



Eidgenössische Technische Hochschule Zürich  
Swiss Federal Institute of Technology Zurich



Department of Information Technology  
and Electrical Engineering

DISS. ETH NO. 22812

# *In vivo* study of lung physiology with dynamic synchrotron-based tomographic microscopy

A thesis submitted to attain the degree of

DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH

(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

**Goran Lovrić**

MSc., Graz University of Technology

BSc., Graz University of Technology

born on 11.02.1986

citizen of the

Republic of Croatia

accepted on the recommendation of

Examiner: Prof. Dr. Marco Stampanoni

Co-examiner: Dr. Rajmund Mokso

Co-examiner: Prof. Dr. Johannes C. Schittny

Co-examiner: Dr. Matthias Roth-Kleiner

Co-examiner: Dr. Alberto Bravin

2015

## Abstract

Lungs represent the integrative part of the mammalian respiratory system, without which no molecular processes would be possible. However, lung failure still represents one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide while the connection between macroscopic observations and the processes taking place at the microscopic and functional scale are still largely unexplored. In particular, in the study of lung inflation and deflation issues, little is known about the structural alterations taking place in the gas-exchange area at the alveolar and acinar scale. While the need for high-resolution imaging techniques remains fundamental in lung research, third-generation synchrotrons have established themselves as valuable experimental machines, providing fast acquisitions in the order of sub-seconds, high resolutions at the micrometer scale and highly coherent X-rays. However, their large capabilities in high-resolution imaging have not been fully explored yet in the field of lung physiology.

The underlying thesis is devoted to the development and realization of *in vivo* tomographic X-ray microscopy for the study of lung physiology at the micrometer scale. The aim of conceiving a fully performant *in vivo* endstation with its first successful application to micrometer-scale tomography is achieved by a wide combination of different aspects such as the development of the necessary beamline instrumentation (hardware, controls software), dosimetry considerations, novel approaches towards image processing and quantitative data analysis as well as a systematic optimization of various experimental parameters. A first realization of a prospective heartbeat-triggered acquisition scheme for performing *in vivo* lung tomography at the micrometer scale is reported and first indicative biological results are presented. In particular, a series of different aspects are reported which indicate that lungs exhibit highly heterogeneous inflation patterns reaching down to the micrometer scale.

## Zusammenfassung

Die Lunge stellt den integrativen Teil des Atemapparats bei Säugetieren dar, ohne die keine molekularen Prozesse möglich wären. Lungenversagen stellt jedoch nach wie vor eine der führenden Ursachen für die hohe Erkrankungsrate und Sterblichkeit weltweit dar, wobei der Zusammenhang zwischen makroskopischen Beobachtungen und mikroskopischen Prozessen, die auf der funktionellen Ebene stattfinden, weitgehend unbekannt bleibt. Insbesondere in der näheren Erforschung der Ein- und Ausatmung ist sehr wenig über die strukturellen Veränderungen der Gasaustauschfläche bekannt, die sich auf der Ebene der Azini und Alveolen ereignen. Der Einsatz hochauflösender bildgebender Verfahren bleibt daher nach wie vor fundamental für die Lungenforschung. Gleichzeitig haben sich Synchrotrone der dritten Generation als sehr brauchbare experimentelle Instrumente etabliert, indem sie schnelle Bildaufnahmen mit unter einer Sekunde und hohe Auflösungsvermögen im Bereich von Mikrometern erzielen, noch dazu mit sehr kohärentem Röntgenlicht. Bis heute wurde aber ihr Potenzial bei hochauflösenden bildgebenden Verfahren auf dem Gebiet der Lungenphysiologie noch nicht völlig ausgeschöpft.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Entwicklung und Realisierung von tomographischer *in vivo* Röntgenmikroskopie, um die Lungenphysiologie im Mikrometerbereich zu erforschen. Das Ziel, eine völlig leistungsfähige *in vivo* Endstation mit der ersten erfolgreichen Anwendung in der Mikrometer-Tomographie zu errichten, wird erreicht indem eine Vielzahl an verschiedenen Aspekten behandelt wird, wie etwa die Entwicklung der benötigten Beamline-Instrumentierung (Hardware und Kontrollsoftware), Überlegungen zur Dosimetrie, neuartige Behandlungen auf dem Gebiet der Bildverarbeitung und der quantitativen Datenanalyse sowie der systematischen Optimierung aller experimentellen Parameter. Die erste Realisierung einer sogenannten prospektiven Herz-getriggerten Bildaufnahme wird dargestellt, mit der *in vivo* Lungentomographie auf der Ebene von Mikrometern bewerkstelligt wird, und erste indikative biologische Resultate werden präsentiert. Im Speziellen wird eine Reihe an Aspekten behandelt, welche darauf hindeuten, dass die Lunge in hohem Maße heterogene Strukturen bei der Beatmung aufweist die bis zur Mikrometer-Skala herunterreicht.