

TIM SALDITT

## **Röntgenmikroskopie ohne Linsen: vom Objekt zum Beugungsbild und zurück**

(vorgetragen in der Plenarsitzung am 15. Juli 2011)

### *1. „Seeing is believing“? Der Bedarf nach quantitativer Bildgebung*

Im Physikstudium wird darauf geachtet, dass man sich mikroskopische Gegebenheiten und Prozesse nicht zu bildlich „ausmalt“. Die naive Vorstellung von Atomen als Kugeln zum Beispiel gilt es peinlich zu vermeiden. Umso überraschender war seinerzeit der Moment, als sich nach der Erfindung des Rastertunnelmikroskops die oberste Atomlage eines Siliziumkristalls tatsächlich als ein Netz dichtgepackter Kugeln darstellte, fast wie eine Anordnung von Tischtennisbällen. Unser Professor für Theoretische Physik an der Universität München

machte uns bemüht deutlich, dass es sich hier lediglich um die Visualisierung quantenmechanischer Tunnelströme und den Überlapp von Zustandsdichten handele und man keineswegs aus dem Bild schließen könne, dass Atome wirklich so aussähen. Was immer es bedeuten mag, „dass etwas wirklich so aussieht“ – man hatte fast den Eindruck, die Bilder waren unserem akademischen Lehrer ein peinliches Ärgernis. Viel ist seitdem geschehen. Ob Daten durch direkte Bildgebung im Ortsraum, durch Beugungsexperimente oder durch Spektroskopie gewonnen werden, entscheidet nicht über Beweiskraft oder „Wahrheitsgehalt“. Bildinformationen sind Daten, die im Einzelnen verifiziert, hinterfragt und interpretiert werden müssen, genau wie die typischerweise abstrakter wirkenden Messkurven aus Spektroskopie oder Beugung. Unterschiedliche experimentelle Zugänge tragen komplementär zum Verständnis der Materie bei.



Tim Salditt, Professor für Experimentelle Physik an der Georg-August-Universität Göttingen, O. Mitglied der Göttinger Akademie seit 2011

Wo aber liegen die Unterschiede? Wenn man heute auf dem Computer fast alle Daten visualisieren kann, ab wann darf man eigentlich von einem bildgebenden Experiment sprechen? Ob ein Experiment eine Aussage über Mittelwerte der Probe oder auch über die „lokalen“ Variationen um die Mittelwerte innerhalb des Betrachtungsvolumens wiedergibt, macht den entscheidenden Unterschied aus.<sup>1</sup> Die tatsächliche Abbildung, etwa im Sinne einer Eins-zu-eins-Übertragung erscheint uns erstrebenswerter als die Mittelwertbildung. Aber Vorsicht: Die Mittelwerte sind oft sehr quantitativ bestimmbar, also wirkliche Messungen. Bilder, die „irgendwie im Mikroskop entstehen“, lassen sich oft nicht mehr völlig quantitativ erklären. Kontraste, etwa Farben oder Grautöne, können häufig nur mit unbekanntem Übertragungsfunktionen aufgezeichnet werden, so etwa bei den meisten Bildern, die mit dem Elektronenmikroskop aufgenommen werden. Die modernen Naturwissenschaften bis hin zu den Ingenieurwissenschaften brauchen aber zunehmend beides: quantitative Messwerte, nicht nur den Mittelwert einer Struktur oder Probeneigenschaft, sondern die exakte Lage der Konstituenten in Raum und Zeit.

In diesem Vortrag möchte ich aufzeigen, wie sich im speziellen Fall der Röntgenstrukturanalyse ein klassisches Beugungsexperiment zur quantitativen Bildgebung erweitern lässt. Ich fasse ohne jeden Anspruch auf Vollständigkeit und mit dem Mut zur „Vergrößerung“ einige Grundlagen, Ergebnisse und die Zielsetzung unserer Forschungsrichtung zusammen.

Ob man sich etwa für die Faltung von Proteinen, für molekulare Schalter oder für molekulare Motoren und die Arbeit von Enzymen interessiert, man wird die Konformation der Biomoleküle im Raum wie auch die entsprechenden Änderungen abbilden wollen und nicht nur im Ensemblemittel oder im thermischen Gleichgewicht beschreiben wollen. Ob man sich in Neurowissenschaften für die dreidimensionale Architektur einer Nervenzelle interessiert oder für die Verteilung von Mineralen im Knochen, man wird nicht auf weitläufig gemittelte Werte seine Aufmerksamkeit richten. Ob man sich in Materialwissenschaft und Festkörperphysik das Schalten von magnetischen Speichermedien, für den Ladungstransport in einer Brennstoffzelle oder ein nanostrukturiertes Elektronensystem interessiert, man wird es in quantitativer Weise visualisieren wollen. Der Bedarf an Abbildungen ist entsprechend groß. Abbildung 1 zeigt den untaug-

---

<sup>1</sup> Beispiele hierfür sind die Abbildung atomarer oder molekularer Strukturen in einem bestimmten räumlichen Bereich (Bildfeld, Beobachtungsvolumen) oder auch über die entsprechenden zeitlichen Verläufe im Beobachtungszeitraum, also atomare bzw. molekulare Bewegungskurven („Trajektorien“).

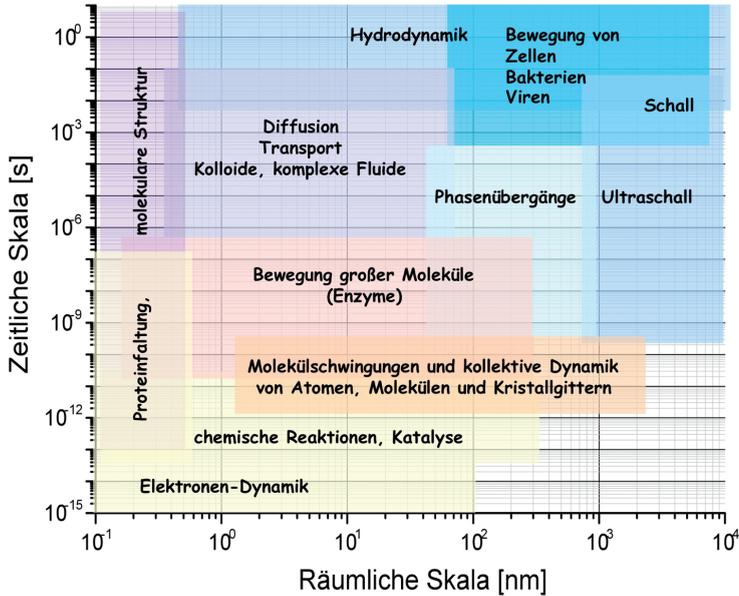


Abbildung 1: „Verortung“ von Struktur und Dynamik in kondensierter Materie und biologischen Systemen, aufgetragen im logarithmierten Raum-Zeit-Diagramm. Einige der interessanten Phänomene, die in festen und in flüssigen Stoffen, also in kondensierter Materie oder auch in biologischen Systemen, auftreten, sind ansatzweise durch die relevanten zeitlichen und räumlichen Skalen klassifiziert. Beim Erstellen der Graphik wird schnell klar, dass selbst im „groben“ logarithmischen Maßstab eine solche Zuordnung nicht ohne Einschränkungen möglich ist. Jeder Eintrag ist „matter of debate“, zeigt aber die grundlegende Herausforderung, die darin besteht, dass das experimentelle Messfenster in Zeit und Raum auf den Untersuchungsgegenstand um viele Größenordnungen angepasst werden muss.

lichen Versuch, einige interessante Phänomene beispielhaft im Raum-Zeit-Diagramm zu „verorten“.

## 2. Das Paradigma des Laue-Experimentes

Strukturanalyse bei höchster räumlicher und zunehmend auch zeitlicher Auflösung erfordert experimentelle Methodik. Seit über 100 Jahren ist die Röntgenstrukturanalyse erarbeitet und angewendet worden. Sie liefert täglich<sup>2</sup> die hochaufgelöste dreidimensionale molekulare Strukturinforma-

<sup>2</sup> Die Strukturdatenbanken für Proteine verzeichnen im Schnitt pro Tag etwa 10 neue Proteinstrukturen. Der weit überwiegende Anteil wurde durch Röntgenstrukturanalyse ermittelt.

tion, ohne die moderne Wissenschaft nicht denkbar ist. Wie funktioniert das? Warum ist visualisierte, aber gemittelte Strukturinformation noch keine Abbildung? Und wie lässt sich die Einschränkung die Mittelung umgehen?

Das Paradigma der Röntgenstrukturforschung, also der Diffraktion von Röntgenstrahlung an Kristallen zur Strukturbestimmung, bildet seit fast 100 Jahren das Experiment, das Max von Laue 1912 zusammen mit Paul Knipping und Walter Friedrich in München durchführte [1]. Historisch war dies der Beweis, dass die bis dahin rätselhaften X-Strahlen, also die Röntgenstrahlung, nichts anderes sind als elektromagnetische Wellen kurzer Wellenlängen, und zugleich der Beweis, dass Kristalle aus einer regelmäßigen Anordnung von Atomen oder Molekülen bestehen. Damit war das Experiment auch die Geburtsstunde der modernen Festkörperphysik und Strukturanalyse und erlaubte in den vergangenen 100 Jahren die zahlreiche Rückführung von physikalischen und chemischen Stoff- und Materialeigenschaften auf die zugrunde liegende atomare und molekulare Struktur.

Betrachten wir ein „paradigmatisches Röntgenbeugungsexperiment“, wie in Abbildung 2 skizziert. Röntgenstrahlung wird durch Beschuss einer

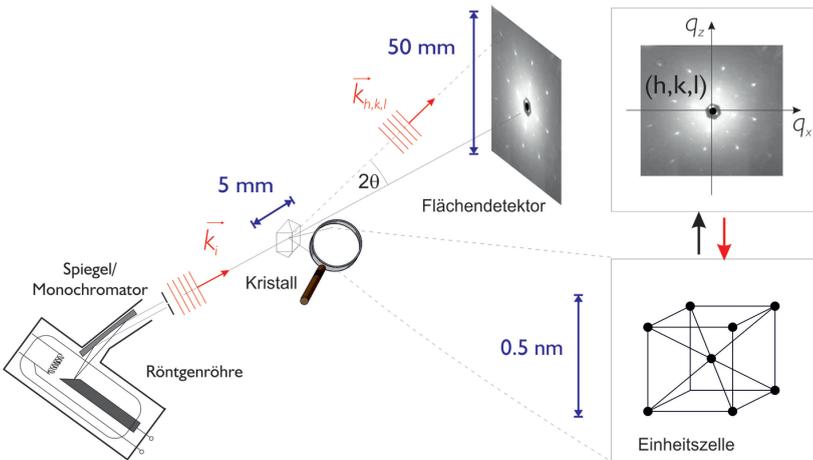


Abbildung 2: Röntgenstrukturanalyse und Aufbau eines typischen Röntgenbeugungsexperimentes. Das grundlegende Schema besteht aus: Erzeugung der Strahlung (Röntgenröhre), Strahlpräparation (Monochromator, Spiegel, Blenden), Probe (Kristall), freie Beugung, Detektion. Aspekte der Vergrößerung und Mittelung werden im Text genannt. Die Intensitätsverteilung der gebeugten Röntgenstrahlen (Beugungsdiagramm) wird aus einem Strukturmodell berechnet (schwarzer Pfeil). Der umgekehrte Weg (von den Daten zur Struktur, roter Pfeil) ist in der Regel nicht möglich.

Metallelektrode mit hochenergetischen Elektronen erzeugt, durch Spalte zum Strahl kollimiert und auf eine Probe gerichtet. In der Regel ist dies ein Kristall, aber amorphe Feststoffe, Pulver, Flüssigkeiten oder Suspensionen sind ebenfalls zugänglich, meist jedoch um den Preis geringerer Auflösung. Entsprechend dem Laue-Experiment abgewandelte Versuchsanordnungen wurden in Göttingen erstmals von Peter Debye und Paul Scherrer entwickelt [2]. In allen Fällen wird das Beugungsbild weit hinter der Probe auf einem röntgenempfindlichen Film oder auf einem elektronischen Flächen-detektor registriert.

Grundlage des Beugungsexperimentes ist die konstruktive Interferenz von quasisphärischen Teilwellen, die nach Anregung durch den einfallenden Strahl von den einzelnen Atomen ausgehen. Diese Streubeiträge sind selbst unmessbar klein, werden aber durch Überlagerung einer großen Zahl von Atomen (nennen wir zum Beispiel die Avogadro'sche Zahl  $6.0221 \cdot 10^{23}$ /Mol) verstärkt. Grundsätzlich kann man Beugungsexperimente in allen Spektralbereichen der Optik (z. B. Mikrowellen, Infrarot, sichtbares Licht) sowie auch mit Schall oder mit Materiewellen (Elektronen, Neutronen) durchführen. Wesentliche Vorteile der Röntgenstrahlung stellen aufgrund der sehr kurzen Wellenlängen die hohe Auflösung sowie die geringe Absorption dar, also im Gegensatz zu geladenen Teilchen wie Elektronen insbesondere die Fähigkeit, Stoffe leicht zu durchdringen.

Vor der Betrachtung der Auflösung (also der Bildschärfe) stoßen wir in der Mikroskopie aber zunächst auf den Begriff der Vergrößerung. Wenn wir auf irgendeine Weise Projektionen der Nanowelt auf unserem Bildschirm betrachten wollen, so brauchen wir eine beträchtliche Vergrößerung, nennen wir beispielsweise eine zehnmillionenfache Vergrößerung ( $\times 10^7$ ). Wie erreicht man das in einem Experiment ohne optisches System und Objektivlinsen? Nur die Diffraktion oder Beugung selbst sorgt dafür, dass sich eine im Kristall mikroskopisch modulierte Welle sich nach Durchtritt durch den Kristall im freien Raum zu einem makroskopischen Strahlkegel mit charakteristischer Intensitätsmodulation ausweitet, gewissermaßen ganz von alleine, aufgrund der Wellengleichung. Je kleiner die Modulation in der Probe, desto größer die Modulation im Winkel. Das heißt, im Kristall wird die Welle auf atomarer Skala moduliert, verändert, und gerade dies führt auf die makroskopische und leicht meßbare Strahlaufweitung bis zum Detektor.

*Wieviel Information kann ein solches Beugungsexperiment aufzeichnen?*

Machen wir uns dazu typische Maßstäbe klar und setzen eine Strahlgröße von 0.5 mm eine Kristallgröße von 5 mm und eine Detektorgröße von 50 mm an. Bei einer Auflösung des Detektorpixels von 50  $\mu\text{m}$  hätten wir schon 10 Megapixel, die alle eine Intensitätsinformation tragen könnten. Bei einem Atomabstand im Bereich von 0.5 Nanometern ( $0.5 \times 10^{-9}$ ) hätten wir aber entlang einer Kristallrichtung allein schon die Position von zehn Millionen Atomen zu bestimmen, in drei Raumdimensionen also  $10^{21}$  Unbekannte. Auf welchen Teil des beleuchteten Kristalls richtet sich nun der „Vergrößerungseffekt“ des Experimentes, welche Information wird aufgezeichnet? Festzustellen ist, dass alle Teile des beleuchteten Kristalls in etwa gleichermaßen dazu beitragen. Das Experiment führt eine gigantische Mittelung durch. Nur dadurch, dass der Kristall durch seine Periodizität gewissermaßen überall gleich ist, gelingt die Strukturanalyse: zum einen sichert die Periodizität die Signalverstärkung durch Interferenz, zum anderen macht sie die Mittelung zu einer neutralen Operation. Abbildung 3 illustriert diesen Zusammenhang.

Diese Mittelung ist Fluch und Segen eines Beugungsexperimentes. Wenn man sich für Mittelwerte interessiert, ist die Mittelung natürlich ein Segen. So nutzt die Statistische Physik Mittelwerte und statistische Verteilungsfunktionen zur Analyse von Viel-Teilchen-Systemen. Lässt sich zum Beispiel die Himmelsmechanik noch in deterministischer Weise auf die Gravitationswechselwirkung und Bewegungsgleichungen weniger (in der Regel zweier) Körper reduzieren, so erfordern Gase, Flüssigkeiten, Festkörper und allgemein komplexe Systeme aus vielen (atomaren) Bestandteilen eine statistische Beschreibungsweise. Die Theorie führt auf Integrale und Korrelationsfunktionen, die das Beugungsexperiment in natürlicher Weise experimentell erfasst. Die Begeisterung für diese Zusammenhänge war einer der Beweggründe, die den Autor zur Röntgenstrukturanalyse motiviert haben. Wenn die Probe aus unterschiedlichen Realisierungen der gleichen Strukturmerkmale (Korrelationsfunktionen) besteht wie bei Flüssigkeiten, amorphen Substanzen und vielen Beispielen weicher Materie, so ist diese Mittelung sehr nützlich.

Wenn die Probe hingegen sehr heterogen ist, wie zum Beispiel die meisten biologischen Proben, von der Zelle bis zum Gewebe, dann ist das gemittelte Beugungsbild recht schnell vollständig nutzlos. Besteht die ganze Probe aus gleichen und regelmäßig angeordneten Untereinheiten wie etwa beim Kristall, ist die Mittelung aus Sicht der Strukturinformation nahezu neutral. Hängt aber auch hier die zu untersuchende physikalische oder

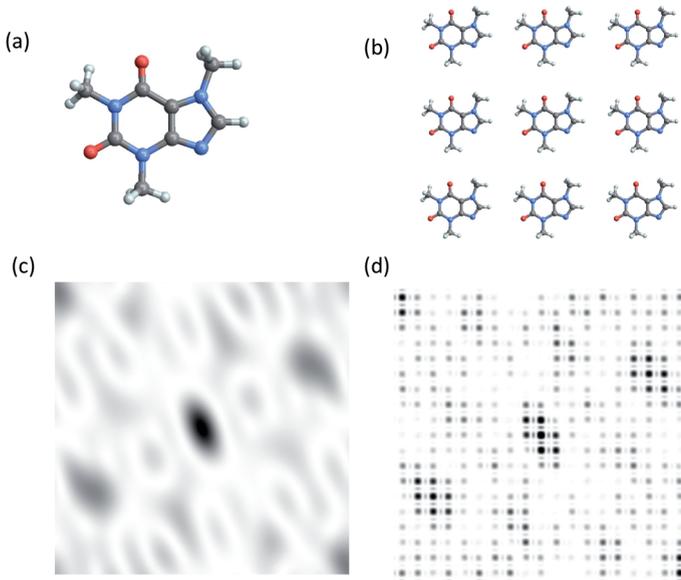


Abbildung 3: Die Essenz der Kristallographie: Signalverstärkung durch konstruktive Interferenz. Gezeigt ist beispielhaft die molekulare Struktur von (a) Koffein sowie (b) eine schematische kristalline Anordnung eines Koffeinkristalls mit  $3 \times 3$  Einheitszellen (entspricht nicht der tatsächlichen Kristallstruktur!). (c,d) Die berechnete (hypothetische) Intensitätsverteilung auf dem Detektor zur in (a) bzw. (b) gezeigten Struktur. Hohe Intensitäten sind dunkel, niedrige hell kodiert (bei jeweils unterschiedlichen Skalierungen). Die konstruktive Interferenz führt im Kristall zu einer Signalüberhöhung aller Messpunkte, die der Bragg-Bedingung entsprechen. Der sogenannte Molekülformfaktor multipliziert sich mit dem Strukturfaktor des Kristalls (Laue-Funktion). Die Schärfe und Intensität der Bragg-Reflexe nimmt mit der Zahl der Einheitszellen zu.

chemische Eigenschaft oder biologische Funktion einer Probe von individuellen Konfigurationen und/oder Abweichungen von der gemittelten oder idealen Struktur ab, so braucht man in allen genannten Fällen Abbildungen, die ohne Mittelung und auch ohne Modellannahmen die Struktur im Blickfeld wiedergeben.

### 3. Das Phasenproblem in der Strukturanalyse

Der Hinweg vom Kristall zum Detektor (Beugungsdiagramm oder „Diffraktionsbild“) ist leicht zu berechnen, der inverse Weg von den Detektordaten zurück zur Struktur hingegen sehr schwer. Genauer gesprochen, lässt sich zu jeder angenommenen Elektronendichtverteilung ein Beugungsbild

berechnen und mit den Messdaten vergleichen. In der Regel wird ein Strukturmodell mit einer Anzahl freier Parameter an die Daten so angepasst, dass sich die wahrscheinlichsten Werte für die Strukturparameter angeben lassen. Umgekehrt kann man ohne Modellannahme nicht direkt aus den Beugungsdaten die Struktur oder, genauer, die dreidimensionale Elektronendichteverteilung berechnen. Man spricht vom Phasenproblem.

Es steht, so scheint es zunächst, viel weniger Information zur Verfügung, als man brauchte, um die Struktur zu lösen. Mathematisch formuliert, müsste man komplexe Zahlen messen, die die Amplitude und die Phase der gebeugten Welle beschreiben. Die Phase beschreibt die relative Lage von Wellenzügen, die mit einer Frequenz von  $10^{18}$  Hz oszillieren, also  $10^{18}$  mal pro Sekunde auf und ab schwingen. Dies ist unmöglich. Der Detektor kann nur ein Intensitätssignal aufzeichnen, das proportional ist zum Quadrat der Höhe der Wellenberge, also zur quadrierten Amplitude der elektrischen Feldstärke. Im Detektor begegnen wir einer zweiten wichtigen Mittelung, der zeitlichen Mittelung über die Akkumulationszeit, aber dazu später. Mathematisch reduziert sich die Intensitätsmessung zur Bestimmung einer zweidimensionalen (und bei mehreren Winkeln bzw. Projektionen auch dreidimensionalen) reellen Funktion, anstelle der für eine eindeutige Rückrechnung benötigten komplexwertigen Messgröße. Der Informationsverlust ist in Abbildung 4 illustriert. In der Kristallographie kann das Phasenproblem nun „gelöst“ bzw. dadurch umgangen werden, dass bei bekannter chemischer Zusammensetzung und dem regelmäßigen Aufbau des Kristalls mit bestimmter Symmetrie gar nicht alle möglichen Werte der Phase eingenommen werden können. Allein durch den diskreten atomaren Aufbau der Materie reduziert sich die Menge aller möglichen Elektronendichteverteilungen derart, dass man aus „guten“ Messdaten in der kristallographischen Röntgenstrukturanalyse mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit die richtige Struktur erhält. So muss niemand fürchten, dass die Doppelhelixstruktur der DNS, wenngleich nie mikroskopisch scharf abgebildet oder mit eigenen Augen gesehen, nur einer wahrscheinlichen Modellvorstellung entspricht. Und doch stellt sich bei jeder Darstellung molekularer Struktur, vom Schulbuch bis zur wissenschaftlichen Publikation, die Frage nach den experimentellen Grundlagen, der Methodik und der Evidenz. Wissenschaftliche Ergebnisse beruhen dabei nur zum Teil auf „nackten“ Daten, die um plausible Modellannahmen ergänzt werden müssen. Bildinformation und Visualisierung sind dort besonders sensibel, wo diese Grenzen in einer besonderen Anstrengung transparent gemacht werden müssen. Bei der Beugung rückt der mathematische Zusammenhang zwischen Modell und Struktur zwangsläufig in den Vordergrund, häufig viel offensichtlicher

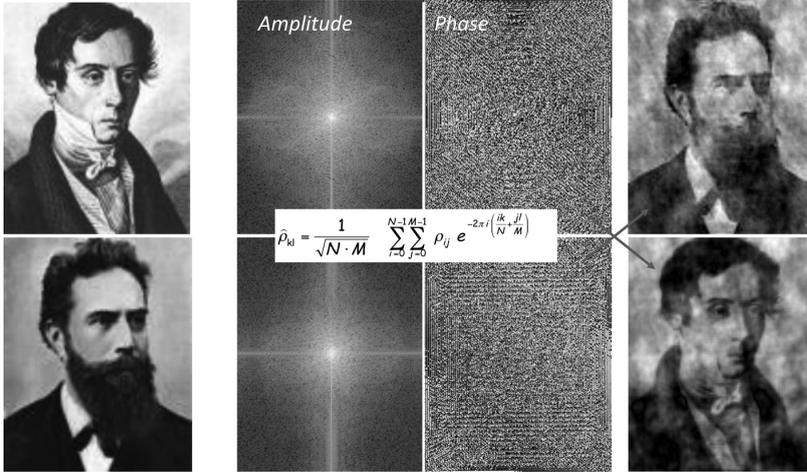


Abbildung 4: Zum Phasenproblem. Die erste Spalte zeigt die Portraits von (oben) Augustin Jean Fresnel (1788–1827), einem der Begründer der Beugungstheorie, und (unten) Wilhelm Conrad Röntgen (1845–1923), dem Entdecker der Röntgenstrahlung. Die entsprechenden Grauwerte stellen eine Matrix dar, die sich mit der Methode der diskreten Fouriertransformation in die grauwertkodierte Amplitudeninformation (zweite Spalte) und Phaseninformation (dritte Spalte) zerlegen lässt. Die zugrundeliegende Formel sei mittig ohne weitere Erklärung gezeigt. Wichtig ist dabei, dass die im Beugungsexperiment messbare Intensitätsverteilung dem quadrierten Amplitudensignal entspricht. Die Bedeutung des nicht messbaren Phasensignals wird deutlich, wenn man Phase und Amplitude vor der sogenannten Rücktransformation vertauscht. Die letzte Spalte zeigt oben ein Bild, das die „Amplituden von Fresnel“ mit den „Phasen von Röntgen“ kombiniert, unten den umgekehrten Fall. Der „Informationsverlust“ bei fehlender oder falscher Phase erscheint hoffnungslos.

als in direkten mikroskopischen Verfahren ohne vergleichbares Phasenproblem, das heißt, es gibt keine Alternative zu einer quantitativen Datenanalyse. Die gleiche Vergegenwärtigung von Methodik und Ergebnis erfordert die „kritische Betrachtung“ von Bilddaten. Bilder sind jedoch direkt visuell „konsumierbar“ und damit schneller dem Risiko naiver Fehlinterpretation ausgesetzt. Das war wohl die hauptsächliche Befürchtung des eingangs erwähnten Hochschullehrers.

Das inverse Problem wird in der Optik dadurch gelöst, dass die Amplituden- und Phaseninformation der gebeugten Wellen durch Linsen „automatisch“ wieder richtig zusammengesetzt wird. Anstelle von „globaler“ Mittelung über die beleuchtete Probe wird so die lokale Konfiguration eines durch die Vergrößerung eingeschränkten Bildfeldes abgebildet. Statt einer

Modellrechnung der Struktur mit anschließendem Vergleich im Raum der gemessenen Diffraktionsbilder bewirkt das optische System eine automatisierte und vom Experimentator weitgehend unabhängige Inversion der Diffraktionsdaten. Zur Objektrekonstruktion ohne Modellannahme sind Linsen oder allgemeiner ein optisches System zwischen Probe und Detektor wenn nicht notwendig, so doch hinreichend. Nun stehen Linsen im Röntgenbereich gerade bei hohen Photonenenergien, wo Stoffe transparent werden, nicht in der gewünschten Qualität zur Verfügung, dass heisst, Apertur und/oder Aberrationen beschränken die Bildschärfe auf Werte, die heute von der hochauflösenden Mikroskopie mit sichtbarem Licht auch schon erreicht werden können, und bleiben damit um bis zu drei Größenordnungen in der Auflösung von Diffraktionsexperimenten mit Röntgenstrahlung zurück.<sup>3</sup>

Lässt sich nun eine glückliche Kombination von Diffraktionsexperiment und „echter“ Bildgebung finden, die die Vorteile von beiden kombiniert? Darunter wäre eine Strahlausbreitung zwischen Probe und Detektor gemeint, die sich gemäß der Wellengleichung im freien Raum ohne Linsen entwickelt und durch die natürliche Beugung die gewünschte Vergrößerung erzielt. Gleichzeitig müsste die Phaseninformation messbar gemacht oder das Phasenproblem in einer modellunabhängigen Weise gelöst werden. Nur dann könnte man von einer Bildgebung im eigentlichen Sinne sprechen.

#### *4. Mikroskopie ohne Linsen, der Computer als „Linse“ und die Lösung des Inversen Problems*

Die Ursprünge der numerischen Objektrekonstruktion aus der gemessenen Intensitätsverteilung, also die direkte Inversion der Messdaten zum Bild, gehen auf die Elektronenmikroskopie zurück, zu einer Zeit, als Elektronenoptiken noch höchst fehlerhaft waren [3]. Inzwischen sind die Linsen für Elektronenmikroskope durch Kompensation der Abberationen so verbessert worden, dass man in diesem Gebiet nicht mehr in gleicher Weise auf die numerische Objektrekonstruktion angewiesen ist. Vor etwas mehr

---

<sup>3</sup> Im Bereich weicher Röntgenstrahlung, speziell im sogenannten Wasserfenster, stehen Röntgenlinsen auf der Basis von Fresnelschen Zonenplatten mit Auflösungen bis unterhalb von 20 nm zur Verfügung und werden für eine stetig wachsende Zahl von Experimenten erfolgreich eingesetzt. Diese Entwicklung geht auf Prof. Günter Schmahl und Mitarbeiter zurück, die in Göttingen ab den 1970er Jahren die Röntgenmikroskopie auf der Basis von Zonenplattenlinsen vorangetrieben haben. Günter Schmahl wurde 2005 für diese Pionierleistungen mit dem Compton-Preis der Amerikanischen Physikalischen Gesellschaft ausgezeichnet.

als zehn Jahren sind diese Ansätze in der Röntgenoptik übernommen und seitdem konsequent weiterentwickelt worden [4,5].

Die Grundidee besteht wiederum, wie in der Kristallographie, in der Verwendung von Zusatzinformation, allerdings in einer „minimal invasiven“ Weise. Statt einschränkender Modellannahmen geht es nun darum, Randbedingungen auszunutzen, die in der Praxis keine wesentliche Einschränkung für den experimentellen Erkenntnisgewinn bedeuten, im mathematischen Lösungsraum aber eine möglichst starke Bedingung an die Lösung stellen, zum Beispiel die Forderung, dass die Elektronendichte nicht negativ sein kann, oder die Tatsache, dass die Absorption von Röntgenstrahlung besonders gering ist. Als besonders mächtige Nebenbedingung stellte sich die Geometrie der Probe im Strahl heraus. Weiß man schon, dass die Probe (bzw. die damit verbundene Elektronendichte) nur in einem bestimmten Gebiet lokalisiert ist, mathematisch gesprochen, dass die Elektronendichte einen hinreichend beschränkten kompakten Träger besitzt, so ist sie häufig schon automatisiert aus den Intensitätsdaten rekonstruierbar. Ist im Fall einer ausgedehnten Probe ein kompakter Träger nicht gegeben, so kann man auch durch den partiellen Überlapp zwischen mehreren aufeinander folgenden Aufnahmen, bei denen die Probe in kleinen Schritten durch den Strahl geschoben wird, die Anzahl „unbekannter Bildpunkte“ auf eine hinreichend kleine Teilmenge des Bildfeldes beschränken [6]. Inzwischen sind diese Ansätze nicht nur für Demonstrationsexperimente an Teststrukturen, sondern auch für die Bildgebung biologischer Proben eingesetzt worden [7]

Wie unterschiedlich auch die Nebenbedingung sein mag, immer läuft es auf eine geeignete Strategie hinaus, erstens mehr Messgrößen als unbekannte Strukturparameter zu sammeln und zweitens die resultierenden nichtlinearen Gleichungssysteme möglichst effizient zu lösen. Numerisch stellt das Konvergenzverhalten der iterativen Lösungsansätze häufig eine Schwierigkeit dar. Eindeutigkeits- und Existenzbeweise fehlen in diesem jungen Gebiet noch nahezu vollständig. Das Poisson-Rauschen der Daten stellt eine zusätzliche Schwierigkeit dar, die im Göttinger Sonderforschungsbereich 755 Photonische Abbildung auf der Nanometerskala mathematisch intensiv behandelt wird.

Was lässt sich nun neben der algorithmischen und der numerischen Seite experimentell und konzeptionell noch verbessern? Wenn wir zwischen Probe und Detektor keine (unvollkommenen) Linsen zulassen wollen, um

die Auflösung nicht zu begrenzen<sup>4</sup>, so lässt sich das Experiment sehr wohl noch durch optische Systeme *vor* der Probe verbessern. Die Idee besteht also darin, die Freiheitsgrade des Beleuchtungssystems auszunutzen, ähnlich der Entwicklung der Kondensoroptik in der Lichtmikroskopie<sup>5</sup>. Mögliche Kontrollparameter des zur Beleuchtung verwendeten Wellenfeldes sind neben der Wellenlänge zum Beispiel spektrale Bandbreite, Kohärenzgrad, räumliche Ausdehnung oder der Krümmungsradius.

Ein spezieller Ansatz, den wir nun in meiner Arbeitsgruppe verfolgen, besteht darin, die zur Beleuchtung genutzten Wellenfelder so zu krümmen, dass die Bildaufnahme starke „holographische“ Anteile bekommt. Das bedeutet, dass es in den meisten Detektorpixeln zu einer Überlagerung von direkter (ungebeugter) Welle und einem von einer an der Probe gebeugten Wellenzug kommt. Die ungebeugte Welle dient dabei als Referenz. Relative Phasenverschiebungen im Beugungsbild werden nun intensitätskodiert. Die holographische Beleuchtung wird dann mit einer iterativen Objektrekonstruktion verknüpft, die nun aufgrund der partiellen Phaseninformation besonders gut konvergiert und Bilder bei sehr geringen Dosen erlaubt [8]. Abbildung 5 veranschaulicht das Prinzip der Anordnung. An die Stelle einer Beleuchtung mit ebener Welle tritt eine divergente Welle. Die Bildaufnahme geschieht effektiv im Nahfeld und nicht mehr im Fernfeld. Die Ausleuchtung des Detektors ist wesentlich gleichmäßiger als bei der konventionellen Anordnung im Fernfeld, bei der die Intensität von der Detektormitte zum Rand hin so schnell abfällt, dass man sie in der Praxis nur mit Schwierigkeiten aufnehmen kann (etwa durch Variation der Belichtungszeiten und durch Verwendung von Strahlabschwächern im Zentrum).

Ein aktuelles Beispiel aus [8] ist in Abbildung 6 gezeigt. Die Abbildung zeigt das gemessene Hologramm gefriergetrockneter Zellen des Schleimpilzes *Dictyostelium discoideum*, die auf einer dünnen Folie im Abstand von einigen Millimetern von der Fokusebene mit einem divergenten Röntgenstrahl beleuchtet werden<sup>6</sup>. Die vergrößerte holographische Projektion wurde dann in etwa 3 m Entfernung aufgenommen und auf unterschiedlichen Lösungswegen (Algorithmen) numerisch rekonstruiert. Das gezeigte Beispiel demonstriert das Potential, aus den mit gekrümmten Wellenfeldern

---

<sup>4</sup> In der Praxis führt auch die Minimierung der Strahlendosis „pro“ Bildinformation dazu, dass man optische Systeme zwischen Probe und Detektor vermeiden sollte.

<sup>5</sup> In der Lichtoptik wird die Optimierung der Beleuchtungsfunktion häufig als „Köhleren“ bezeichnet.

<sup>6</sup> Experimentelle Parameter: 17.5 keV Photonenenergie, Abstand Fokus-Probe: 8.8 mm, Abstand Probe-Detektor: 3.09 m, effektive Pixelgröße: 157 nm (Strahlrohr ID22Ni ESRF, Grenoble)

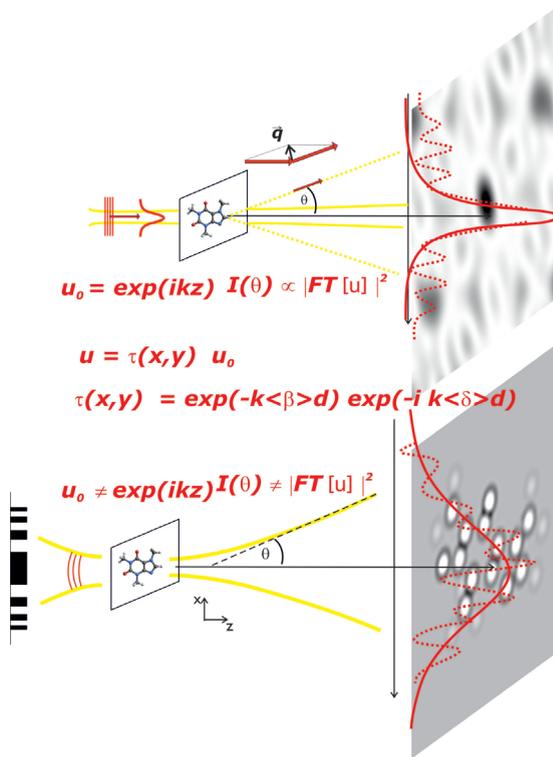


Abbildung 5: Schema eines Beugungsexperimentes bei Beleuchtung durch ebene Wellen (obere Zeile) bzw. sphärische Wellen (untere Zeile). Das Beleuchtungswellenfeld ist mit  $u_0$  bezeichnet. Die komplexwertige Objekttransmissionsfunktion  $\tau(x, y)$  errechnet sich aus den Mittelwerten bzw. aus der Projektion des Brechungsindex  $n = \delta - \beta$  entlang dem optischen Weg über die Probendicke  $d$ . Nur bei Beleuchtung mit ebener Welle entspricht das gemessene Beugungsbild der Fouriertransformation der Transmissionsfunktion  $\tau$  bzw. der Elektronendichte. Beleuchtet man mit einem divergenten Strahl (unten), so erhält man ein „holographisches“ Bild, bei dem in jedem Detektorpixel die gestreute Amplitude der Probe mit der Primärwelle interferiert. Durch diese Überlagerung wird das Signal verstärkt und nahezu der ganze Detektor gleichmäßig ausgeleuchtet. Die Intensitätsverteilung auf dem Detektor entspricht nun nicht mehr dem Fraunhofer-Fernfeld der Probe (Fouriertransformation von  $\tau$ ), sondern vielmehr einem effektiven Nahfeld, das sich ebenfalls aus einem Beugungsintegral berechnen lässt (Fresnel-Propagation). Als Probe ist hier wieder das Koffeinmolekül gewählt, mit einer Elektronendichte, die zu illustrativen Zwecken mit Gauß-Funktionen modelliert wurde und den tatsächlichen Gegebenheiten wenig entspricht. Bemerkenswert muss auch, dass molekulare Auflösung in der skizzierten Form mit konventionellen Röntgenquellen aus Intensitätsgründen nicht erreichbar ist, möglicherweise aber mit Röntgenlasern wie z. B. dem gerade in Hamburg im Bau befindlichen Europäischen Freie Elektronen Laser (eXFEL).

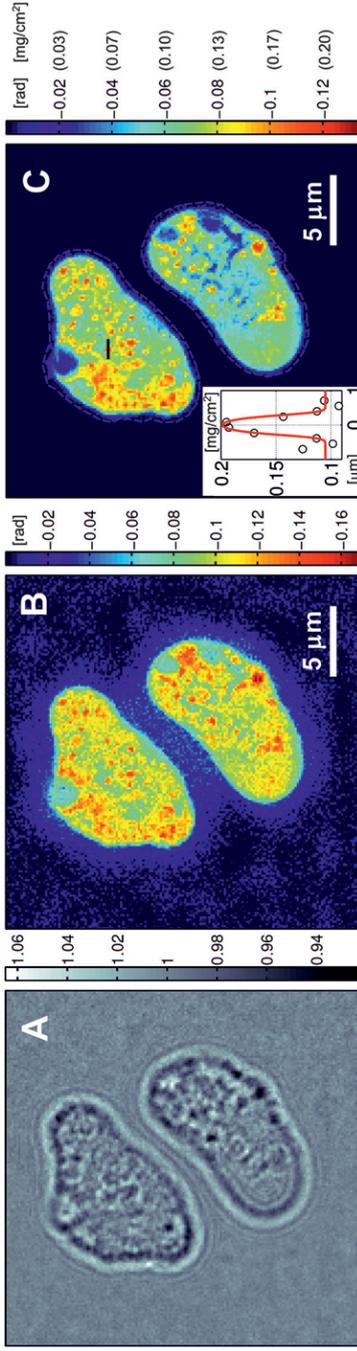


Abbildung 6: Röntgen-holographische Phasenkontrastaufnahmen biologischer Zellen. Gefriergetrocknete Zellen des Schleimpilzes *Dicotyostelium discoideum* wurden mit dem quasi-sphärischen Wellenfeld eines Röntgenwellenleiters belichtet. (A) Das aufgenommene Hologramm, nach Teilung durch den leeren Wellenleiterstrahl, zeigt zwei Zellen in Projektion mit entsprechender Signalvariation im Inneren durch subzelluläre Struktur. (B) Iterative Rekonstruktion des Phasenschubs der Welle nach Durchtritt durch die Zelle, algorithmische Behandlung nach Gerchberg-Saxton. Bei diesem Rekonstruktionsverfahren nutzt man die Randbedingung aus, dass das Objekt harte Röntgenstrahlung so gut wie nicht absorbiert, die Wechselwirkung also durch Phasenkontrast dominiert wird. (C) Phasenrekonstruktion mit einem erweiterten Algorithmus. Verbesserungen der Bildqualität werden dadurch erreicht, dass das Bild in Bereiche mit und solche ohne Probe zerlegt wird und entsprechende Randbedingungen an den Phasenschub gestellt werden können. Weiterhin wird auch das Photonentrauschen berücksichtigt. Die Ergebnisse lassen sich in projizierte Elektronendichten übertragen. Die Elektronendichte kann wiederum mit kontrollierter Näherung in Massendichte übertragen werden. Abbildung aus [11].

beleuchteten Hologrammen quantitative Elektronendichte auch bei sehr geringer Strahlendosis zu rekonstruieren. Die Auflösung war hierbei noch durch instrumentelle Gründe (durch die relativ geringe geometrische Vergrößerung und die damit verbundene Pixelgröße) begrenzt. Im Rahmen eines Projektes des Sonderforschungsbereich 755 *Photonische Abbildung auf der Nanometerskala* arbeiten wir nun intensiv an der Skalierung der experimentellen Parameter hin zu einer Auflösung im Bereich von 10nm und an der Erweiterung auf tomographische (dreidimensionale) Bildgebung. Numerische Simulationen zeigen, dass bei realistisch verbesserbaren, vor allem lichtstärkeren Beleuchtungsoptiken Auflösungsweite im anvisierten Bereich erreichbar sind. Dazu haben wir an der Hamburger Synchrotronstrahlungsquelle PETRAIII einen speziell optimierten Messplatz für holographische Belichtung aufgebaut und 2010 in Betrieb genommen [9,10].

### *5. Röntgenwellenleiter: Röntgenstrahlung auf den Punkt gebracht*

Das Beleuchtungswellenfeld muss folgende Eigenschaften erfüllen: hohe Flussdichte, hohen Krümmungsradius und hohen Öffnungswinkel sowie einen hohen Kohärenzgrad und einen kontrollierbaren Intensitätsverlauf. Je nach experimenteller Anforderung (Photonenenergie) können dazu diffraktive, refraktive und reflektive Optiken benutzt werden. Wir verwenden am Strahlrohr P10 des Speicherrings PETRA III (HASYLAB/DESY) eine Kombination aus gekrümmten Spiegeln und einem Röntgenwellenleiter, der in der Brennebene des Spiegels positioniert wird. Der Spiegel fokussiert auf einen Durchmesser von etwa 200 nm. Der Röntgenwellenleiter dient zur weiteren Strahlreduzierung und zur Kohärenzfilterung. Die im Wellenleiter geführte Welle besitzt zudem den Vorteil, dass ihre Form weitgehend unabhängig von der Quelle durch die Geometrie und das Material des Wellenleiters festgelegt wird, also durch eine einfache Differentialgleichung exakt berechenbar ist. Daneben erlauben Wellenleiter auch die Aufspaltung in mehr als einen Strahl, etwa zur Erzeugung von weiteren Referenzstrahlen, sowie kontrollierte Änderungen in der Abstrahlungsrichtung oder weitere geometrische Formvariationen.

Mit modernen Methoden der Nanostrukturierung wie Elektronenstrahlolithographie, Dünnschichtherstellung durch Ionenzerstäubung (Nachbearbeitung mittels fokussierter Ionenstrahlung) können wir nun Kanäle und Schichten mit einstellbarem Durchmesser im Bereich 10–100 nm herstellen [11,12]. Je nach Photonenergie und Material liegen die Wellenleiterlängen zwischen 0.2 und 15 mm. In aktuellen Arbeiten

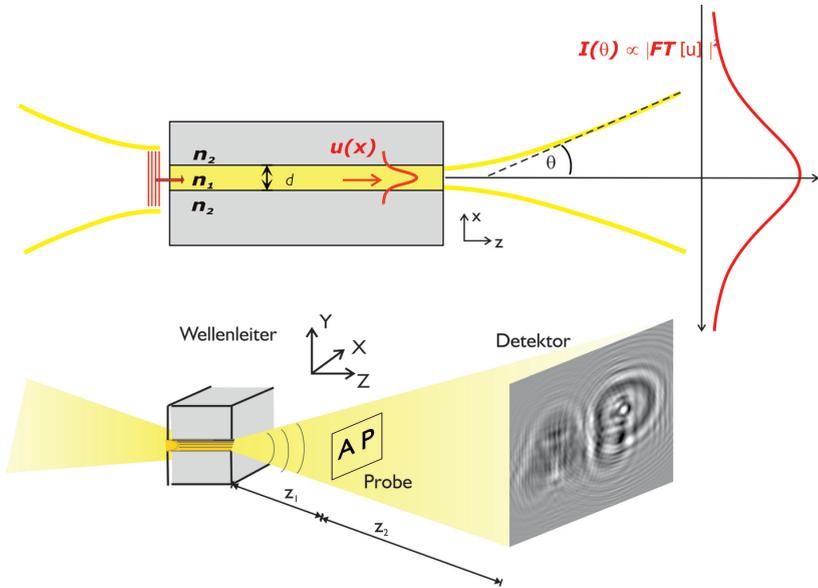


Abbildung 7: Schematische Anordnung der Bildgebung mit Röntgenwellenleiter. Synchrotronstrahlung wird durch eine Vorfokussierung, zum Beispiel durch elliptische Spiegel, auf den Eingang des Wellenleiters gerichtet. Ähnlich einer Glasfaser für optisches Licht, besteht der Wellenleiter aus einer inneren Schicht mit hohem Brechungsindex (niedrige Massendichte), umgeben von einer Mantelschicht mit niedrigem Brechungsindex (Metall hoher Massendichte). Entsprechend der Brechungsindexprofilfunktion kann sich eine kleine Zahl von „gebundenen“ Moden, im Grenzfall eine einzige Mode, im Wellenleiter ausbreiten. Ungewünschte Beiträge werden durch Absorption in der Mantelschicht ausgefiltert. Die Moden „propagieren“ entlang der optischen Achse. Der Zusammenhang zwischen Geometrie und Wellenfunktion der Grundmode ist in der obersten Zeile skizziert und entspricht mathematisch der aus der Quantenmechanik gut bekannten Wellenfunktion im Potentialtrog. Bei Verkleinerung des Durchmessers  $d$  des Wellenleiters ergibt sich nur bis zu einer kritischen Grenze eine Reduzierung des Strahldurchmessers. Die experimentell realisierten Werte um 10 nm (siehe Abbildung 8) liegen dicht an dieser kritischen Dicke. Beim Austritt aus dem Wellenleiter weitet sich der Strahl durch Diffraction auf und kann zur holographischen Beleuchtung eines Objektes genutzt werden (untere Zeile). Man erhält ein dem geometischen Verhältnis  $z_1/z_2$  entsprechend vergrößertes Hologramm.

konnten wir Strahldurchmesser bis hinunter auf Werte von 10nm erreichen [11]. Weitere Verbesserungen bei der Herstellung insbesondere im Hinblick auf die Transmissionseffizienz sind zu erwarten und lassen schärfere Bilder und kürzere Belichtungszeiten erhoffen. Falls dieser Weg nicht erfolgreich fortgesetzt werden kann oder nicht schnell genug zur Verbesse-

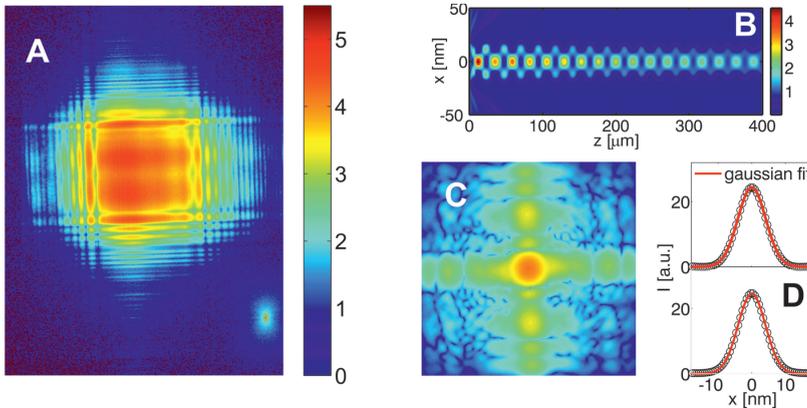


Abbildung 8: Röntgenwellenleiterstrahl mit 10 nm Durchmesser. (A) Fernfeld eines gekreuzten Röntgenwellenleiters [11] auf der Basis eines Schichtsystems aus Ge/Mo/C/Mo/Ge, gemessen mit einem Pixeldetektor (Pilatus, Dectris) bei 15 keV Photonenenergie, ca. 5 m hinter dem Wellenleiterausgang. Die spezielle Schichtfolge erhöht die Effizienz des Wellenleiters auch bei kleiner Schichtdicke  $d$ . (B) Die Simulation der Strahlpropagation im Wellenleiter zeigt, wie der Strahl trotz größerer Wellenleiterschichtdicke von  $d = 35$  nm durch Interferenz mehrerer Moden auf minimale Werte im Bereich unterhalb von 15 nm geführt werden kann [11]. Das Muster der Intensitätsverteilung im Wellenleiter variiert dabei quasiperiodisch entlang der optischen Achse. Die gemessene kohärente Intensitätsverteilung in (A) kann iterativ so invertiert werden [11], dass das komplexe Wellenfeld am Ausgang des Wellenleiters rekonstruiert werden kann. (C) Gezeigt ist hier die Intensität in der effektiven Fokusebene des Wellenleiters. (D) Die Auswertung entlang der Hauptachsen weist in beiden Richtungen eine Strahlbreite (volle Breite bei halber Höhe) von etwa 10 nm auf. Abbildung aus [14].

rungen führt, bietet die Verwendung einer fokussierenden und wesentlich lichtstärkeren Spiegeloptik ohne zusätzliche Filterung durch Wellenleiter eine Alternative. Dazu müssen aber erst Algorithmen gefunden werden, die eine saubere Leerbildkorrektur erlauben, da das Beleuchtungsfeld der Spiegel wesentlich größere Verzeichnungen und damit Bildfehler in der Projektion erzeugt.

### 6. Neue Strahlquellen: mehr Licht – mehr Sicht!

Bislang bleibt der Löwenanteil der Strukturanalyse in der Praxis auf konventionelle Beugung beschränkt. Experimente im Stil von Laue oder Debye und ihre modernen Weiterentwicklungen stellen das Arbeitspferd der Röntgenstrukturanalyse. Hier wird quasi täglich ein unentbehrlicher Bei-

trag zur modernen Wissenschaft geleistet. Parallel dazu hat sich die mikroskopische Bildgebung mit Röntgenstrahlung etabliert und findet zunehmend den Weg zur Anwendung. Die Auflösung verbessert sich stetig und hat noch lange nicht die physikalische Grenze erreicht. Die Verbesserungen beruhen teilweise auf technologischer Verfeinerung, zum Beispiel bei der Herstellung von Zonenplattenlinsen, aber immer wieder auch auf überraschenden konzeptionellen Erweiterungen der optischen und der algorithmischen Methodik sowie bei der hier besprochenen kohärenten Röntgenmikroskopie. Bei hoher Auflösung ist die Röntgenmikroskopie mit oder ohne Linsen weitgehend auf hochbrillante Röntgenstrahlung an Synchrotronstrahlungsquellen angewiesen und wird dies mutmaßlich auch bleiben. So kann sie zwar nie die Wirkungsbreite der modernen Fluoreszenzmikroskopie erreichen, die in Form der von Stefan Hell vorangetriebenen Nanoskopie bei Auflösungsweiten von 30 nm die klassische Grenze der Lichtmikroskopie längst unterschritten hat und in Form von kompakten Mikroskopen dabei auch einer sehr breiten Zahl von Nutzern zur Verfügung steht.

Die Röntgenbildgebung hat vom Prinzip her jedoch das Potential, noch deutlich höhere Auflösungsweite zu erreichen. Fraglich bleibt aber, ob das Potential höchster Auflösung aufgrund von Strahlenschäden auch an klassischen Quellen erschlossen werden kann. Daher wird die Röntgenmikroskopie komplementär zur Elektronenmikroskopie und zur Lichtmikroskopie zurzeit insbesondere für solche Probleme eingesetzt werden, bei denen die spezifischen Vorteile dieses Spektralbereichs auch bei moderater Auflösung unverzichtbar sind. Dies sind Untersuchungen an Proben, die undurchsichtig oder zu dick für andere Methoden sind, oder Fragestellungen, bei denen die native räumliche Dichtverteilung ohne Anfärbung aufgeklärt werden muss, und ferner Proben, bei denen die spezielle chemische Elementverteilung aufgeschlüsselt werden muss, was durch Variation der Photonenenergie in der Röntgenmikroskopie erreicht werden kann. Von magnetischen Nanostrukturen, über die Bildgebung funktioneller Prozesse in Brennstoffzellen zur dreidimensionalen Geometrie von Proteinnetzwerken in Zellen oder der Konnektivität von neuronalem Gewebe gibt es zahlreiche wichtige Anwendungen.

Eine besondere Einschränkung der Nutzung von Röntgenstrahlung gerade auch für die Bildgebung bestand nun immer darin, daß die Erzeugung von Röntgenstrahlung von der klassischen Röntgenröhre bis zur Undulatorstrahlung am Synchrotron immer nur inkohärente oder partiell kohärente Strahlung liefert, nicht jedoch, wie beim Laser, im sichtbaren Spektralbereich vollständig kohärentes Licht. Kohärente Strahlung, bei der die

Wellenzüge nicht statistisch verteilt, sondern in ihrer Phasenlage alle zueinander geordnet sind, bildet aber gerade die Grundlage der oben genannten Methode. Ist sie nicht vorhanden, so muss die Kohärenz erst verlustreich durch Filterung (Blenden, Monochromator, Röntgenwellenleiter) erreicht werden.

Diese Situation hat sich nun gerade dramatisch geändert. Wie durch die Erfindung des ersten Lasers in den 1960er Jahren die Lichtoptik grundlegend verändert wurde, so erlebt die Röntgenoptik zur Zeit durch den erstmaligen Bau von großen Beschleunigern, die laserartige ultrakurze Röntgenpulse liefern, eine epochale Wende. Der gerade in Betrieb genommene Röntgenlaser LCLS in Stanford sowie der europäische Röntgenlaser eXFEL [15], der ab 2014 in Hamburg in Betrieb gehen wird, sind für Pulsdauern im Bereich von 10–100 Femtosekunden<sup>7</sup> entwickelt und liefern in jedem Puls mit etwa  $10^{12}$  Photonen eine Strahlung, die in diesen (gepulsten) Spitzenwerten um etwa 9 Größenordnungen über heute geläufigen Synchrotronstrahlungsquellen liegt. Dabei arbeiten sie genau in dem Spektralbereich „harter Röntgenstrahlung“, die für die Strukturforschung mit atomarer und molekularer Auflösung erforderlich ist. An diesen Quellen wird die Erweiterung der klassischen Strukturmethoden wie das oben genannte Laue-Experiment zur kohärenten Bildgebung ganz neue Möglichkeiten eröffnen. Dies hat die Vision einer atomaren Strukturanalyse an einzelnen Makromolekülen genährt, also einer Bildgebung bei ultimativer atomarer Auflösung, ohne dass die Moleküle in regelmäßiger Form wie in der Kristallographie vorliegen müssen. Ob dies tatsächlich erreicht werden kann, wird allerdings noch kontrovers diskutiert und kann letztlich, wie immer in der Naturwissenschaft, nur durch das Experiment beantwortet werden.

Eine zentrale Schwierigkeit besteht darin, dass die Strahlintensitäten der ultrakurzen Pulse zur Mehrfachionisation der Moleküle und damit zur sogenannten Coulomb-Explosion (durch elektrostatische Abstoßung) führen. Die offene Frage ist hier, ob das gestreute Röntgenlicht zeitlich vor der Zerstörung gemessen werden kann. Die entsprechende Strategie wird griffig mit „diffract & destroy“ umschrieben. Zahlreiche Simulationen der Atomphysik in starken Lichtfeldern und eine völlige neue Berechnung der röntgenoptischen Konstanten sind in diesem Feld erforderlich. Ähnlich wie zuvor in der Lichtoptik hat die Erfindung von Lasern auch die Atomphysik und die Quantenoptik erheblich vorangebracht. Diese Entwicklung wird

---

<sup>7</sup> Eine Femtosekunde entspricht  $10^{-15}$  Sekunden.

nun bei vollständig anderen Parametern fortgesetzt<sup>8</sup> und befruchtet auch die Atom- und die Molekülphysik sowie die Quantenoptik.

Ein weiterer Aspekt, der eingangs schon in Abbildung 1 erwähnt wurde, soll an dieser Stelle noch einmal kurz aufgenommen werden: Neben der Struktur stehen auch schnelle Strukturänderungen außerhalb des thermodynamischen Gleichgewichts zunehmend im Mittelpunkt des Interesses. Wir wollen nicht mehr nur wissen, wie ein Material oder ein Molekül im Gleichgewicht bzw. im sogenannten Grundzustand aufgebaut ist, sondern wir wollen auch Strukturänderungen, z. B. während einer chemischen Reaktion oder eines physikalischen Prozesses, auf molekularen Skalen abbilden können. Es eröffnet sich die Perspektive, Filme mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung durch Beleuchtung mit laserartigen Röntgenblitzen zu erreichen und damit ganz neue Einblicke in Prozesse zu erhalten, von chemischen Reaktionen bis zu kollektiven Schwingungen in Festkörpern, von Photosynthese bis zur Proteinfaltung, von Magnetisierungsdynamik in Spinsystemen bis zur Anregung in Halbleitern. Mehr Licht, mehr Sicht!

### *Danksagung*

Ich bedanke ich mich für die fruchtbare und angenehme Zusammenarbeit mit meinen (ehemaligen) Mitarbeitern auf dem hier besprochenen Arbeitsgebiet, besonders bei Dr. Klaus Giewekemeyer, Dr. Sven Krüger, Dr. Christoph Ollinger, Dr. Christian Fuhse, Dr. Sebastian Kalbfleisch, sowie bei Dr. Markus Osterhoff, Matthias Bartels und Henrike Neubauer.

### *Literatur*

- [1] W. Friedrich, P. Knipping, M. v. Laue, Interferenzerscheinungen bei Röntgenstrahlen, *Annalen der Physik* 346, 971 (1913).
- [2] P. Debye and P. Scherrer, *Interferenzen an regellos orientierten Teilchen im Röntgenlicht*, *Phys. Z.* 17, 277–283. (1916).
- [3] J. R. Fienup, Reconstruction of an object from the modulus of its Fourier transform *Optics Letters*, Vol. 3, Issue 1, pp. 27–29 (1978).
- [4] J. Miao, P. Charalambous, J. Kirz, D. Sayre, *Extending the methodology of x-ray crystallography to allow imaging of micrometre-sized non-crystalline specimens*. *Nature*, 400: 342–344. (1999).

---

<sup>8</sup> Die Wechselwirkung zwischen elektromagnetischen Wellen und Atomen wird meist in sogenannter Störungstheorie durchgeführt, die für sichtbares Licht und für Röntgenstrahlung jedoch in teilweise völlig unterschiedlichen Parameterbereichen durchgeführt werden müssen.

- [5] Als Überblick über das Feld: K. A. Nugent, *Coherent methods in the X-ray sciences*, Adv. Phys. 59, (2010); D. M. Paganin, *Coherent X-ray Optics*, Oxford (2006).
- [6] P. Thibault, M. Dierolf, A. Menzel, O. Bunk, C. David, F. Pfeiffer, *High-resolution scanning x-ray diffraction microscopy*, Science 321:379–382 (2008).
- [7] K. Giewekemeyer, P. Thibault, S. Kalbfleisch, A. Beerlink, C. M. Kewish, M. Dierolf, F. Pfeiffer and T. Salditt, *Quantitative biological imaging by ptychographic x-ray diffraction microscopy*, PNAS 107:529 (2010).
- [8] K. Giewekemeyer, S. P. Krüger, S. Kalbfleisch, M. Bartels, C. Beta, and T. Salditt, *X-ray propagation microscopy of biological cells using waveguides as a quasipoint source*, Phys. Rev. A 83, 023804 (2011).
- [9] S. Kalbfleisch, H. Neubauer, S. P. Krüger, M. Bartels, M. Osterhoff, D. D. Mai, K. Giewekemeyer, B. Hartmann, M. Sprung and T. Salditt, *The Göttingen Holography Endstation of Beamline P10 at PETRA III/DESY*, AIP Conf. Proc., Vol. 1365, 96.
- [10] T. Salditt, S. Kalbfleisch, M. Osterhoff, S. P. Krüger, M. Bartels, K. Giewekemeyer, H. Neubauer, and M. Sprung, *Partially coherent nano-focused x-ray radiation characterized by Talbot interferometry*, Optics Express, Vol. 19, Issue 10, 9656–9675 (2011).
- [11] S. P. Krüger, K. Giewekemeyer, S. Kalbfleisch, M. Bartels, H. Neubauer, and T. Salditt, *Sub-15 nm beam confinement by two crossed x-ray waveguides* Opt. Express 18, 13492–13501 (2010).
- [12] K. Giewekemeyer, H. Neubauer, S. Kalbfleisch, S. P. Krüger and T. Salditt *Holographic and diffractive x-ray imaging using waveguides as quasi-point sources* New J. Phys. 12, 035008 (2010).
- [13] T. Salditt, S. P. Krüger, C. Fuhse, C. Bähz, *High-transmission planar x-ray waveguides* Phys. Rev. Lett. 100, 184801 (2008).
- [14] [http://hasylab.desy.de/news\\_\\_events/announcements/waveguide\\_nanofocus\\_beams\\_with\\_10\\_nm\\_cross\\_section\\_at\\_the\\_petra\\_iii\\_beamline\\_p10\\_may\\_2011/index\\_eng.html](http://hasylab.desy.de/news__events/announcements/waveguide_nanofocus_beams_with_10_nm_cross_section_at_the_petra_iii_beamline_p10_may_2011/index_eng.html), Mai 2011.
- [15] European XFEL Technical Design Report. <http://xfel.desy.de/tdr/tdr/>.