das Objekt, θ_t ist der Winkel, den die jeweilige Partialwelle von t zum Detektorpunkt einnimmt, θ ist der Streuwinkel, $k = 2\pi/\lambda$. Die einfallende Wellenfront wird mit einer Gauß-Funktion skaliert, deren Halbwertsbreite (FWHM) die Kohärenzeigenschaft der

Welle abbildet. Die erste Exp.–Funktion ist der Beitrag der Phasenänderung und enthält eine Projektion der Radon Transformaten des Objekts $R(h(x,y))$, die zweite Exp.–Funktion ist der winkelabhängige Beitrag der Fraunhoferbeugung zur Streuverteilung. Die in einem Punkt P beobachtete Intensität $I(\theta)$ ist somit $A(\theta) \cdot A(\theta)$ (s. Abbildung 3).

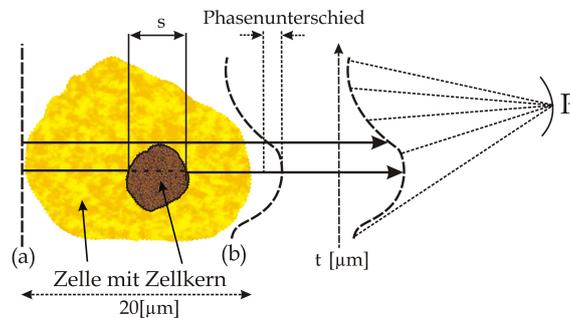


Abbildung 3: Änderung der Wellenfront und Berechnung der Streuamplitude in einem Streupunkt P am Beispiel einer Zelle mit Zellkern. t ist der ortsabhängige Startpunkt einer Partialwelle hinter dem Objekt, die zu einem Detektorpunkt P läuft.

Ein wichtiger Parameter der phasenbasierten Röntgenstreuung ist die Kohärenz der Strahlung. Sie bestimmt den Anteil eines Objekts, in dem die einzelnen kohärenten Teilwellen miteinander interferieren, sich also verstärken oder auslöschen können. Im Vergleich von Objektgröße zur Kohärenzbreite kann man drei Fälle unterscheiden.

- Im ersten Fall ist die sogenannte laterale Kohärenz (= Kohärenzbreite) sehr viel größer als das Objekt, man muß dann mit einer ebenen einfallenden Welle rechnen, d.h. die Halbwertsbreite (FWHM) der Gauß-Funktion ist dann viel größer als das Objekt. Dies würde im Fall einer Biopsie implizieren, daß viele Zellen simultan zu einer Streufigur beitragen, was hier aber nicht betrachtet wurde, weil eine Kohärenzbreite $\gg 20\mu\text{m}$ nicht bzw. kaum realisierbar ist.

- Im zweiten Fall ist die Kohärenzbreite sehr viel kleiner als das Objekt, und man muss die Gesamtstreuung einer einfallenden Welle als Summe von inkohärenten Teilwellen berechnen, die das Objekt an jeder beliebigen Stelle treffen können. Jede dieser Teilwellen erzeugt eine Streuverteilung, und erst die Summe aller dieser Streufiguren liefert dann die resultierende Streufigur, die man tatsächlich beobachtet. Wie viele Teilwellen in Betracht gezogen werden müssen (Abtastung des Objekts mit Teilwellen), hängt von der Kohärenzbreite und der Größe des Objekts ab (s. Abbildung 4). Das bedeutet, man muß eine sogenannte Normkurve berechnen, die einer tatsächlichen Streuverteilung sehr nahe kommt. Man erhält diese Normkurve, in dem mit zunehmender Anzahl von Teilwellen die Differenz von zwei aufeinanderfolgenden Streuverteilungen beliebig klein wird (für 19 Teilwellen wird der Unterschied $\ll 10^{-6}$).

- Im dritten Fall liegt die Kohärenzbreite in der Größenordnung des Objekts, trotzdem muss man eine Abtastung ins Kalkül ziehen und die Zahl der Abtastungen im Vergleich einer Normkurve bestimmen.

In dieser Arbeit wurden für eine Objektgröße (Zelle) von $20\mu\text{m}$ die Fälle Kohärenzbreite von $5\mu\text{m} \ll$ Objektgröße und Kohärenzbreite von $15\mu\text{m} \sim$ Objektgröße untersucht und im Hinblick auf die Sensibilität der Streumethode miteinander verglichen. Computersimulationen im Vorfeld haben ergeben, dass man für Kohärenzbreite von $5\mu\text{m}$ mit neun inkohärenten Teilwellen bereits verlässliche Streukurven erhält und dass man für Kohärenzbreite von $15\mu\text{m}$ immerhin drei Abtastungen mit inkohärenten Teilwellen benötigt, um korrekte Streukurven zu berechnen (s. Abbildung 4).

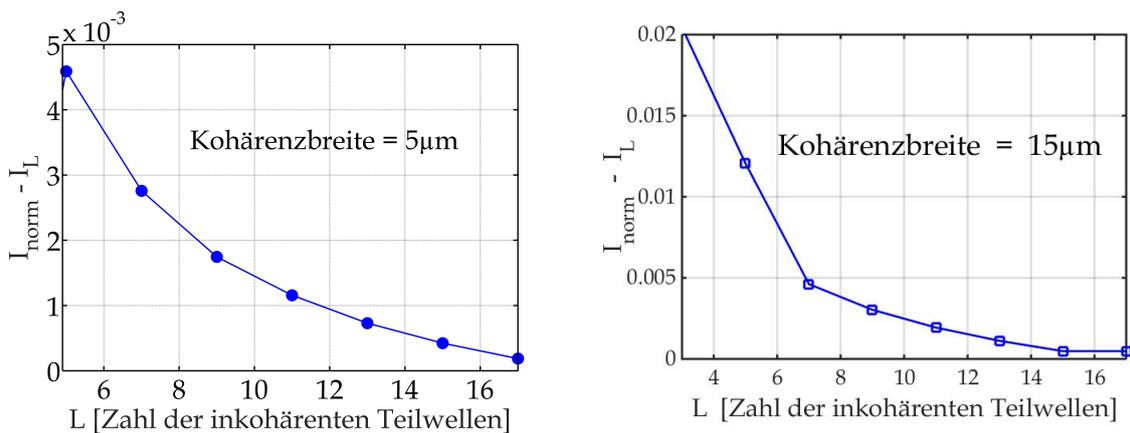


Abbildung 4: Differenz einer Streufunktion I_L von der Normkurve I_{norm} als Funktion von der Zahl der inkohärenten Teilwellen; \varnothing Objekt = $20\mu\text{m}$, Kohärenzbreite des Röntgenstrahls = $5\mu\text{m}$ und $15\mu\text{m}$, L ist die Zahl der Abtastungen, I_{norm} ist die Intensität der Normkurve, I_L ist die Streuintensität mit L Abtastschritten .

3.2 Darstellung einer Zelle

Es gibt zwar viele Arten von Zellen, die sich, abhängig von ihrer speziellen Funktion, in Größe und Form unterscheiden, der prinzipielle Aufbau aber ist allen Eukaryotenzellen gemeinsam [13]. Nach außen wird die Zelle durch eine Membran umschlossen und so zu ihren Nachbarzellen hin abgegrenzt. Im Inneren der Zelle befinden sich in einer wässrigen Lösung, dem Zytoplasma, membranbegrenzte zelluläre Substrukturen - die Zellorganellen - die jeweils für bestimmte Teilaufgaben spezialisiert sind. Der Zellkern ist als Steuerungszentrale die markanteste und aufgrund seiner Größe auch die einzige Organelle, die einen Beitrag zum Phasenschub leistet und damit im frühesten Krebsstadium, wenn der Kern bei Malignität wegen erhöhter Stoffwechselaktivität größer und/oder dichter wird, ein verändertes Streuverhalten gegenüber einer gesunden Zelle mit einem gesunden Kern aufweist [1, 4, 10]. Die Verschiebung der zellspezifischen Kern-Plasma-Relation bei Malignität zu Gunsten des Zellkerns zählt zu den Malignitätskriterien erster Ordnung ([5], S.18). Die extrazelluläre Matrix ist der 'Kitt' zwischen den Zellen und je nach Gewebeart unterschiedlich stark ausgeprägt. Stütz- und Bindegewebe

z.B. enthalten mehr davon als Zellverbände mit hoher Packungsdichte. Die hier betrachtete Zelle hat einen Durchmesser $20\mu\text{m}$ und besteht aus Zytoplasma und einem in der Äquatorialebene exzentrisch angeordneten Zellkern mit dem Durchmesser $5\mu\text{m}$. Die übrigen Zellorganellen werden nicht berücksichtigt, weil sie zum Streuprozeß keinen Beitrag leisten. Nur der Anschauung wegen sind die Membranen um Zelle und Zellkern (Dicke im nm-Bereich) ebenso wie geringfügige Anteile an extrazellulärer Matrix außerhalb der Zelle im Modell vertreten. Einen Beitrag zur phasenbasierten Röntgenstreuung leisten diese Komponenten nicht. Eine weitere Vereinfachung der Zelle besteht darin, daß die Zelle wie auch der Kern als Kugel angenommen werden, zur Berechnung des Streuverhaltens aber nur eine Schicht aus der Äquatorialebene der Zelle betrachtet wird. Unter diesen Voraussetzungen werden die Rechnungen auf ein vereinfachtes, zweidimensionales Zellmodell reduziert (s. Abbildung 5)².

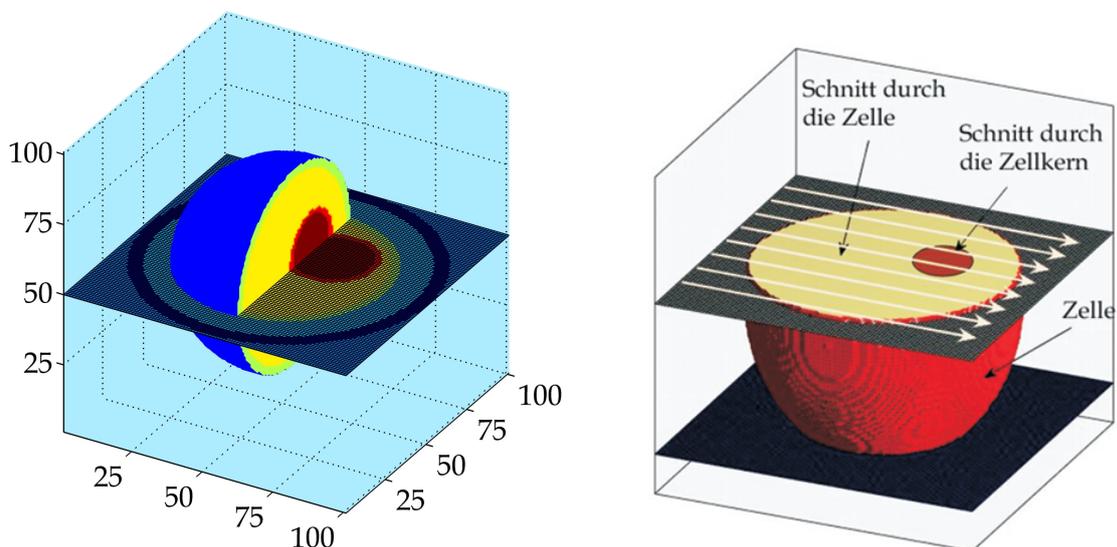


Abbildung 5: Linkes Bild: Modell einer Zelle mit einem asymmetrisch in der Äquatorialebene liegenden Zellkern, Zytoplasma ist nicht dargestellt. Rechtes Bild: Schnitt durch eine Zelle mit Zellkern. Pfeile deuten die Röntgenstrahlen an, die die Zelle durchdringen (vergl. auch Abbildung 3).

Der in der Abbildung 5 gezeigte Schnitt (rechtes Bild) durch die Zelle und den Zellkern stellt diesen als eine zweidimensionale Funktion in einer x-y Ebene dar. Für die Berechnung der Streufunktionen wird die Schicht der Zelle in eine Matrix (Pixelfeld) von 301×301 Pixel projiziert, wobei jedes Pixel einer realen Größe von $0.1\mu\text{m} \times 0.1\mu\text{m}$ entspricht. Das bedeutet, die phasenschiebenden Beiträge der Zelle werden mit einer Ortsauflösung von $0.1\mu\text{m}$ abgetastet und die Streuverteilungen mit einer Winkelauflösung von 0.2 Winkelsekunden ($\sim 10^{-6}\text{rad}$) innerhalb eines Streubereichs von ± 25 Winkelsekunden ($\sim \pm 10^{-4}\text{rad}$) berechnet.

²Das linke Bild in Abbildung 5 wurde mir freundlicherweise von W. Treimer zur Verfügung gestellt, rechtes Bild: eigene Abbildung aus Publikation 2, modifiziert für diese Arbeit

3.3 Beschreibung eines Zellsystems

Der Anspruch, ein Zellmodell festzulegen, das die Menge und Vielfalt aller an der Untersuchung beteiligten Zellen mit ihren Charakteristika so genau wie nötig aber auch so einfach wie möglich repräsentiert, stellt erhebliche Anforderungen an eine Realisierung. Wo immer möglich muß versucht werden, den Rechenaufwand auf ein vertretbares Maß zu reduzieren, ohne die Aussagekraft einzuschränken.

Eine virtuelle Biopsie von ca. 5mm x 5mm x 20 μ m soll eine Gewebeprobe aus dicht gepackten mittelgroßen Zellen mit einem Durchmesser von 20 μ m repräsentieren, an der die phasenbasierte Streuung simuliert wird. Man kann sich diese Gewebeprobe wie einen Monolayer mit der Dicke einer Zelle vorstellen, in dem mehr als 60.000 gleichartige Zellen in beliebiger Orientierung vorkommen. Die Schichtdicke des Monolayers für eine Biopsie wurde auch in Übereinstimmung mit der Praxis in der histologischen Untersuchung so gewählt, daß es in Vorwärtsrichtung zu keiner Mehrfachstreuung kommt. Jede Zelle in diesem Monolayer wird mit einem Röntgenstrahl kohärent beleuchtet, und das Ergebnis ist eine Streukurve, d.h. eine Intensitätsverteilung als Funktion des Streuwinkels für diese einzelne Zelle. An allen anderen der beliebig orientierten Zellen findet nach demselben Mechanismus ein eigener, kohärenter Streuprozess statt und liefert eine eigene Streukurve. Jeder dieser Streuprozesse verläuft inkohärent zu allen anderen ab, so daß die Summe aller Einzelstreukurven (streuwinkelabhängige Intensitätsverteilungen) das Streuverhalten des gesamten Biopsie beschreibt.

Jede Zelle in dieser Biopsie kann in beliebiger Orientierung vorkommen und liefert eine eigene Streuverteilung, d.h. das Streuverhalten der gesamten Biopsie wird durch die Summe von ca. 60.000 Einzel-Zelle-Streuverteilungen repräsentiert. Man kann sich aber vorstellen, daß eine wesentlich kleinere Zahl an Zellen das gesamte System repräsentieren kann, um das Streuverhalten der Biopsie richtig zu beschreiben.

Dazu wurden zwei Streuverteilungen berechnet und miteinander auf ihre Abweichung verglichen, eine für 360 und eine für 720 unterschiedlich orientierte Zellen, jeweils äquidistant innerhalb von 360 Grad. Es konnte kein Unterschied festgestellt werden zwischen den beiden Streuverteilungen für 360 und 720 Zellorientierungen, deshalb wurde die Streukurve für 360 Orientierungen als Normkurve interpretiert und verglichen mit Streukurven, für die weniger Zellorientierungen berechnet wurden. Die relative Abweichung der Streukurve von der 'Normkurve' wurde bei zwei Streuwinkeln abhängig von der Anzahl der Orientierungen überprüft. Schon bei 13 Orientierungen betrug die relative Abweichung bezogen auf die Normkurve bei Streuwinkel 1'' ($\sim 5 \times 10^{-6}$ rad, dicht beim Hauptpeak) nur noch $< 10^{-2}$ % und bei 21'' (etwas weiter weg vom Hauptpeak) nur noch $< 10^{-4}$ %. Diese Abweichungen wurden für eine Kohärenzbreite von 15 μ m ermittelt. Die Überprüfung mit der kleinen Kohärenzbreite von 5 μ m hat gezeigt, daß die Streukurven mit zunehmender Anzahl der Zellorientierungen noch schneller gegen die Normkurve konvergieren als bei der großen Kohärenzbreite von 15 μ m.

Aufgrund dieser Resultate wurde festgelegt, daß für beide Kohärenzbreiten ($5\mu\text{m}$ und $15\mu\text{m}$) 13 unterschiedliche Orientierungen der Zelle ausreichen, um das Streuverhalten eines Ensembles bestehend aus mehr als 60.000 Zellen zu beschreiben.

In dieser Untersuchung wurde auch angenommen, daß die Größe von Zellen und Zellkernen (gesund und krank) innerhalb einer Bandbreite variieren können. Die hier angenommene Bandbreite beträgt für die Zelle wie für den Zellkern jeweils $\pm 2\sigma$ und die Größenverteilung wurde in beiden Fällen durch eine entsprechende Gaußfunktion dargestellt, d.h. in der Spanne von $\pm 2\sigma$ liegen $> 90\%$ von allen möglichen Zell- und Zellkerngrößen, und jedem Wert zugehörig ist eine statistische Häufigkeit seines Vorkommens. Mit $\sigma_{Zelle} = 1\mu\text{m}$ und $\sigma_{Kern} = 0.4\mu\text{m}$ ergeben sich für die Durchmesser einer gesunden Zelle ($20\mu\text{m}$) mit einem gesunden Kern ($5\mu\text{m}$) Schwankungsbreiten für die Zelle von $18\mu\text{m}$ bis $22\mu\text{m}$ und für den Kern von $4.2\mu\text{m}$ bis $5.8\mu\text{m}$.

Unter dem Aspekt 'Optimierung des Rechenaufwands' wurde in Computersimulationen untersucht, wie viele diskrete Größenklassen jeweils für Zelle und Zellkern für die Berechnung von Streukurven genügen. Es konnte gezeigt werden, daß hier (wie bei der Anzahl von Orientierungen), die Streukurven mit zunehmender Anzahl von Größenklassen sehr schnell konvergieren und eine Unterteilung in jeweils fünf Größenklassen für die Zelle wie für den Zellkern ausreichend ist. Das bedeutet, es werden für jede Zelle, gesund oder krank, immer 25 mögliche Größen-Kombinationen von Zelle und Zellkern in Betracht gezogen und dafür die jeweilige Streufunktion berechnet, deren Beitrag zur Gesamtstreukurve nur mit dem Anteil eingeht, der ihrer statistischen Häufigkeit des Vorkommens entspricht. Diesen individuellen Beitrag erhält man durch eine zweimalige Gewichtung mit einer Gaußfunktion. Die erste Gaußfunktion skaliert die Streukurve mit der Häufigkeit der Zellgröße und die zweite Gaußfunktion skaliert die Streukurve mit der Häufigkeit der Zellkerngröße für das jeweilige Vorkommen in einer Biopsie. Die Summe aller 25 gewichteten Einzelstreukurven repräsentiert das Gesamtstreuverhalten einer Biopsie. Jede dieser Kombinationen kann auch noch in beliebiger Orientierung zur einfallenden Röntgenstrahlung vorkommen (siehe oben), so daß für jede der 25 Zelle-Zellkern Kombinationen Streufunktionen für 13 Orientierungen berechnet werden müssen.

Die hier beschriebene Größenvariation bzgl. Zelldurchmesser und Zellkerndurchmesser erfolgt für jede Zelle, dagegen werden für Dichten (Zytoplasma, Zellkern) immer diskrete Werte angegeben, für gesunde und kranke Zellen, in gleicher Weise.

3.4 Unterscheidung von gesunden Zellen und Krebszellen

Gesunde Zelle: In dieser Untersuchung hat eine gesunde Zelle einen Durchmesser von $20\mu\text{m} \pm 2\mu\text{m}$ und einen Kerndurchmesser von $5\mu\text{m} \pm 0.8\mu\text{m}$. Ob eine Zelle krank ist läßt sich nur im Vergleich mit einer als gesund definierten Zelle beurteilen. Die Definition gesunde Zelle legt alle für das Streuverhalten dieser Zelle entscheidenden Parameterwerte fest, d.h. 'gesunde' Werte für Zellgröße, Zellkerngröße, Dichte des Zytoplasmas und Dichte des Zellkerns.

Kranke Zelle: Im Rahmen dieser Untersuchung wurde ein Stadium angenommen, in dem die Zelle nach außen hin noch unverändert erscheint, d.h. die Zellgröße beträgt im Mittel unverändert $20\mu\text{m}$. Die Dichte des Zytoplasmas bleibt ebenfalls unverändert und behält den 'gesunden' Wert. Variiert wird der Zellkern: er kann größer (das verschiebt die Kern-Plasma-Relation zu seinen Gunsten) und/oder dichter werden [9]. Jede diesbezügliche Veränderung macht die betroffene Zelle per definitionem zu einer kranken Zelle. Die Größenvariation einer kranken Zelle erfolgt ganz analog zur gesunden Zelle, d.h. für die Zellgröße gilt unverändert ein Bereich von $20\mu\text{m} \pm 2\mu\text{m}$. Wird der Zellkern im Mittel größer, wird seine Größenschwankung um $\pm 0.8\mu\text{m}$ ausgehend vom erhöhten Mittelwert der 'kranken' Kerngröße berechnet.

Bänder: Um Streufunktionen von kranken Zellen von gesunden Streufunktionen zu unterscheiden, wurden sogenannten Bänder eingeführt, die den Streubereich der jeweiligen Zelle festlegen. Dadurch, dass eine gesunde Zelle und ihr Kern in der Größe variieren können, erhält man Bänder, die für jede Klasse von Streukurven (geg. durch: mittlere Zellgröße $\pm 2\mu\text{m}$, mittlere Kerngröße $\pm 0.8\mu\text{m}$, Dichten von Zytoplasma und Zellkern) eine maximale Streufunktion als obere Grenze und eine minimale Streufunktion als untere Grenze festlegen. Die obere Grenze einer Klasse wird aus der Kombination größte Zelle mit größtem Kern und die untere Grenze aus der Kombination kleinste Zelle mit kleinstem Kern berechnet, jeweils mit den in der Klasse gegebenen Dichten von Zytoplasma und Zellkern. Mit dieser Definition erhält man genau ein gesundes Band für eine gesunde Zelle mit all ihren Variationsmöglichkeiten und viele kranke Bänder, die entstehen, wenn mindestens einer der beiden Zellkernparameter, Größe und/oder Dichte, zunehmen oder erhöhte Werte haben.

Aus dem Vergleich des gesunden Bands mit einem kranken Band ergibt sich der Anteil von nachgewiesenen Krebszellen, wobei drei Fälle zu unterscheiden sind.

Im ersten Fall überlappen sich das gesunde Band und ein krankes Band. Das bedeutet, man hat keine Krebszellen nachweisen können.

Im zweiten Fall gibt es keine Überlappung zwischen gesundem und krankem Band, d.h. die Bänder sind völlig getrennt. Das bedeutet, das kranke Band enthält ausschließlich Krebszellen.

Im dritten Fall hat man eine teilweise Überlappung des gesunden und kranken Bands. Hier ist die Überlappungsfläche ein Maß für den Anteil der nachgewiesenen Krebszellen, wobei gilt: je kleiner/größer die Überlappung, umso größer/kleiner ist der Anteil der nachgewiesenen Krebszellen.

4 Ergebnisse

Voraussetzung für die Realisierung der vorliegenden Dissertation war die erfolgreiche Anwendung der Radon-Transformierten und Fraunhoferbeugung für die phasenbasierte Neutronenstreuung an makroskopischen Objekten, wie sie in den Publikationen 2 und 3, [14,15] (s. Einleitung) beschrieben wurde. Die Radon Transformierte berechnet die Linienintegrale über die ortsabhängigen Brechungsindices (anders als in der konventionellen Absorptionstomographie) einer Probe, deren Wert in einen Phasenschub umgewandelt wird. Mit Hilfe der Fraunhoferbeugung können dann Streuverteilungen eines Objekts berechnet werden. Diese Anwendung der Radon Transformierten zusammen mit der Fraunhoferbeugung zur Berechnung bzw. Beschreibung von Streueffekten in den Publikationen 2 und 3 war neu, und die Übereinstimmung der experimentellen Daten mit der Theorie war so gut, dass man sich an Untersuchungen von anderen Objekten, Zellen und Zellsystemen mit phasenbasierter Röntgenstreuung wagen konnte³.

Im Rahmen dieser Dissertation wurde ein Zellmodell entwickelt, mit dem man rechnerisch Krebszellen im Frühstadium ihrer Entwicklung mit Hilfe phasenbasierter Röntgenstreuung nachweisen kann. Das Modell kann für jede reale Zelle beliebig genau angepaßt werden, ebenso wie an spezielle Bedingungen eines Versuchsaufbaus. Die Ergebnisse dieser Arbeit betreffen zwei unterschiedliche Aspekte, zum einen die methodische Entwicklung, d.h. Implementierung und Optimierung, und zum anderen die Anwendung der Methode auf Zellen und die Untersuchung im Hinblick auf das Kernthema Früherkennung von Krebszellen.

Als Resultat der Entwicklung der Methode für die konkrete Anwendung auf ein Zellsystem sind aufgrund von Computersimulationen im wesentlichen folgende zulässige Vereinfachungen zu nennen, die den Rechenaufwand für die Untersuchungen zum Nachweis von Krebszellen drastisch reduzieren:

- In einer Biopsie aus ca 60.000 Zellen ($\varnothing = 20\mu\text{m}$), die in beliebiger Orientierung vorkommen können, sind bereits 13 Orientierungen ausreichend, um das Streuverhalten der gesamten Biopsie zu repräsentieren. (s. Kapitel 3.3)

- Das Zellmodell sieht in Anlehnung an die Realität eine statistische Größenvariation (min-mittel- max) für die Zelle und den Zellkern vor, d.h. es gibt beliebig viele Größenkombinationen von Zelle mit Zellkern. Es konnte gezeigt werden, daß bereits aus 25 Größenkombinationen (für die Zelle und für den Zellkern jeweils fünf diskrete Größenklassen) für die Biopsie repräsentative Streuverteilungen berechnet werden können (s. Kapitel 3.3).

- Die eigentlichen Untersuchungen zum Thema Früherkennung von Krebszellen sehen auch Kohärenzbetrachtungen vor. Deshalb mußte im Vorfeld untersucht werden, wie viele inkohärente Teilwellen (Abtastungen) bei kleiner ($5\mu\text{m}$) bzw. großer Kohärenzbreite ($15\mu\text{m}$) mi-

³Das Streuverhalten wird durch die Wellenlänge der Neutronen- und Röntgenstrahlen bestimmt, die für die Untersuchung von Streueffekten in der gleichen Größenordnung liegt

nimal erforderlich sind, um das Streuverhalten korrekt zu berechnen. Für die kleine Kohärenzbreite von $5\mu\text{m}$ waren minimal 9 Abtastungen erforderlich und für die große Kohärenzbreite von $15\mu\text{m}$ minimal 3 Abtastungen. (s. Kapitel 3.1)

Als Resultat der Untersuchung eines Zellsystems mit phasenbasierter Röntgenstreuung lassen sich Ergebnisse wie folgt zusammenfassen:

- Es konnte gezeigt werden, daß die Sensibilität der Methode und damit auch die Nachweiswahrscheinlichkeit für Krebszellen im Frühstadium entscheidend von der Kohärenz der Strahlung abhängt und es konnten Kriterien formuliert werden, um für eine bestimmte Größe und Dichte des Zellkerns den Anteil von nachweisbaren Krebszellen in der Biopsie zu berechnen. Im Einzelnen:

- Alle Untersuchungen wurden parallel für zwei Kohärenzbreiten, $5\mu\text{m}$ und $15\mu\text{m}$, durchgeführt. Im Vergleich hat sich gezeigt, daß die große Kohärenzbreite ($15\mu\text{m} \sim$ Objektgröße) der kleinen Kohärenzbreite ($5\mu\text{m} \ll$ Objektgröße) eindeutig überlegen ist, weil sie bei gleicher Änderung der phasenschiebenden Parameter (Größe und/oder Dichte des Zellkerns) im beobachteten Streuwinkelbereich eine größere Änderung der Streuverteilung bewirkt und damit sensibler reagiert (s. Abbildung 6) ⁴

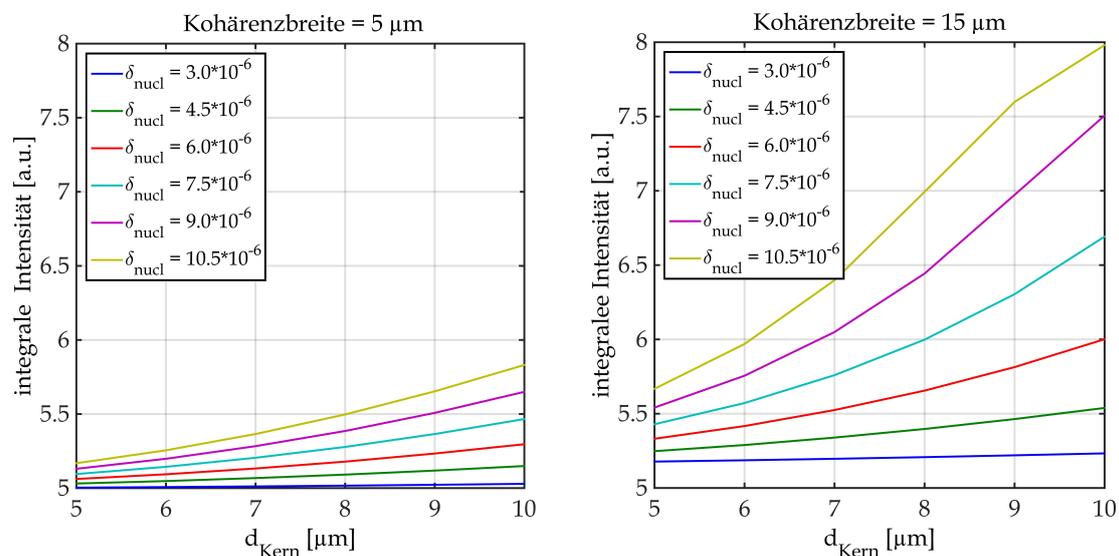


Abbildung 6: Integrale Streuintensität als Funktion vom Kerndurchmesser, für Kohärenzbreiten von $5\mu\text{m}$ und $15\mu\text{m}$

- Für beide Kohärenzbreiten gilt: Die registrierte Streuintensität im beobachteten Streuwinkelbereich von ± 25 Winkelsekunden ($\sim \pm 10^{-4}$ rad) nimmt zu, wenn die Zelle krank wird, d.h. ihr Zellkern größer und/oder dichter wird. Der kohärenzabhängig beobachtete prozentua-

⁴Abbildungen 6 - 8 sind eigene Abbildungen aus Publikation 1, für diese Arbeit modifiziert

le Anstieg der Streuintensität erlaubt aber noch keine quantitativen Aussagen über den Anteil nachgewiesener Krebszellen. Um diese Frage zu beantworten, wurden als Kriterium sog. Bänder definiert (s. Kapitel 3.3) und die Flächen innerhalb dieser Bänder berechnet. Es gibt genau ein gesundes Band (gesunde Zellkernparameter) und beliebig viele kranke Bänder (kranke Zellkernparameter). Aus dem Verhältnis der Überlappungsfläche, die sowohl zum gesunden als auch zum kranken Band gehört, und der Gesamtfläche innerhalb des kranken Bands läßt sich der prozentuale Anteil der nachgewiesenen Krebszellen in einer Biopsie berechnen bzw. vice versa der prozentuale Anteil der darin enthaltenen gesunden Zellen.

■ Abbildung 7 veranschaulicht die in Kapitel 3.4 definierten Bänder und man erkennt auch hier den Vorteil der größeren Kohärenzbreite. Das mittlere, kranke Band in dieser Abbildung zeigt das minimale und maximale Streuverhalten einer kranken Zelle mit einem Kern, der um $1\mu\text{m}$ größer geworden ist und der seine Dichte verdoppelt hat. Bei $15\mu\text{m}$ Kohärenzbreite erkennt man hier schon deutlich, daß das kranke Band kaum noch mit dem unteren, gesunden Band überlappt. Das bedeutet, die zugehörige Biopsie enthält schon einen sehr hohen Anteil an Krebszellen. Bei $5\mu\text{m}$ Kohärenzbreite dagegen zeigt dieselbe Biopsie noch einen hohen Anteil an Überlappung mit dem gesunden Band, d.h. es können viel weniger Krebszellen nachgewiesen werden als bei $15\mu\text{m}$ Kohärenzbreite. Bei der kleinen Kohärenzbreite trennen sich die Bänder erst bei noch größeren Kernen und Kerndichten, wie im blauen Band dargestellt.

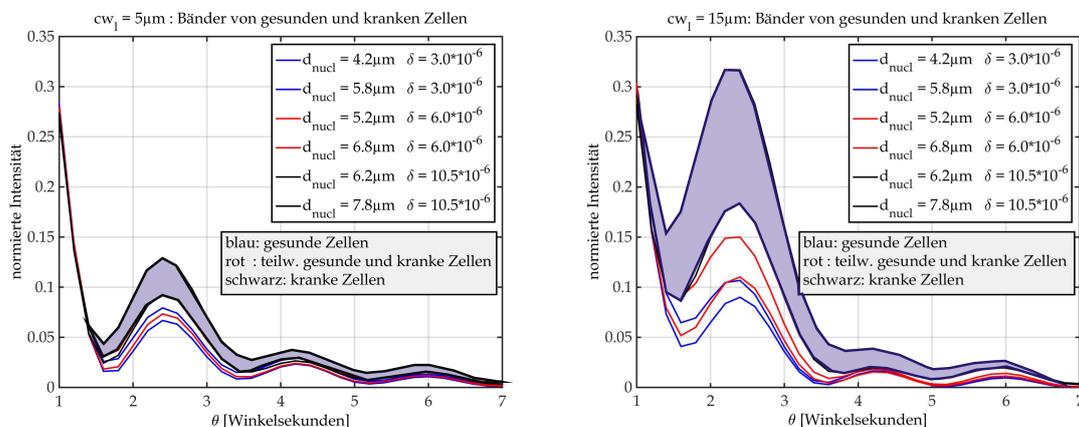


Abbildung 7: Gesunde und kranke Bänder für unterschiedliche Kerndurchmesser und Kerndichten, für Kohärenzbreiten von $5\mu\text{m}$ und $15\mu\text{m}$

■ Abbildung 8 zeigt für die beiden untersuchten Kohärenzbreiten den prozentualen Anteil nachgewiesener Krebszellen in Abhängigkeit von Größe und Dichte des Zellkerns. Aus den Grafiken kann man ablesen, daß z.B. bei einem moderatem Kernwachstum um $1\mu\text{m}$ auf einen Durchmesser von $6\mu\text{m}$ und bei einer moderaten Kerndichteänderung auf das 1.5fache der gesunden Dichte, man bei $15\mu\text{m}$ Kohärenzbreite 32.6% Krebszellen in der Biopsie nachweisen kann und bei $5\mu\text{m}$ Kohärenzbreite nur 16.2%. Geht man von einem Kernwachstum um $2\mu\text{m}$

auf $7\mu\text{m}$ aus und nimmt wieder dieselbe moderate Dichteänderung auf das 1.5fache der gesunden Dichte an, dann weist man bei einer Kohärenzbreite = $15\mu\text{m}$ bereits 49.5% Krebszellen nach und bei einer Kohärenzbreite = $5\mu\text{m}$ immerhin 24.7%.

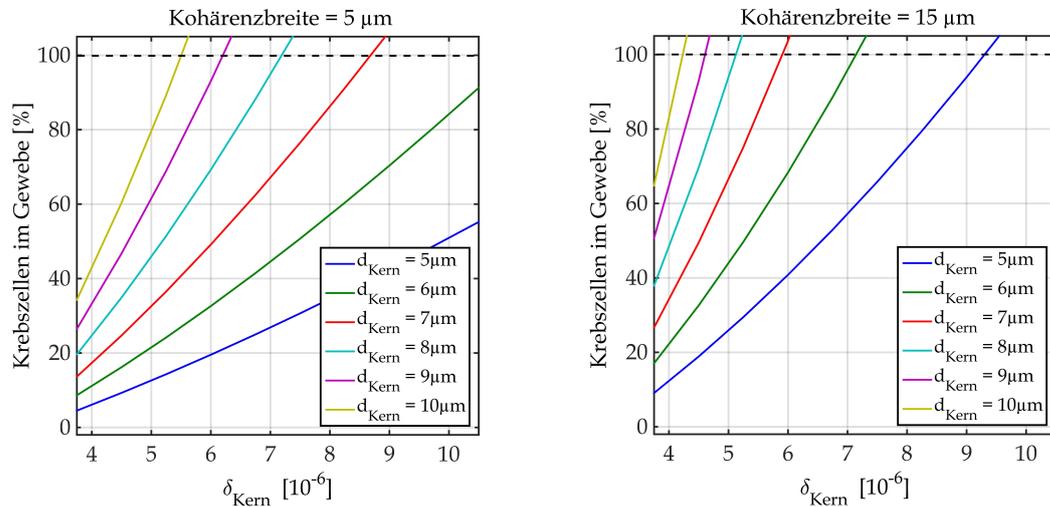


Abbildung 8: Anteil an Krebszellen in einer Biopsie für unterschiedliche Kerndurchmesser, für Kohärenzbreiten von $5\mu\text{m}$ und $15\mu\text{m}$

Aus Abbildung 8 kann man für die einzelnen Kerndurchmesser d_{Kern} auch ablesen, bei welchem Dichtezuwachs ($\propto \delta_{Kern}$) ein Gewebe bereits aus 100% Krebszellen besteht. Die Zunahme des Kerndurchmessers im Anfangsstadium einer Krebszelle gilt als gesichert, und damit sich der Zellkern gegenüber dem ihn umgebenden Zytoplasma ausdehnen kann, nimmt er auch an Dichte zu. Ist der Größenzuwachs gering, dann muß er offensichtlich sehr an Dichte zunehmen, um die Zelle als Krebszelle erscheinen zu lassen. Der Wirklichkeit näher sind aber Kurven mit größeren Kerndurchmessern und kleineren und damit wahrscheinlicheren Zuwachsraten von Dichten, die schneller den Anteil von 100% Krebszellen erreichen, als kleinere Kerne mit höheren Dichten. Auch diese Darstellung bestätigt wieder die größere Nachweiswahrscheinlichkeit bei der Verwendung von Röntgenstrahlung mit der Kohärenzbreite = $15\mu\text{m}$ gegenüber der mit $5\mu\text{m}$.

5 Diskussion

Die Anwendung phasenbasierter Röntgenstreuung zur Früherkennung von Krebszellen in einem Gewebe setzt natürlich bestimmte Bedingungen voraus wie z.B. Röntgenstrahlung mit niedriger Energie (5keV, $\lambda = 0.248\text{nm}$) und eine relative große Kohärenzbreite der Strahlung ($\sim 20\mu\text{m}$), um die gesamte Zelle inklusive Zellkern zu erfassen. Die Streuverteilung selbst muß mit einem speziellen Instrument (Doppelkristalldiffraktometer⁵) mit hoher Winkelauflösung (ca $0.1'' \sim 5 \times 10^{-7}\text{rad}$) gemessen werden, das es in der Regel nur in Forschungsinstituten oder an Synchrotronquellen gibt.

Die Methode der phasenbasierten Röntgenstreuung und ihre Anwendung auf eine Biopsie mit ca. 6×10^4 Zellen ist neu, und es gibt darüber keine Literatur. Der Vorteil dieser Methode liegt darin, dass sie auf Streuung basiert und über ein großes Volumen integriert, also Ergebnisse im Fourier-Raum darstellt, während alle bildgebenden Verfahren Informationen im Ortsraum liefern und mit zunehmender Ortsauflösung das betrachtete Volumen immer kleiner wird. Von einzelnen, wenigen Zellen oder von Biopsien mit vielen Zellen gibt es sehr wohl Röntgenradiographien, die den Phasenkontrast dazu verwenden, um den Kontrast in einem Bild zu erhöhen⁶ ([3, 11, 12]), jedoch gibt es keine Ergebnisse, die vergrößerte Zellkerne in einer ganzen Biopsie nachweisen.

Das Modell der Zelle, wie es in dieser Arbeit verwendet wurde, läßt sich - wie bereits erwähnt - beliebig verändern und an das jeweilige Zellgewebe spezifisch anpassen. Alle Zellen in einer gegebenen Biopsie zu erfassen und dafür entsprechend viele, unterschiedliche Streuverteilungen zu berechnen erforderte mehrere Grenzbetrachtungen und damit Vereinfachungen. Die Vereinfachung, den Zellkern asymmetrisch in die Äquatorialebene zu legen, könnte man ersetzen durch die statistische Lage des Zellkerns in der Zelle. Das impliziert aber die Zerlegung der Zelle in viele Schichten und damit den gleichen Rechenaufwand für jede Schicht, wie in dieser Arbeit beschrieben. Man könnte das Modell aber noch einfacher gestalten, d.h. den Zellkern in das Zentrum der Zelle legen. Diese noch einfachere Modellierung bringt keine wesentlichen Verschlechterungen mit sich, wie bereits untersucht wurde⁷. Weil das Zellmodell so einfach angenommen werden konnte (Zelle plus Zellkern), konvergierten die Abweichungen der Streuverteilungen gegenüber einer Norm-Streuverteilung schnell unter 1%. Dies wurde mit Computerexperimenten für Zellorientierungen, Größenverteilungen für Zelle und Zellkern und die Zahl der Abtastungen für die jeweilige Kohärenzbreite nachgewiesen.

Ein überraschendes Ergebnis ist der große Einfluß der Kohärenz der Strahlung auf die Nachweiswahrscheinlichkeit von Krebszellen in Geweben. Ebenso unerwartet war das Ergebnis, daß

⁵private Mitteilung W. Treimer

⁶Die Phasenkontrast- Röntgenradiographie bzw. -tomographie verwendet (wie auch diese Arbeit) den Realteil δ des Brechungsindex n

⁷U.F-T: Berechnungen von Streufiguren von strukturierten, rotationssymmetrischen Objekten (noch nicht publiziert)

bei einer Kohärenzbreite in der gleichen Größe wie das Objekt, eine mehrfache Abtastung notwendig war.

Die Annahmen einer Zellkernvergrößerung um ein bzw. mehrere μm und einer Zunahme der Dichte sollten demonstrieren, wie sensibel die phasenbasierte Röntgenstreuung auf Veränderungen reagiert. Diese Annahmen wurden aufgrund von persönlichen Mitteilungen gemacht⁸. Man erkennt aber, dass eine Streuerverteilung, die z.B. nur auf einer Zellkernvergrößerung basiert, allein noch keinen Hinweis auf Krebszellen liefert. Es sind die berechneten Bänder für gesunde Zellen und Krebszellen, mit denen man erst abschätzen kann, welchen Anteil Krebszellen in einer Biopsie haben. Die obere Maximal-Streukurve und die untere Minimal-Streukurve, die die einzelnen Bänder begrenzen, gehören zu den extremen Zell- und Kerngrößen der jeweiligen Gaußverteilung und sind für die Berechnung der Gesamtstreuerverteilung nur von geringer Bedeutung (sie repräsentieren jeweils nur den kleinsten Anteil in der Gaußverteilung). Als obere bzw. untere Grenze jedoch werden sie in einer ersten und konservativen Abschätzung bewußt zu 100% bewertet, um sicher zu sein, daß die Nachweiswahrscheinlichkeit von Krebszellen nicht zu hoch eingeschätzt und damit überbewertet wird.

Die in dieser Arbeit gezeigten Ergebnisse kann man deshalb als konservativ ansehen. In natura können Zellkerne fast die gesamte Zelle ausfüllen und so wesentlich stärker die dazugehörige Streuerverteilung verändern. Die Unterscheidung zwischen gesund und krank würde dann deutlicher ausfallen als in dieser Arbeit beschrieben wurde. Eine Kontrolle durch die Pathologie wird es auf jeden Fall immer geben müssen. Die Methode der phasenbasierten Röntgenstreuung aber, wie sie in dieser Arbeit beschrieben und angewendet wurde, könnte eine realisierbare Ergänzung zu den empfindlichen optischen, lichtmikroskopischen Methoden der Pathologie sein.

⁸C. Radke, Chefarztin am Institut für Pathologie, DRK Kliniken Berlin, private Mitteilung (2012)

6 Referenzen

Literatur

- [1] Alberts B., Bray D., Hopkin K., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P., *Lehrbuch der Molekularen Zellbiologie* (2012), 4th ed. Wiley-VCH
- [2] Als-Nielsen J., McMorrow D., *Elements of Modern X-Ray Physics* (2010), John Wiley & Sons, Ltd., p 61 ff
- [3] Appel A., Anastasio M. A., Brey E. M., Potential for imaging engineered tissues with X-ray phase contrast, *Tissue Eng. B: Rev.* (2011), **17**, p 321 - 330
- [4] Buselmeier, W., *Biologie für Mediziner* (2009), Springer Verlag, 11th ed.
- [5] Feichter G., Dalquen P., *Zytopathologie* (2000), Springer Verlag Berlin Heidelberg, p7, p 19,
- [6] Feigin L. A., Svergun D. I., *Structure Analysis by Small Angle X-Ray and Neutron Scattering* (1987), Plenum Press New York. p 92 ff.
- [7] Fernandez M., Keyriläinen J., Serimaa R., Torkkeli M., Karjalainen-Lindsberg M. L., Tenhunen M., Thomlinson W., et al., Small – angle X-ray scattering studies of human breast tissue samples, *Physics in medicine and biology* (2002), **47**, 4, p 577 – 592.
- [8] Feye-Treimer U., Treimer W., Phase-based X-ray scattering a possible method to detect cancer cells in a very early stage, *Medical Physics* (2014), **41**, p 053503-1 – 053503-12.
- [9] Freudenberg N., Kortsik C. & Ross A., *Grundlagen der Zytopathologie* (2002), Karger Verlag, p 31
- [10] Karp G.; *Molekulare Zellbiologie* (2005), 4th edition, Springer Verlag, p 25.
- [11] Keyriläinen J., Bravin A., Fernandez M., Tenhunen M., Virkkunen P., Suortti P., Phase-contrast X-ray imaging of breast, *ACTA RADIOLOGICA* (2010), Vol. **51**, No. 8, p 866-884
- [12] Pfeiffer F., Weitkamp T., Bunk O., David C., Phase retrieval and differential phase-contrast imaging with low-brilliance x-ray sources, *Nature Physics* (2006), **2**, p 258?61
- [13] Plattner H. & Hentschel J.; *Zellbiologie* (2011), Thieme Verlag, 4th edition, p 18.
- [14] Treimer W., Feye-Treimer U., Calculation of scattering patterns from phase shifting objects using the Radon Transform, *J. Appl. Cryst.* (2011), **44**, 6, p 1157?1163.
- [15] Treimer W., Feye-Treimer U., On Coherence in Neutron Imaging, *Nucl. Instr. & Meth. A* (2011), **651**, 1, p 117 – 120.

7 Eidesstattliche Versicherung

”Ich, Ulrike Feye-Treimer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Hochauflösende phasenbasierte Röntgenstreuung - eine mögliche Methode und ihre Eignung zur Früherkennung von Krebszellen aufgrund gewebespezifischer Veränderungen

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe 'Uniform Requirements for Manuscripts (URM)' des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer un-wahren eidesstattlichen Versicherung (§ 156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.”

Datum: Berlin, den 17. Feb. 2015

Ulrike Feye-Treimer

8 Anteilserklärung

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Ulrike Feye-Treimer hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

U. Feye-Treimer, W. Treimer

Phase-based X-ray scattering - a possible method to detect cancer cells in a very early stage

Medical Physics, **41**, No. 5, p 053503-1 - 053503-12 (2014)

Impact Factor (2014) : 3.012

Eigenfaktor: 0.04255

Anteil: 80%

Beitrag im Einzelnen:

Eigenständige Formulierung des Themas, Eigenständige Erarbeitung des Zellmodells und Ausarbeitung der medizinisch-biologischen Fragestellungen

(Krebsdiagnose, Kern-Plasma-Relation, Kernwachstum, Verteilungsfunktionen, etc.)

Methodische Entwicklung, Implementierung, Optimierung und Durchführung aller Computer-Experimente, Formulierung gewebespezifischer Beurteilungskriterien

Ausarbeitung der Publikation und der Revisionen

Publikation 2:

W. Treimer, U. Feye-Treimer

Calculation of scattering patterns from phase-shifting objects using the Radon Transform

Journal Applied Crystallography, **44**, 1157-1163 (2011)

Impact Factor (2011): 5.152

Eigenfaktor: 0.0047963

Anteil: 50%

Beitrag im Einzelnen:

Verknüpfung der Radon Transformierten mit Fraunhoferbeugung, Berechnung der Streufunktionen von unterschiedlich großen, homogenen Kugeln und Vergleich mit Kleinwinkelstreufunktionen,

Anpassung und Verwendung des Formalismus der Radon Transformierten zur Berechnung von 2D-Streuverteilungen von beliebig geformten 3D-Objekten

Mitarbeit an der Verfassung der Publikation und Korrektur des Skripts

Publikation 3:

W. Treimer, U. Feye-Treimer

On coherence in neutron imaging,

Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 652, 117-120 (2011)

Impact Factor (2011): 1.207

Anteil: 30%

Beitrag im Einzelnen:

Anwendung der Radon Transformierten für Streuverteilungen Simulation von Neutronenradiographien, Mitarbeit bei der Verfassung der Publikation und Korrektur des Skripts

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Prof. Dr. med. Dieter Felsenberg

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Ulrike Feye-Treimer

9 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in
der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in
der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

10 Publikation 1

Phase-based x-ray scattering – A possible method to detect cancer cells in a very early stage

U. Feye-Treimer and W. Treimer

Citation: [Medical Physics](#) **41**, 053503 (2014); doi: 10.1118/1.4871616

View online: <http://dx.doi.org/10.1118/1.4871616>

View Table of Contents:

<http://scitation.aip.org/content/aapm/journal/medphys/41/5?ver=pdfcov>

Published by the [American Association of Physicists in Medicine](#)

Phase-based x-ray scattering – A possible method to detect cancer cells in a very early stage

U. Feye-Treimer and W. Treimer

Citation: [Medical Physics](#) **41**, 053503 (2014); doi: 10.1118/1.4871616

View online: <http://dx.doi.org/10.1118/1.4871616>

View Table of Contents:

<http://scitation.aip.org/content/aapm/journal/medphys/41/5?ver=pdfcov>

Published by the [American Association of Physicists in Medicine](#)

Phase-based x-ray scattering – A possible method to detect cancer cells in a very early stage

U. Feye-Treimer and W. Treimer

Citation: [Medical Physics](#) **41**, 053503 (2014); doi: 10.1118/1.4871616

View online: <http://dx.doi.org/10.1118/1.4871616>

View Table of Contents:

<http://scitation.aip.org/content/aapm/journal/medphys/41/5?ver=pdfcov>

Published by the [American Association of Physicists in Medicine](#)

Phase-based x-ray scattering – A possible method to detect cancer cells in a very early stage

U. Feye-Treimer and W. Treimer

Citation: [Medical Physics](#) **41**, 053503 (2014); doi: 10.1118/1.4871616

View online: <http://dx.doi.org/10.1118/1.4871616>

View Table of Contents:

<http://scitation.aip.org/content/aapm/journal/medphys/41/5?ver=pdfcov>

Published by the [American Association of Physicists in Medicine](#)

Phase-based x-ray scattering – A possible method to detect cancer cells in a very early stage

U. Feye-Treimer and W. Treimer

Citation: [Medical Physics](#) **41**, 053503 (2014); doi: 10.1118/1.4871616

View online: <http://dx.doi.org/10.1118/1.4871616>

View Table of Contents:

<http://scitation.aip.org/content/aapm/journal/medphys/41/5?ver=pdfcov>

Published by the [American Association of Physicists in Medicine](#)

Phase-based x-ray scattering – A possible method to detect cancer cells in a very early stage

U. Feye-Treimer and W. Treimer

Citation: [Medical Physics](#) **41**, 053503 (2014); doi: 10.1118/1.4871616

View online: <http://dx.doi.org/10.1118/1.4871616>

View Table of Contents:

<http://scitation.aip.org/content/aapm/journal/medphys/41/5?ver=pdfcov>

Published by the [American Association of Physicists in Medicine](#)

Phase-based x-ray scattering – A possible method to detect cancer cells in a very early stage

U. Feye-Treimer and W. Treimer

Citation: [Medical Physics](#) **41**, 053503 (2014); doi: 10.1118/1.4871616

View online: <http://dx.doi.org/10.1118/1.4871616>

View Table of Contents:

<http://scitation.aip.org/content/aapm/journal/medphys/41/5?ver=pdfcov>

Published by the [American Association of Physicists in Medicine](#)

Phase-based x-ray scattering – A possible method to detect cancer cells in a very early stage

U. Feye-Treimer and W. Treimer

Citation: [Medical Physics](#) **41**, 053503 (2014); doi: 10.1118/1.4871616

View online: <http://dx.doi.org/10.1118/1.4871616>

View Table of Contents:

<http://scitation.aip.org/content/aapm/journal/medphys/41/5?ver=pdfcov>

Published by the [American Association of Physicists in Medicine](#)

Phase-based x-ray scattering – A possible method to detect cancer cells in a very early stage

U. Feye-Treimer and W. Treimer

Citation: [Medical Physics](#) **41**, 053503 (2014); doi: 10.1118/1.4871616

View online: <http://dx.doi.org/10.1118/1.4871616>

View Table of Contents:

<http://scitation.aip.org/content/aapm/journal/medphys/41/5?ver=pdfcov>

Published by the [American Association of Physicists in Medicine](#)

Phase-based x-ray scattering – A possible method to detect cancer cells in a very early stage

U. Feye-Treimer and W. Treimer

Citation: [Medical Physics](#) **41**, 053503 (2014); doi: 10.1118/1.4871616

View online: <http://dx.doi.org/10.1118/1.4871616>

View Table of Contents:

<http://scitation.aip.org/content/aapm/journal/medphys/41/5?ver=pdfcov>

Published by the [American Association of Physicists in Medicine](#)

Phase-based x-ray scattering – A possible method to detect cancer cells in a very early stage

U. Feye-Treimer and W. Treimer

Citation: [Medical Physics](#) **41**, 053503 (2014); doi: 10.1118/1.4871616

View online: <http://dx.doi.org/10.1118/1.4871616>

View Table of Contents:

<http://scitation.aip.org/content/aapm/journal/medphys/41/5?ver=pdfcov>

Published by the [American Association of Physicists in Medicine](#)

Phase-based x-ray scattering – A possible method to detect cancer cells in a very early stage

U. Feye-Treimer and W. Treimer

Citation: [Medical Physics](#) **41**, 053503 (2014); doi: 10.1118/1.4871616

View online: <http://dx.doi.org/10.1118/1.4871616>

View Table of Contents:

<http://scitation.aip.org/content/aapm/journal/medphys/41/5?ver=pdfcov>

Published by the [American Association of Physicists in Medicine](#)

Erratum Med. Phys.

Phase-based x-ray scattering – A possible method to detect cancer cells in a very early stage

U. Feye-Treimer and W. Treimer

Citation: [Medical Physics](#) **42**, 2654 (2015); doi: 10.1118/1.4917220

View online: <http://dx.doi.org/10.1118/1.4917220>

View Table of Contents:

<http://scitation.aip.org/content/aapm/journal/medphys/42/5?ver=pdfcov>

Published by the [American Association of Physicists in Medicine](#)

11 Publikation 2

**Calculation of scattering patterns from phase-shifting objects
using the Radon transform**

W. Treimer and U. Feye-Treimer

J. Appl. Cryst. (2011). **44**, 1157-1163

<http://dx.doi.org/10.1107/S0021889811035837>

**Calculation of scattering patterns from phase-shifting objects
using the Radon transform**

W. Treimer and U. Feye-Treimer

J. Appl. Cryst. (2011). **44**, 1157-1163

<http://dx.doi.org/10.1107/S0021889811035837>

**Calculation of scattering patterns from phase-shifting objects
using the Radon transform**

W. Treimer and U. Feye-Treimer

J. Appl. Cryst. (2011). **44**, 1157-1163

<http://dx.doi.org/10.1107/S0021889811035837>

**Calculation of scattering patterns from phase-shifting objects
using the Radon transform**

W. Treimer and U. Feye-Treimer

J. Appl. Cryst. (2011). **44**, 1157-1163

<http://dx.doi.org/10.1107/S0021889811035837>

**Calculation of scattering patterns from phase-shifting objects
using the Radon transform**

W. Treimer and U. Feye-Treimer

J. Appl. Cryst. (2011). **44**, 1157-1163

<http://dx.doi.org/10.1107/S0021889811035837>

**Calculation of scattering patterns from phase-shifting objects
using the Radon transform**

W. Treimer and U. Feye-Treimer

J. Appl. Cryst. (2011). **44**, 1157-1163

<http://dx.doi.org/10.1107/S0021889811035837>

**Calculation of scattering patterns from phase-shifting objects
using the Radon transform**

W. Treimer and U. Feye-Treimer

J. Appl. Cryst. (2011). **44**, 1157-1163

<http://dx.doi.org/10.1107/S0021889811035837>

Corrigendum

Calculation of scattering patterns from phase-shifting objects using the Radon transform. Corrigendum

W. Treimer and U. Feye-Treimer

J. Appl. Cryst. (2015). 48

The affiliations for the authors of *J. Appl. Cryst.* (2011), **44**, 1157-1163 are corrected.

<http://dx.doi.org/10.1107/S1600576715006111>

12 Publikation 3

On coherence in neutron imaging

W. Treimer, U. Feye-Treimer

Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, A 651 (2011) ,

p 117-120

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016890021100129X>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nima.2011.01.051>

On coherence in neutron imaging

W. Treimer, U. Feye-Treimer

Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, A 651 (2011) ,

p 117-120

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016890021100129X>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nima.2011.01.051>

On coherence in neutron imaging

W. Treimer, U. Feye-Treimer

Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, A 651 (2011) ,

p 117-120

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016890021100129X>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nima.2011.01.051>

On coherence in neutron imaging

W. Treimer, U. Feye-Treimer

Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, A 651 (2011) ,

p 117-120

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016890021100129X>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nima.2011.01.051>

Corrigendum to

[On coherence in neutron imaging](#)

W. Treimer, U. Feye-Treimer

Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 790 (2015) 70

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nima.2015.04.041>

13 Publikationsliste

Publikationen, peer reviewed: 12

Acht Publikationen mit impact factor < 2, drei mit impact factor 3.84, 5.15 und 3.012, ein Buchbeitrag,

1. Treimer, W., Maass, P., Strothmann, H., Feye-Treimer, U. High resolution small angle scattering with a double crystal diffractometer and 2D reconstruction *Physica B*, 174, 532-536 (1991) (impact factor:1.135)
2. Maass, P., Treimer, W., Feye-Treimer, U. The Mathematics of 2D reconstruction with a double crystal diffractometer *Impact of Computing in Science and Engineering* 4, 250-268 (1992) (impact factor: 1.1)
- 3 Treimer, W., Höfer, A. Feye-Treimer, U.: Double crystal diffractometry with lamellae crystals *Nucl. Instr. & Meth. A* 338, 116-119 (1994) (impact factor: 1.07)
4. Treimer, W., Feye-Treimer, U. Herzig, C. On Neutron Tomography *Physica B* 241-243, 1297-1203 (1998) (impact factor:1.135)
5. Treimer, W., U. Feye-Treimer 2-Dimensional Reconstruction of Small Angle Scattering Pattern from Rocking Curves *Physica B* 241-243, 1228-1230 (1998) (impact factor:1.135)
6. Treimer, W., Strobl, M., Hilger, A., C. Seifert, U. Feye-Treimer Refraction as imaging signal for computerized (neutron) tomography *Appl. Phys. Lett.*, 83, 2, 398-400 (2003) (impact factor: 3.84)
7. M. Strobl, W. Treimer, A. Hilger, U. Feye - Treimer Neutron Tomography in Double Crystal Diffractometers *Physica B*, 350, 155-158, (2004) (impact factor: 1.135)
- 8.W. Treimer, N. Kardjilov, U. Feye-Treimer, A. Hilger, I. Manke, M. Strobl Absorption- and phase-based imaging signals for neutron tomography In *Advances in Solid State Physics?* Springer Verlag, Bernhard Kramer (Ed.) Vol 45, 407 - 420 (2005) ISSN 1438-4329 (Buchbeitrag)
9. O. Ebrahimi , W. Treimer, M Strobl, U. Feye-Treimer, N. Beul, E. Jericha, S. O. Seidel Ultra small angle scattering versus refraction *Journal of Physics: Conference Series* 251, 012072 (2010) (impact factor 2011: 1,564)
10. W. Treimer, U. Feye-Treimer, On Coherence in Neutron Imaging *Nuclear Inst. & Methods in Physics Research*, A 651 , pp. 117-120 (2011) ; (impact factor: 1.135)
11. W. Treimer, U. Feye-Treimer, Calculation of scattering patterns from phase shifting objects using the Radon Transform, *J. Appl. Cryst.* 44, p 1157 - 1163 (2011) (impact factor: 5.15)
- 12 U. Feye -Treimer, W. Treimer, Phase-based X-ray scattering - a possible method to detect cancer cells in a very early stage *Med. Phys.* 41, 053503 (2014); (5-Jahres impact factor: 3.14)

Reports (10)

1. Treimer, W., U. Feye-Treimer, Pantel, M.: Tomography with thermal neutrons BENSCH Experimental Reports 1995, p 313
2. Treimer, W., Feye-Treimer, U., Herzig, C.: A set up for 3D neutron tomography BENSCH Experimental Reports 1997
3. Treimer, W., Feye-Treimer, U., Herzig, C.: 3D Neutron Tomography (I) BENSCH Experimental Reports 1997
4. Treimer, W., Feye-Treimer, U., Herzig, C.: 3D Neutron Tomography (II) BENSCH Experimental Reports 1997
5. Feye-Treimer, U., Treimer, W.: 2D-Reconstruction of real objects by means of ART and FBP BENSCH Experimental Reports 1997
6. Treimer, W. Gorgieva, M., Feye-Treimer U. Search for sub-micrometer structures in (osteoporotic) bones BENSCH Report 98, HMI B 559, p 179, ISSN 0936 ? 0891 (1998)
7. W. Treimer, U. Feye-Treimer, M. Strobl: Doppelkristalldiffraktometrie und Tomographie PSI ? Proceedings 01-01, p 26 ? 29 , Mai 2001
8. W. Treimer, Strobl, M., Hilger, A., U. Feye-Treimer Scattering effects as imaging signals for neutron tomography Proceedings of the 3rd World Congress on Industrial Process Tomography IPCT Canada (Banff), p 744 ? 749, (2003) (peer reviewed)
9. W. Treimer, Strobl, M., Hilger, A., U. Feye-Treimer Tomographic imaging with a Bonse-Hart Camera InConUSANS, Oak Ridge, USA, July 2003, Conf. Paper (2003)
10. W. Treimer, U. Feye-Treimer, C. Radke, A. Hilger, O. Neumann, I. Manke, A. Haibel, A. Rack, H. Riesemeier Investigations of mamma biopsies by means of μ -tomography BESSY Annual Report 2004, page 452-453 (2005)

14 Danksagung

Ganz besonders herzlich bedanken möchte ich mich an dieser Stelle bei Herrn Prof. Dr. med. Dieter Felsenberg, dem Leiter des Zentrums für Muskel- und Knochenforschung, für seine Bereitschaft, mich bei der Bearbeitung meines interdisziplinären Dissertationsthemas zu unterstützen und zu betreuen. Das Thema 'Früherkennung von Krebszellen' lag mir aufgrund vieler Krebserkrankungen in der Familie am Herzen, aber ohne seine Großzügigkeit, sich auf mein selbst gewähltes Thema einzulassen und mich darin auch zu bestärken, hätte ich mir meinen Wunsch nicht erfüllen können.

Frau Dr. med. Cornelia Radke, Chefpathologin an den DRK-Kliniken in Berlin, bin ich sehr dankbar für fachliche und wertvolle Diskussionen über Biopsien, Zellen und ihre Veränderungen bei Krebs sowie die kritische Durchsicht der Publikation 1, besonders im Hinblick auf alle pathologisch relevanten Aussagen und Annahmen, die darin gemacht wurden.

Bedanken möchte ich mich auch beim Helmholtz-Zentrum für Materialien und Energie Berlin Wannsee, in dem ich als Gast weiterhin die Annehmlichkeiten seiner Infrastruktur in Anspruch nehmen konnte.

Nicht vergessen möchte ich bei dieser Gelegenheit auch meine vielen lieben Freunde, die mich in dieser stressigen Zeit an der langen Leine haben laufen lassen und mir immer wieder das gegeben haben, was mir gerade fehlte, von Trost über Ansporn bis Zerstreung.

Am allermeisten aber möchte ich mich bei meinem Mann bedanken, der mich geduldig in die Grundlagen der Streutheorie eingeführt und mir in zahlreichen, hilfreichen Diskussionen die Physik im Zusammenhang mit der Arbeit nahe gebracht und verständlich gemacht hat. Besonders aber bin ich ihm dankbar, daß er an meine Pläne immer geglaubt, mich in meinem Vorhaben unterstützt und nach Rückschlägen immer wieder aufgebaut hat, mit Kreativität, Lebensfreude und nicht-versiegenderem Optimismus. Danke für Alles!