

ABSTRACT

Studying lung development in all its characteristics, especially analyzing the structural parameters of the terminal airways needs a fully three-dimensional imaging modality, since not all structural parameters can be assessed on classic histological sections.

Using synchrotron radiation based tomographic microscopy three-dimensional volumetric information of arbitrary samples can be obtained. The distinct advantages offered by tomographic microscopy make it an extremely well suited imaging method for the minute analysis of lung samples in three dimensions. Tomographic microscopy permits to study the samples in a non-destructive way and allows the acquisition of tomographic datasets with ultra high resolution in the micrometer scale in a short time, usually within a few minutes.

This work presents several methods for the analysis of the terminal airway using high resolution tomographic datasets. Using a combination of this imaging modality with transmission electron microscopy data we localized the deposition sites of sub-micrometer sized particles in the terminal airways and studied their properties.

Three-dimensional tomographic reconstructions were used for the analysis of structural parameters of the terminal airways. The achieved results confirmed the usability of tomographic data for confirming structural parameters obtained from classic histological slices, which highlights the advantage of the non-destructive scanning method.

The third method presented in this work makes it possible to record tomographic dataset of large sample volumes with ultra high resolution. Using such datasets, we analyzed structural changes of the terminal airways of the mammalian lung during postnatal lung development. The presented method achieves a breakthrough for tomographic imaging, since generally a large field of view had to be traded for a high resolution, which is no longer necessary with the application of the so-called wide field scanning.

In the context of this work large means with a volume of several cubic millimeters.

ZUSAMMENFASSUNG

Um die Lungenentwicklung und die strukturellen Parameter der terminalen Luftwege detailliert analysieren zu können, muss ein dreidimensionales Abbildungsverfahren verwendet werden, denn auf klassischen histologischen Schnitten des Lungengewebes können nicht alle strukturellen Parameter erfasst werden.

Mit tomographischer Mikroskopie basierend auf Synchrotronstrahlung können solche dreidimensionalen volumetrische Informationen von praktisch beliebigen Proben gewonnen werden. Die tomographische Mikroskopie bietet verschiedene Vorzüge, welche sie zu einer bestens geeigneten Methode machen, um Lungenproben minuziös in drei Dimensionen zu untersuchen; namentlich können die Proben zerstörungsfrei untersucht werden sowie bieten die resultierenden Daten höchste Auflösungen im Mikrometerbereich und können in kürzester Zeit, normalerweise innerhalb weniger Minuten aufgenommen werden.

Die vorliegende Arbeit präsentiert mehrere Methoden, um die terminalen Luftwege der Lunge mittels höchstauflösenden tomographischen Daten zu untersuchen. Durch eine Kombination dieser Daten mit Elektronenmikroskopiebildern konnten wir die genauen Orte der Ablagerung von Partikeln kleiner als ein Mikrometer in den terminalen Luftwegen lokalisieren und die genauen Eigenschaften der Partikel untersuchen.

Weiter haben wir dreidimensionale Rekonstruktionen von tomographischen Daten benutzt, um die strukturellen Parameter der terminalen Luftwege zu untersuchen. Der Vergleich der erlangten Resultate mit Resultaten, welche aufgrund von klassischen Histologieschnitten erhoben wurden zeigt, dass diese strukturellen Parameter genauso gut auf tomographischen Daten erhoben werden können, ohne die Genauigkeit der Resultate einzuschränken. Dies hebt den Vorteil der zerstörungsfreien tomographischen Abbildungsmethode hervor.

Die dritte Methode, welche in dieser Arbeit präsentiert wird, ermöglicht es, tomographische Datensätze von grossen Lungenvolumina in höchster Auflösung aufzunehmen. So aufgenommene Datensätze ermöglichen es, Strukturänderungen der terminalen Luftwege in der Säugetierlunge während der postnatalen Lungenentwicklung zu untersuchen. Das vorgestellte Verfahren stellt einen Durchbruch in der tomographischen Mikroskopie dar, denn bis jetzt ging eine Vergrösserung der abgebildeten Volumina immer mit einer Verkleinerung der Auflösung der erzielten Daten einher. Dieser Nachteil konnte mit der neu entwickelten, sogenannten *wide field scanning* Methode überwunden werden.

Gross heisst in
diesem
Zusammenhang
mehrere
Kubikmillimeter.