مقاله مروري

مروری بر فناوریهای مختلف بهکارگیری لیزر در تولید اشعهایکس و کاربرد این چشمهها در پزشکی

چکیدہ

۱- عظیمه نوریزاده واحد دهکردی^۱ ۲- سعیده کوهستانی^{۱®} ۳- امیرحسین پاینده^۲

۱- استادیار، گروه فیزیک، واحد نجفآبـاد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجفآباد، ایران ۲- دانشجوی دکتری مهندسی اپتیک و لیزر، گروه فیزیک، واحد نجفآبـاد، دانشـگاه آزاد اسلامی، نجفآباد، ایران

, see 1

نویسندهٔ مسئول: سعیده کوهستانی پست الکترونیکی:

saeidehkoohestani@gmail.com

.....

شمارہ تماس:

واژگان کليدي:

لیزر الکترون آزاد اشعهایکس، اشعهایکس در پرتودرمانی، مولدهای هارمونیک بالا، مولدهای پراکندگی کامپتون معکوس، اشعهایکس لیزری در تصویربرداری پزشکی

تکنولوژی نوظهور اشعهایکس مبتنیبر لیزر به مرور از فاز تحقیقاتی و آزمایشگاهی عبورکرده و درحال تبدیل شدن

بهعنوان یک عنصر حیاتی در بسیاری از کاربردهای مهم زندگی به خصوص کاربردهای پزشکی می باشد. با توجه به گسترشیافتن کاربردهای این تکنولوژی، مواردی همچون دسترس پذیری منابع تولید لیزر و همچنین پیدایش روشهای جایگزین جهت تسهیل در تولید این پدیده اهمیت بسیاری یافته است. تنوع در چشمههای تولید اشعهایکس مبتنی بر لیزر منجربه تولید اشعهایکس با ویژگیهای گستردهای شده است. تغییر در طول موج و یا سطح انرژی اشعهایکس کاربردهای متنوعی را ممکن ساخته است. در این مقاله سعی شده است تا در کنار مروری بر

فناوریهای مختلف تولید چشمههای اشعهایکس مبتنی بر لیزر، کاربردهای بروز و مهم این تکنولوژی در

فعالیتهای پزشکی بررسی شود. در این تحقیق، تعداد قابل توجهی از منابع (بیش از ۱۷۰ مقاله پژوهشی، مروری و

کتاب) مرتبط با فعالیتهای صورتگرفته و درحال انجام برای بکارگیری این فناوری در علم پزشکی مرور شدهاند تا چشمانداز روشنی از اهمیت توجه به چشمههای اشعهایکس مبتنی بر لیزر برای خوانندگان حوزههای مرتبط مانند مهندسان پرتو پزشکی، متخصصین فیزیک پزشکی، متخصصین فیزیک پرتویی و مهندسان ایتیک و لیزر فراهم گردد.

مقلدمه

اشعهایکس یک تابش الکترومغناطیسی با انرژی بالا است که متناسب با انرژی خود در زمینههای مختلف کاربردهای زیادی دارد؛ مانند تشخیص و درمان پزشکی[۱]، رادیوگرافی صنعتی[۲]، ايتوالكترونيكي[٣٬۴]، شيمي[۵]، و اهداف امنيتي[۶]. اشعهايكس با انرژی بالا با محدوده انرژی ۶ تا ۱۲۰ کیلو الکترونولت یعنی معادل ۲۰ نانومتر تا ۱ نانومتر بهعنوان اشعهایکس سخت و اشعهایکس با انرژی کم با طول موج ۳۰۰۰ نانومتر تا ۲۰ نانومتر اشعهایکس نرم^۲ نامیده میشود[۷]. اشعهایکس سخت، اشعههای با نفوذ بالا هستند و با مرز پایینی از محدوده انرژی تابش گاما همپوشانی دارند. این ویژگیها آنها را برای استفاده در رادیوگرافی پزشکی و صنعتی مناسب میکند[۲]. بیشتر کاربردهای اشعهایکس، بر الگوی جذب یکنواخت آن متکی است[۸]. اشعهایکس با انرژی بالا، به محققان امکان تجزیه و تحلیل و تشخیص ویژگیهای اتمی مواد مختلف[۹] و همچنین تصویربرداری از ساختارهای آنها[۱۰] را میدهد. اشعهایکس نرم به راحتی در هوا و مواد جذب میشود. بنابراین کاربردهای آن با موارد استفاده اشعهایکس سخت کاملاً متفاوت است[11]. كاربرد مهم اشعهايكس نرم، ميكروسكوپ اشعهایکس و توموگرافی سهبعدی ساختارها و ترکیبات نمونههای بيولوژيكي مانند سلولها است[١٢]. رايجترين دستگاه براي توليد يرتوهاي اشعهايكس، تيوب اشعهايكس است كه طيف وسيعي از انرژیهای اشعهایکس را ازطریق پدیده ترمزی تولید میکند[۱۳]. منبع مهم دیگر تولید اشعهایکس، شتابدهنده ذرات است که با استفاده از میدان های الکترومغناطیسی، سرعت و انرژی ذرات باردار را بسیار بالا میبرد. سپس آنها را در پرتوهای متمرکز مشخصی تعریف مىكند كه به تابش سنكر وترون معروف است[۱۴]. محدوده فركانسي تابشهای سنکروترون، اشعهایکس تراهرتز تا سخت را شامل می شود و شدت آن به میزان قابل توجهی، بیشتر از شدت اشعهایکس تولیدشده در تیوبها است[۱۵]. منابع اشعهایکس مبتنی بر سنکروترون، پیشرفت های زیادی در زمینه علم اشعهایکس و کاربردهای آن به همراه داشتهاند[۱۶]. با اختراع لیزر در اواخر سال ۱۹۵۰ [۱۷] و امکان

مروری بر فناوریهای مختلف بکارگیری لیزر در تولید اشعهایکس و کاربرد این چشمهها در پزشکی

ایجاد انتشار تحریکشده نور و سایر امواج الکترومغناطیسی (در سال ۱۹۷۵ با معرفی دستگاه میزر[۱۸] برای اولین بار)، پنجره جدیدی برای توسعه منابع فشرده جدید برای تولید اشعهایکس نرم و سخت بازشد[19]. با استفاده از این پیشرفتها، لیزرها می توانند پهنای باند وسیعی از تابش ها را تولید کنند که تنها محدود به امواج قابل مشاهده (۳۸۰ تا ۷۸۰ نانومتر) نیست؛ بلکه طول موج آنها میتواند حتی به میلیمتر یا سانتیمتر نیز برسد یا به کوتاهی چند نانومتر باشد[٧]. ایده منابع اشعهایکس مبتنی بر لیزر[°] در سال ۱۹۶۴ ارائه و حدوداً ۲۰ سال بعد، نمونه های آن عملیاتی و اجرایی شد[١٧]. این دستگاهها، همانند لیزرهای معمولی، امواج فرکانس بالا را در جهت مشخصی تقویت میکنند تا دسته پرتویی قوی، متمرکز و منسجم تک انرژی و نافذ ایجاد شود[۷]. اولین نسل از منابع اشعهایکس مبتنیبر لیزر، لیزرهای اشعهایکس نرم بودند که در سال ۱۹۸۵ معرفی شدند[۶]. محدوده انرژی این ژنراتورهای شدت بالای اشعهایکس، ممکن است به محدوده امواج فرابنفش، امواج ایکس نرم و سخت برسد. بسته به محدوده انرژی و کاربردهای مختلف آنها، می توان به بررسی ساختار دقیق هستهای و حرکت الكترونها را با رزولوشن زماني بالا متناسب با حركات الكترون پرداخت[۲۰] و از سریعترین فرآیندهای شیمیایی مانند سنتز گیاهی[۲۱] و یا جزئیات یک ویروس در مقیاس اتمی، بدون آسیبرساندن به آنها، تصویربرداری و فیلمبرداری کرد[۲۲]. اساس این منابع، تابش یک ماده هدف از فویل نازک، الیاف یا مواد جامد و گاز با پالس لیزری با شدت بالا میباشد[۲۰]. مواد موجود در نقطه کانونی لیزر، بسیار گرمشده و یک پلاسمای بسیار ناهمگن روی سطح آن تشکیل میشود. سپس، از طریق یک فرایند غیرخطی، بخش قابل توجهي از انرژي ليزر ممكن است به جمعيت الكترون هاي فوق حرارتی منتقل شود. پس از گرمکردن مواد هدف جامد توسط پالسهای لیزر، الکترونهای فوق حرارتی به بیرون پرتاب میشوند. بار فضایی، یک میدان الکتریکی در سطح هدف ایجاد میکند و باعث می شود بخشی از الکترون های سریع به سمت هسته هدف عقبنشینی کنند، که در آن اشعههای ایکس غیرمنسجم ساطع می شوند [۲۳].

¹ Hard X-ray

² Soft X-ray

³ Bremsstrahlung

⁴ Synchrotron Radiation

⁵ laser-based X-ray

هدف این مقاله، بررسی کامل و جامعی از چشمههای اشعهایکس مبتنی بر لیزر میباشد. در این گردآوری سعی شده است تا بخش مهمی از کاربردهای این چشمهها در پزشکی بهویژه تصویربرداری پزشکی و پرتودرمانی به خوبی معرفی شود و مزایایی که بهکارگیری چشمههای اشعهایکس مبتنیبر لیزر در حوزه پزشکی با خود به همراه داشته است مورد بحث قرار بگیرد. به این ترتیب، رویکردهای متفاوتی که تاکنون برای ایجاد اشعهایکس مبتنی بر لیزر معرفی شده است، به طور خلاصه در بخش ۲ مرور می شوند. کاربردهای مهم پزشکی منابع اشعهایکس مبتنی بر لیزر در بخش ۳ بررسی میشود و بحث و نتیجهگیری درخصوص این کاربردها در آخرین بخش ارائه میشود. برای نگارش این مقاله بیش از ۱۷۰ منبع علمی از مقالات پژوهشی، مروری، کنفرانسی و کتب مختلف چاپشده در مجلات و انتشارات معتبر و شناختهشده دنیا که به بررسی و معرفی چشمههای اشعهایکس لیزری با تکنیک های مختلف پرداختهاند و یا مطالعه پژوهشی درخصوص ابداع و ارتقا این چشمهها انجام دادهاند مورد بررسی و مطالعه قرار گرفته است. از بین مقالات موجود، در کنار معیار معتبر بودن مجله و انتشارات آن، مقالاتی بهعنوان مرجع انتخاب شد که اطلاعات جامعتر و بهروزتری از این فناوری داشته باشند. مقالاتی که نسخه جدیدتری از آنها موجود بود جایگزین نسخههای قدیمیتر شد. سعی بر این بوده است تا اطلاعات تئوري اين چشمه ها از كتاب ها و مقالات با نویسندگان باتجربه در این حوزه و قابل اعتماد گردآوری شود. عمدهترين كليدواژه هاى مورد جستجو، "اشعهايكس مبتنى بر ليزر"، "تكنيكهاى توليد اشعهايكس به كمك ليزر"، "ليزر الكترون آزاد اشعهایکس"، "اشعهایکس لیزری در پرتودرمانی"، "مولدهای هارمونیک بالا"، "مولدهای پراکندگی کامپتون معکوس"، "اشعهایکس لیزری در تصویربرداری پزشکی" بوده است. نویسندگان این مقاله مروری برای مطالعه، نتبرداری و گردآوری و نگارش مقاله حاضر بیشاز ۱۴ ماه زمان صرف کردهاند تا متن حاضر اطلاعات روان و نسبتاً جامعي را درخصوص معرفي اين گونه چشمههای اشعهایکس و کاربردهای هیجانانگیز آنها در حوزه پزشکی فراهم آورد.

مروری بر فناوریهای مختلف بکارگیری لیزر در تولید اشعهایکس و کاربرد این چشمهها در پزشکی

۲- روشهای مختلف تولید اشعهایکس مبتنیبر لیزر

براساس طول موج اشعهایکس و انرژی متناظر با آن، اشعهایکس تولیدشده براساس لیزر را میتوان در چند دسته طبقهبندی کرد[۲۴]: اشعهایکس با طیفی بین چند ده نانومتر تا ۲/۰ نانومتر که بهعنوان اشعهایکس نرم شناخته میشود و ممکن است با کوتاهترین لبه طول موج فرابنفش در لایه بالایی آن همپوشانی داشته باشد[۲۵]. یک منطقه طيفي جذاب از اشعهايكس نرم، ينجره آب است كه بهترتيب بین طول موج ۴/۴ نانومتر تا ۲/۲ نانومتر مطابق با ۲۸۲ ولت و ۵۳۳ ولت قرار دارد[۲۴]. آب برای اشعهایکس با این طول موج طيفي شفاف است؛ بنابراين اشعهايكس با اين طول موج، براي مطالعات میکروسکویی نمونه های زنده مناسب است[۲۶]. طول موج اشعهایکس کمتر از ۱ نانومتر، اشعهایکس کیلوولت نامیده می شود؛ که در آن، انرژی فوتون فراتر از یک کیلو الکترون ولت است[٢۵]. براي اشعهايكس فراتر از انرژي فوتون سه كيلو الكترون ولت، هوا تقريباً شفاف است و اين پرتو ليزر اشعهايكس ميتواند كاربردهاي جالبي پيدا كند. توسعه اين نوع از ليزرهاي اشعهايكس، یک چالش مهم در آینده نزدیک خواهد بود[۲۷]. لیزر اشعهایکس با انرژی بیش از ۱۰ کیلو الکترون ولت، برای بسیاری از کاربردها جذاب است و بهعنوان اشعهایکس سخت شناخته می شود.

باتوجه به افزایش تحقیقات و کاربردهای عملی پرتوهای اشعهایکس [۲۰۱۰۲۸]، توسعه منابع اشعهایکس مبتنی بر لیزر، توجه زیادی را به خود جلب کرده است. روش ها و محیط های فعال مختلفی برای ساخت منابع اشعهایکس مبتنی بر لیزر استفاده شده است. تکنیک ها برای افزایش خواص پرتوهای ایکس تولیدشده (مانند انسجام مکانی و زمانی، محدوده انرژی گسترده و شدت شار بالا) بهبودیافته و سببشده که اشعهایکس تولیدشده برای کاربردهای عملی مناسبتر باشد. بنابراین، این منابع اشعهایکس منسجم با فرکانس بالا را میتوان در هفت گروه فنی طبقهبندی کرد: ۱- لیزر اشعهایکس۲ [۳۰۲۲۰۲۹]؛ ۲- لیزر الکترون آزاد اشعهایکس(حدیکی بالا(GHT)) [۳۰-۱۹]؛ ۴- مولدهای پراکندگی هارمونیک بالا(GHT) (۲۰۰۹-۲۹]؛ ۴- مولدهای پراکندگی

¹ water window

² X-Ray Laser

³ X-Free Electron Laser (X-FEL)

⁴ High Harmonic Generator (HHG)

کامپتون معکوس(ICS)^۱ (ICS]؛ ۵- پلاسمای تولیدشده با لیزر در کلاس مگاژول^۲ [۴۴-۴۴]؛ ۶- پلاسماهای تولیدشده با لیزر در کلاس پتاوات^۳ [۱۴٬۴۴٬۴۶] و ۷- شتابدهنده میدان دنباله لیزری(LWFA)³ (LWFA].

برای تولید طیف وسیعی از انرژیهای اشعهایکس در تکنیکهای مختلف، از مواد هدف فعال، ساختار و انرژیهای لیزر مختلفی استفاده می شود. به عنوان مثال، یک پرتوی اشعه ایکس یک کیلو الکترون ولتی، می تواند با استفاده از لیزرهای اشعه ایکس یا روش های تولید هار مونیک بالا ایجاد شود [۱۶]. با استفاده از پلاسماهای تولیدشده با لیزر کلاس مگاژول یا منابع کامپتون معکوس می توان فوتون هایی با انرژی ده ها کیلو الکترون ولت ایجاد کرد. اشعه ایکس با انرژی مگاالکترون ولت، ممکن است از پلاسماهای تولیدشده با لیزر کلاس پتاوات نتیجه شود [۴۴،۴۶]. تولید پرتوهای اشعه ایکس گیگا الکترون ولت نیز با استفاده از تکنیک شتاب دهنده میدان دنباله لیزری امکان پذیر است [۴۹].

استفاده از تکنیک مبتنی بر لیزر برای ساخت منابع اشعه ایکس، مزایای زیادی برای محققان و کاربران دارد؛ ازجمله: دسترسی آسانتر، هزینه کمتر، طول پالس کوتاهتر و اندازه منبع کوچکتر. همان طورکه قبلاً نیز اشارهشد، پایه اصلی لیزرهای اشعه ایکس[°] ممان اصل کار لیزرهای معمولی است[۵]. آنها به یک محیط تقویتکننده که در حالت وارونگی جمعیت قرار گیرد و پمپی مانند لامپ فلش، لیزر یا جریان الکتریکی برای تولید الکترونهای پر انرژی، نیاز دارند. سپس یک فوتون انرژی اضافه سیستم را آزاد فوتون اصلی در فرآیندی به عنوان فوتونی دیگر با فرکانس مشابه فوتون اصلی در فرآیندی به نام انتشار تحریکشده ساطع میشود. برای انجام عمل لیزری در انرژی فوتونی بالای اشعه ایکس، فرایند انتقال باید به اندازه کافی پرانرژی باشد؛ یعنی تفاوت انرژی بین دو حالت در حد انرژی مربوط به اشعه ایکس باشد. محیطهای فعال مختلف، نقش مهمی در محدوده انرژی اشعه ایکس ساطع شده دارد[۵]. چندین محیط فعال برای رسیدن به طول موج مطلوب و

انرژی تابشی برای کاربردهای مختلف مورد بررسی قرار گرفتهاند که عبارتند از: محیطهای گازی، محیطهای مایع، محیطهای جامد و محيطهاي مبتنى بر يلاسما[۵۲٬۵۲]. هر محيط، مزايا و معايب خود را دارد[۲۴٬۵۳]. در مولدهای کوچک، پالسهای لیزری با فرکانس بالا با انرژی کم یا متوسط در یک هدف جامد برای تولید اشعهایکس با قدرت بالا استفاده می شوند و می توان با استفاده از پالس،های لیزری زیر پیکوثانیه[۲۰]، یک اشعهایکس کوتاه پرانرژی تولید کرد. این رویکردهای جدید ازنظر ابعاد کوچک، فراوانی در دسترس بودن، مقرون به صرفه بودن و رزولوشن زماني بالاتر نسبت به نسخههای اولیه برتری دارند. ازآنجاکه دسترسی به ابعاد نانومتر یا حتى زير نانومتر مواد در تحقيقات و كاربردهاي اشعهايكس اهميت بسزایی دارد، روش های متنوعی برای تولید اشعهایکس مبتنی بر لیزر توسعه یافته است که قادر به تولید طول موجهای کوتاهتر و با سرعت بيشتر هستند[٧٬۵٠]. باتوجه به اينكه بازده تبديل يلاسما نسبت به مواد هدف گازی یا مایع، بالاتر است، برای رسیدن به انرژی بیشتر بەمنظور عبور چگالی بالاتری از اتمهای یونیزهشده بزرگ، پلاسما بهعنوان محيط فعال، انتخاب بهتري است[۵۴٬۵۵]. منابع یلاسمایی تولیدشده با لیزر که به LPP^۲ معروف هستند، بهعنوان منابع بسیار روشن با شدت بالا[۱۸٬۵۲٬۵۶٬۵۷] درنظر گرفته می شوند. برخورد یک اشعه مبتنی بر لیزر با شدت بالا به یک هدف جامد، به سرعت یک پلاسما روی سطح آن تولید میکند. در این نوع محيط، تابش ليزر جذب بالايي دارد و منجربه بازده تبديل بالا و درنتیجه، انرژی اشعهایکس بالا میشود[۵۸]. مهمترین مرحله در ایجاد اشعهایکس سخت از پلاسمای تولیدشده با لیزر، توانایی هدف در جذب خوب تابش های نوری و گرمکردن پلاسما است. این پلاسمای گرمشده، الکترونها را تحریک میکند و درنهایت، منجربه تابش اشعهایکس میشود[۵۹]. پس از آن، دستگاه در حالت اشباع کار میکند که بیشتر وارونگی جمعیت، به سیگنالهای لیزری تبدیل میشود[۵۸]. انتشار منسجم در ناحیه نرم اشعهایکس را میتوان یا ازطریق وارونگی جمعیت و درنتیجه انتشار لیزر[۱۸٬۶۰] و یا از طریق تولید هارمونیکهای مرتبه بالا[۶۱٬۶۲] بهدست آورد. وارونگی جمعیت (در اکثر پیادهسازیها) یا ازطریق تحريک الکترونهای برخوردی (که برخورد بين الکترونها و

¹ Inverse-Compton Scattering (ICS)

² MJ-class laser-produced plasmas

³ PW-class laser-produced plasmas

⁴ Laser-Wakefield Accelerator (LWFA)

⁵ XRL

⁶ Laser-produced plasma

۳٦ | فصلنامه لیزر در پزشکی / دوره نوزدهم / شماره (۲)

يونها، حالتهاي يوني برانگيخته را در مكانيزمي ايجاد ميكند كه شبیه وارونگی جمعیت در لیزر یون نوری آرگون است) حاصل می شود، یا با ترکیب مجدد تصادفی که در آن، ترکیب مجدد یک الکترون آزاد با یک یون رخ میدهد و یک یون برانگیخته در حالت بار كمتر ايجاد ميكند[١٧]. انسجام اشعهايكس نرم معمولاً توسط دو رزولوشن زمانی و مکانی در نظر گرفته می شود [۳۷]. رزولوشن زماني پالس ليزر در محدوده چند فمتوثانيه تا چند نانوثانيه است و انرژی آنها محدودهای از چندین میلیژول تا چندین کیلو ژول را يوشش ميدهد. در مقايسه با سنكروترونها و ليزرهاي الكترون آزاد (که در ادامه توضیح داده خواهد شد)، درخشش منابع پلاسما توليدشده توسط ليزر، چندين مرتبه كمتر است. بااين حال، يكي از راههای افزایش درخشندگی آنها، قدرت بیشتر پالس لیزر میباشد. ازطرفدیگر، چگالی مواد هدف تأثیر زیادی بر شدت فوتونهای نرم اشعهایکس دارد؛ درحالیکه اساساً میزان درخشندگی منبع با چگالی رابطه مستقیم دارد. بنابراین، درخشانترین پلاسماها را می توان با مواد جامد بهدست آورد. مواد مورد نظر روی سیلندرهای دوار[۵۶] یا نوارهایی قرار می گیرند که بهسرعت درحال حرکت هستند[1۸] و نرخ تکرار حداکثر تا ۱ کیلوهرتز را ارائه میدهند. از مواد هدف مناسب می توان به طلا یا قلع اشاره کرد که می توانند تابش هایی در طول موج ۱۳/۵ نانومتر تولید کنند[۲۴٬۶۳]. علاوهبر این، منابعی وجود دارند که از گازهای سرد در یک فاز جامد استفاده میکنند؛ مانند یک رشته آرگون که اشعهایکس نرم را در محدوده طول موج ۲-۵ نانومتر ساطع میکند[۲۵]. اندازه های قابل دستیابی پلاسما با اهداف جامد، نسبتاً کوچک و در حدود چند ده میکرومتر است[۶۴].

یکی دیگر از تکنیکهای قابل توجه برای تولید اشعهایکس، لیزرهای الکترون آزاد⁽ (FEL) است[۲۸٬۳۴٬۶۵]. لیزر الکترون آزاد اشعهایکس^۲ (X-FEL) به لطف پیشرفت در فناوری شتابدهنده خطی امکانپذیر شده است. در دستگاههای X-FEL برای بهدستآوردن روشنایی بالا، ازطریق یک شتابدهنده خطی و سپس برای تشدید این پرتو، آن را از داخل تعدادی ضربکننده عبور میدهند. بنابراین، توسعه بیشتر بر این دوجنبه متمرکز است.

مروری بر فناوریهای مختلف بکارگیری لیزر در تولید اشعهایکس و کاربرد این چشمهها در پزشکی

پیادهسازی های جدید و انعطافیذیر X-FEL، به این روش اجازه میدهد تا با هر کاربرد خاصی مانند فیزیک شیمی و علوم زیستی سازگار باشد. می توان از FEL برای پر کردن شکاف در مناطق طیفی که منابع منسجم در دسترس نبوده، استفاده کرد[۱۹] و از آنها برای توليد هر طول موج بهره برد[۶۶]. بهطوركلي، تمام تلاش ها بر روى افزايش فركانس امواج توليدشده به سمت اشعهايكس سخت متمركز است. درعینحال، به کمک روشهای مبتنی بر لیزرهای الکترون آزاد، عرض پرتو لیزر توانسته است با استفاده از فوکوس آینههای چندلایه به ۶ نانومتر کاهش یابد که قابلیت ارزشمندی در تصویر برداری از ساختارهای بسیار کوچک در حد اندازههای یک اتم محسوب مي شود [۱۰٬۳۴]. براي انجام اين كار، يك ليزر فوق العاده درخشان اشعهایکس با پالس بسیار کوتاه و سریع مورد نیاز است که در مقياس نانومتري فوكوس شده باشد. ليزرهاي الكترون آزاد از بهترين ليزرها ازنظر محدوده فركانس قابل تنظيم، حداكثر دامنه و متوسط توان تابش هستند [۲۷٬۶۷]. الکترون های تولیدشده به طور تصادفی در FEL را می توان در یک محفظه متشکل از یک امتداددهنده بلند تقویت کرد و درنهایت، یک پرتو شبه منسجم با شدت بالا بدون نیاز به آینهها و دانههای کامل بهدست آورد [۱۰٬۲۸]. دستگاه X-FEL می تواند تابش هایی با انرژی در حدود گیگاوات و رزولوشن فمتوثانیه تولید کند[۶۸]. ترکیبی از این دو مزیت به X-FELها اجازه میدهد که حداکثر روشنایی را ۱۸۰ تا ۲۰۰ دسیبل بالاتر از ژنراتورهای سنکروترون معمولی تولید کنند[۲۳]. با توجه به این پیشرفتها، روشهای اشعهایکس لیزر الكترون آزاد، جایگزینهای مناسبی برای اشعهایکس تولیدی توسط سنكروترونها ميباشد[۱۶٬۶۹]. بااين حال، ظهور FELهاي اشعهایکس، به هیچوجه، سایر منابع تابش سنکروترون را منسوخ نکرده است. برای برخی از کاربردها، ازجمله مواردی که نیاز به سطح بالایی از ثبات یا شار دارند، تابش سنکروترون میتواند جذابتر از X-FEL باشد[۱۴٬۷۰]. ليزرهاي الكترون آزاد مي توانند چندین حالت کار داشته باشند: نوسانساز، تقویتکننده و انتشار خودبه خودی تقویت شده [۱۹٬۲۷]. پیشرفت هایی در زمینه قابلیت های FEL اشعهایکس در چندین زمینه در حال انجام است؛ از جمله: تولید اشعههای ایکس نرم کاملاً منسجم ازطریق تولید هارمونیک، بهبود انسجام اشعهایکس سخت از طریق تکنیک خود کاشت و تولید پالس اشعهایکس با مشخصات خاص برای هر کاربرد (مانند

¹ Free-electron lasers

² X-ray Free Electron Laser

تولید اشعهایکس چند رنگ یا چند پالس) [۳۸٬۴۰]. توانایی ایجاد تشعشع در هارمونیکهای بالاتر با فرکانس پایه، بهویژه برای تولید بالاترین انرژی فوتونی ممکن جنبه مهمی از FELهای با بهره بالا است [۴۰٬۶۱]. یک لیزر الکترون آزاد مولد اشعه ایکس سخت در پیکربندی نوسان ساز، می تواند پر توهای اشعه ایکس بسیار پایداری را با خلوص طیفی فوق العاده بالا و میانگین روشنایی بالا تولید کند [۳۸].

پیشرفت ها در علم و فناوری اشعهایکس، منجربه اکتشافات مهمی از کشف ساختار DNA و پروتئینها تا تجسم اتمها، مولکولها و مواد در سطح نانو شده است. این موفقیتهای مستمر، باعث توسعه منابع ليزرى الكترون آزاد اشعهايكس شده است كه نوید ایجاد حالتهای فوق برانگیخته از ماده یا بررسی ساختار یک زیست مولکول واحد را میدهد. یکی دیگر از پیشرفتهای بسیار هیجانانگیز در علم اشعهایکس، توانایی تولید پرتوهای ایکس فوق سريع ۱/۰ تا ۱۰ فمتوثانيه منسجم از يک دستگاه در مقياس روميزي، با استفاده از فرآیند نوری غیرخطی شدید تولید هارمونیک مرتبه بالا است[٧١]. منابع ليزرى الكترون آزاد اشعهايكس ميتوانند امكان تصویربرداری از پروتئینها را با استفاده از کریستالوگرافی فراهم سازد. این مطلب از آن جهت قابل توجه است که در تصویر برداری با تكنيكهاي معمولي، بەدليل عدم قرارگيري پروتئين، ابەصورت يک توده منسجم تنها امکان تصویربرداری ۲۵ درصد از تعداد کل آنها فراهم میشد[۱۳۰]. ازجمله موارد استفاده از لیزرهای الکترون آزاد، استفاده از آنها در نشانگرهای زیستی جدید برای بیماری های متابولیک است. با استفاده از انتخابپذیری و حساسیت هنگام ترکیب طیفسنجی یونی مادون قرمز و طیفسنجی جرمی، دانشمندان می توانند اثر انگشت ساختاری مولکول های کوچک در نمونه های بیولوژیکی، مانند خون یا ادرار، ارائه دهند [۱۳۱و ۱۳۲]. اولين مورد استفاده از ليزر الكترون آزاد در تحقيقات گلن ادواردز و همکارانش در مرکز FEL دانشگاه واندربیلت در سال ۱۹۹۴ نشان داد که بافتهای نرم از جمله پوست، قرنیه و بافت مغز را میتوان با استفاده از طول موجهای FEL فروسرخ در حدود ۶/۴۵ میکرومتر با حداقل آسیب جانبی به بافت مجاور برید یا ازبینبرد[۱۳۳]. این منجربه جراحي هايي بر روي انسان شد، از سال ۱۹۹۹، كوپلند و کنراد سه عمل جراحی را انجام دادند که در آنها تومورهای مغزی مننژیوما را برداشتند[۱۳۴]. با شروع در سال ۲۰۰۰، جوس و ماون پنج عمل جراحی را انجام دادند که یک پنجره را در غلاف عصب

بینایی بریدند تا اثربخشی را برای فنستراسیون غلاف عصب بینایی آزمایش کنند[۱۳۵]. این هشت جراحی نتایجی منطبق با استاندارد مراقبت و با حداقل آسیب جانبی را به همراه داشت. راکس اندرسون کاربرد پزشکی لیزر الکترون آزاد را در ذوب چربی ها بدون آسیبرساندن به پوست روی آن پیشنهاد کرد. در طول موج های مادون قرمز، آب موجود در بافت توسط لیزر گرم می شود، اما در زیرسطحی به طور متفاوتی از آب گرم می شدند. کاربردهای احتمالی این فتوتر مولیز انتخابی (گرم کردن بافتها با استفاده از نور) هدف قرار دادن سایر چربی های مرتبط با سلولیت و چربی بدن و همچنین پلاک های چربی تشکیل شده در شریان ها است که می تواند به درمان آترواسکلروز و بیماری قلبی کمک کند[۱۳۶].

اولین لیزرهای اشعهایکس که توسط تولید هارمونیک بالا (HHG) کار میکردند، در سال ۱۹۹۵ اختراع شد[۱۷]. تولید هارمونیک بالا، یک فرایند غیرخطی بسیار مرتبه بالا است که قادر است تابش مادون قرمز یا نور مرئی را به اشعه ماورایبنفش و حتی اشعهایکس تبدیل کند. برای دستیابی به فرایند تبدیل فرکانس، میتوان یک پرتو لیزر فمتوثانیه را روی یک هدف گازی، متمرکز کرد. بهدلیل سادگی، اندازه مناسب و مقرون به صرفه بودن، HHG بهطور چشمگیری بهعنوان منبع تنظیم لیزری ماورایبنفش و اشعهایکس بهمنظور جایگزینی برای منبع سنکروترون (که بسیار گرانتر و بزرگتر است) و لیزر الکترون آزاد استفاده می شود. در فرآیند تولید هارمونیک بالا، یک پرتو لیزر در یک محدوده مشخص، به سمت هدفی که می تواند گاز زنون باشد، متمرکز می شود [۲۵٬۷۲]. در نيم چرخه اول، الكترونها نور را جذب مىكنند و برانگيخته میشوند؛ اما وقتی به نیمه چرخه دوم میرسد، الکترونها تمایل دارند انرژی جذبشده خود را در قالب طیف وسیعی از تابشها از دست بدهند. شماتیك نحوه تولید پرتو HH در شكل ۱ نمایش داده شده است. فرکانس قطع انتشار HHG، متناسب با حداکثر انرژی مجازی است که هر الکترون می تواند جذب کند. این سیگنال می تواند به عنوان ورودی FEL مورد استفاده قرار بگیرد [۳۶]. پالسهای لیزر هارمونیک بالا، با حفظ ویژگیهای مثبت خود مانند انسجام، همگرایی، قطبش و رزولوشن زمانی بالا، میتوانند خود را با استفاده از روش برخورد در پلاسما تقویت کنند. علاوهبراین، ویژگی پهنای خط باریک پلاسما میتواند انسجام تشعشعات آن را

افزایش دهد که برای تصویربرداری و تحقیق در مقیاسهای چند نانومتری مناسب است[۵۵'۵۵]. به کمک روش تولید هارمونیک بالا می توان با کاهش مدت زمان پالس های لیزر، به تولید یک باند اشعهایکس نرم رسید[۱۹٬۵۵]. هرچند HHG در ناحیه طیفی اشعهایکس نرم، تفاوتهای قابلتوجهی با تولید هارمونیک بالا در ناحیه فرابنفش دارد؛ اما به رویکردهای جدیدی برای تولید و مشخص كردن پالس هاى آتوثانيه نياز است [٥٥،٧٣]. پالس هاى آتوثانیهای، کاملاً منسجم و نرم اشعهایکس، اکنون ازطریق تولید هارمونیک مرتبه بالا در دسترس هستند. بااین حال، انرژی خروجی برای کاربردهای مختلف، مانند آزمایش های غیرخطی پرتو ایکس نرم در مقياس آتوثانيه، كاشت ليزرهاي الكترون آزاد پرتو ايكس نرم، طیفسنجی های آتوثانیه و تصویربرداری تک شات کافی نیست [۳۶٬۵۵]. در مقایسه با دیگر راههای نشان داده شده برای تولید پالس های آتوثانیه، HHG نسبت به آنها فشردهتر است و از مزایایی مانند هزينه نسبتاً كم، ثبات بالا و همگامسازي ذاتي با ليزر پيشران بهره میبرد[۳۶٬۷۳]. رزولوشن زمانی در حد آتوثانیه میتواند در بسیاری از کاربردها، مهم و قابل توجه باشد. دینامیکهای مختلف فوق سریع، یکی از موضوعات تحقیقاتی جالب و مهم پدیده های غیرخطی ازطریق تفکیک زمانی آتوثانیه است. بهعنوان مثال، در این خصوص، پالس،های اشعهایکس بهدلیل عمق نفوذ بسیار عمیقتر برای بررسی فرایند غیرخطی جذب دو فوتون، میتوانند مفیدتر از پالس های فرابنفش عمل کنند[۳]. کاهش مدت زمان پالس از فمتوثانيه به آتوثانيه، امكان ثبت بلادرنگ حركات الكترونها، اتمها و مولكولها را فراهم كرده است[۵۵]. علاوهبر اين، واگرايي كم و قابليت تولید نور با انسجام فضایی کامل، پراش و تصویربرداری استاتیکی و ديناميكي رابا وضوح دهها نانومتر ممكن ساخته است [۷۴].



شکل ۱: شماتیك نحوه تولید پرتو HH

مروری بر فناوریهای مختلف بکارگیری لیزر در تولید اشعهایکس و کاربرد این چشمهها در پزشکی

اولین نسل هارمونیکهای بالا در سال ۱۹۷۷ با برهمکنش پالس های لیزر CO2 پرتوان با پلاسمای تولیدشده توسط اهداف مواد جامد مشاهده شد[۱۳۷]. تولید هارمونیکهای مرتبه دوم برای تصویربرداری از ساختارهای ساختارهای منظم مانند کلاژن فيبريلار ايدهآل است. درحاليكه ساير پروتئينهاي ساختاري مانند لامينين كلاژن غيرفيبريلار، فيبرونكتين و الاستين با اين روش شفاف هستند و تصویربرداری میسر نیست. درحالیکه این ممکن است یک محدودیت بزرگ بهنظر برسد، کلاژن جزء پروتئینی اولیه در ماتریکس خارج سلولی بسیاری از بافتهای همبند ازجمله تاندون، يوست، قرنيه، عروق خوني و استخوان و همچنين در استروماي داخلي نظير اندامهايي مانند تخمدان، دهانه رحم، ريه، کبد و کلیه است. درواقع، بیشتر کاربردهای میکروسکوپ هارمونیک دوم بر بررسی تغییرات کلاژن در طیف وسیعی از آسیبشناسیهای مربوط به این بافتها و سایر بافتها متمرکز شدهاند[۱۴۶–۱۳۸] از هارمونیکهای نوع سوم در تصویربرداری توزیع ساختاری در سلولها و بافتها مثلاً، غشای سلولی استفاده می شود[۱۴۶].

سان و همکارانش ٰ با ترکیب میکروسکوپهای هارمونیک دوم و سوم، مطالعات متعددی را برای تصویربرداری از پوست در داخل بدن انجام دادهاند. یکی از زمینههای مورد علاقه، تغییرات تصویر در مورفولوژی بهدلیل افزایش سن است، جایی هارمونیک سوم و دوم به ترتیب مورفولوژی سلولی اپیدرم و کلاژن پوستی را تجسم میکنند. کنتراست هارمونیک سوم بهطور خاص تغییرات متمایز در اندازه هسته، اندازه سلول، و تراکم سلولی را در اعماق مختلف ازجمله لايه شاخي، لايه گرانولوزوم، لايه خاردار و لايه پايه ثبت کرد. آنها دریافتند که سلولهای پایه در پوست جوان بیضی شکل و بهشکل لانه زنبوری سازماندهی شدهاند و با گذشت زمان به شکل نامنظمی درمیآیند و درنهایت سازماندهی کلی خود را ازدست مىدهند. علاوەبر اين، مورفولوژى كراتينوسيت پايە معيار امتيازدهى خوبی برای پیری پوست است زیرا اندازه سلولی و هستهای در افراد مسن در مقایسه با افراد جوانتر بزرگتر بود[۱۴۷]. بهعلاوه کاربرد ترکیبی از هارمونیکها برای تجزیه و تحلیل مجازی غیرتهاجمی بيوپسى سرطان پوست موفقيت آميز بود[١۴٨].

دراینجا، آنها توانستند سیتوپلاسم سلولی کراتینوسیتها، ملانوسیتها، گلبولهای قرمز و فیبروبلاستها ازطریق هارمونیک سوم و کلاژن و الیاف الاستین بهترتیب توسط هارمونیک دوم و اتوفلورسانس شناسایی کنند.

این رویکرد چندوجهی تجمع سلولهای ملانوما را در اپیدرم در ملانوم و همچنین گرههای سلولهای تومور محصورشده توسط فیبرهای کلاژن در کارسینوم سلول پایه رنگدانهای (BCC)' را نشان داد[۱۴۹].

هارمونیک سوم همچنین قادر به تصویربرداری از ساختارهای چربی در مغز است. برای مثال، گروت^۲ و همکارانش همزمان از نورونها، ساختارهای ماده سفید و رگهای خونی تصویربرداری کردند که همگی تغییراتی در ضریب شکست نسبت به نواحی مجاور دارند[۵۰]. موارد دیگر استفاده از هارمونیکها بررسی سازمان سلولی در ریز محیط بافتی در تعدادی از اختلالات (بهعنوان مثال، جنین) یا در تصویربرداری سطحی (بهعنوان مثال، پوست) است[۱۵۱].

یکی از تلاشهای عمده در طرحهای جدید منبع اشعهایکس، پراكندگى ليزر - كامپتون است كه پراكندگى معكوس كامپتون / تامسون (ICS) نیز نامیده میشود. در این روش، اشعهایکس با يراكندگي كامپتون نور ليزر توسط يک پرتو الكترون توليد مي شود. هنگامي كه يك فوتون با الكتروني كه انرژي جنبشي آن در مقايسه با انرژی فوتون زیاد است (درحد چند MeV)، برهمکنش میکند، ممکن است از الکترون پراکنده شود و بهاندازه الکترون انرژی بگیرد. مزیت اصلی این منابع این است که میتواند اشعهایکس شبیه تابش سنکروترون تولید کند؛ درحالیکه برای انرژی یک پرتو ایکس معین، به انرژی پرتو الکترون کمتری در مقایسه با سنكروترونها نياز دارد و نياز به شتابدهنده الكترون را تا حد زیادی کاهش میدهد[۷۵]. اگرچه اوج روشنایی اشعهایکس چنین منابعی، کمتر از چیزی است که می توان از منابع روشنایی بالا مانند سنکروترونها یا لیزرهای الکترون آزاد بهدست آورد؛ اما یکی از ویژگیهای مهم این منابع، این است که فوتونهای اشعهایکس را با انرژی قابل تنظیم در محدوده طیفی گستردهای فراهم میکند که

¹ pigmented basal cell carcinoma (BCC)

میتواند بهراحتی تا ۱۰۰ کیلوولت افزایش یابد[۴۳]. این منابع، هزینه کمتر و اندازه نسبتاً کوچکی دارند و بههمیندلیل برای آزمایشگاهها و مراکز درمانی مناسبتر و مقرونبهصرفهتر هستند [۴۱٬۴۲]. این منابع نیمه تکرنگ (چنددرصد پهنای باند) اشعهایکس، بیشترین کاربرد را در تصویربرداریهای پزشکی پیدا کردهاند[۴۲].

تولید اشعهایکس و اشعه گاما براساس تابش سنکروترون از الکترونهای آزاد، اساس بسیاری از علوم مدرن اشعهایکس را تشکیل میدهد[۷۶]؛ اما این روش برای تولید انرژی فوتون مورد نظر، نیاز به انرژی بسیار بالا از پرتوهای الکترونی در مقیاس چند GeV دارد. باتوجه به محدودیت گرادیانهای شتابدهنده در شتابدهنده های معمولی ذرات، رسیدن به انرژی بالای الکترون، بهطور معمول، مستلزم استفاده از ابزارهایی است که بیش از ۱۰۰ متر طول دارند[۲۷٬۴۲]. این منابع اشعهایکس فشرده، کمهزینه و تکرنگ، براساس شتاب میدان بسیار بالا و دستگاههای ضربکننده کوتاه دوره تولید میشوند که هزینه زیاد و تجهیزات با اندازه بزرگی نیاز دارد. هرچند توانستهاند کاربردهای مختلف پیشرفته اشعهایکس اعم از تکنیکهای جدید اشعهایکس درمانی تا بررسی فعال مواد حساس را امکانیذیر کنند[۴۲]. اما منابعی با چنین فشردگی را می توان با یک روش تمام نوری که از یک شتاب دهنده با گرادیان ليزرى براساس ليزر الكترون آزاد معكوس (IFEL) استفاده ميكند و بهدنبال آن نقطه برخورد برای پراکندگی کامپتون معکوس استفاده شود، ایجاد کرد[۴۲]. تحقیقات انجامشده نشان داده که استفاده از شتاب IFEL با فعل و انفعال ICS، قطاري از پالس،هاي اشعهايكس با شدت بسیار بالا را تولید میکند[۴۲٬۷۷]. تحقیقات بسیاری در جهان برای به کارگیری تکنیک پراکندگی معکوس کامپتون بهمنظور تولید اشعهایکس در زمینههای مختلف تحقیقی و کاربردی مانند میراث فرهنگی، تصویربرداری و درمان سرطان انجام شده است [47,4m,VD]

همان طورکه قبلاً اشاره شد، مدتهاست که شتابدهندههای خطی فرکانس رادیویی برای تولید پرتو ایکس با انرژی بالا استفاده میشوند. با ظهور لیزرهای پالس کوتاه (کمتر از ۱ پیکوثانیه) با شدت فوقالعاده بالا (بیشتر از ۱۰۱۸ وات بر سانتی متر مربع)، روش جدیدی برای شتابدادن الکترون به انرژی های بسیار بالا به نام شتابدهنده میدان دنباله لیزری (LWFA) ایجاد شده است[۲۷].

² Groot

٤٠ فصلنامه ليزر در پزشكى / دوره نوزدهم / شماره (٢)

در این تکنیک، موج پلاسما را میتوان تنها با یک پالس ایجاد کرد و توسط قطاری از پالسهای یک لیزر قوی که در یک پلاسما ضعیف منتشر میشود، آن را هدایت کرد[۴۹]. این شتاب دهندههای لیزری، شتاب دهندههای ذرات مبتنی بر پلاسما با گرادیان شتاب بالا هستند که قادر به تولید پرتوهای الکترونی فوق نسبیتی میباشند. در میدانهای متمرکز قوی دنباله لیزری، الکترونهای شتابدار تحت نوسانات بتاترون قرار میگیرند و پالس درخشانی از پرتوهای ایکس را با اندازه منبع در مقیاس میکرومتر ساطع میکنند که برای استفاده در کاربردهای تصویربرداری غیر مخرب کنتراست فاز اشعهایکس و توموگرافی مواد ناهمگن میتواند مناسب باشد. پرتوهای ایکس تولیدی از شتاب دهنده میدان دنباله لیزری میتواند جایگزینی برای منابع سنکروترون معمولی برای تصویربرداری با وضوح بالا از ریزساختارهای پیچیده فراهم کند.

٣- كاربردمنابع اشعه ايكسمبتنى برليزردر فعاليت هاى پزشكى

همان طورکه در مبحث قبل اشاره شد، چشمههای مولد اشعهایکس مبتنی بر لیزر، میتوانند چشمههای بسیار قدرتمند، با شدت بالا و طول موجهای بسیار کوتاه باشند که این ویژگی چشمهها میتواند گام بسیار مؤثری در گسترش و ارتقاء کاربردهای اشعهایکس در حوزههای مختلف پژوهش، صنعت، زیستشناسی و پزشکی باشد. بسیاری از کاربردهای دیگر این نوع چشمهها، همچنان در دست تحقیق و بررسیهای بیشتر میباشد. بهکارگیری نوع چشمه لیزر اشعهایکس در هر یک از این کاربردها، تا حد زیادی به مشخصات آن دستگاه و مشخصات اشعه تولیدی آن چشمه از جمله: ویژگیهای طول موج كوتاه ليزر، شدت نور، واگرايي كم، طول پالس كوتاه و نرخ تکرار بالا بستگی دارد. این چشمههای در کاربردهای مختلف صنعتی، تحقیقاتی و زیستشناسی کاربردهای زیادی خواهد داشت. در این بخش از این مقاله، کاربردهای این دسته از چشمهها در فعالیتهای پزشکی و مزایایی وجود چشمههای اشعهایکس مبتنی بر لیزر در حوزه پزشکی مورد بررسی قرار میگیرد. ازجمله کاربردهای عمده این چشمهها در پزشکی و زیستشناسی که پایه بسیاری از مطالعات و یافته های پزشکی می باشد، می توان به موارد زیر اشاره کرد: ۱- میکروسکوپی اشعهایکس، ۲- هولوگرافی اشعهایکس، ٣-راديوگرافي هاي اشعه ايکس و ۴- يرتو درماني اشعه ايکس.

مروری بر فناوریهای مختلف بکارگیری لیزر در تولید اشعهایکس و کاربرد این چشمهها در پزشکی

۱-۳- میکروسکوپی اشعهایکس

مطالعه سلولهای زیستی و سلولهای اندامكها با استفاده از تصاویر فضایی با کیفیت و در شرایط طبیعی، موضوعی است که بسیاری از دانشمندان به آن علاقه دارند؛ به کمک اشعهایکس مبتنی بر لیزر می توان به بررسی بسیاری از خصوصیات سلول ها و اجزای سلولی پرداخت. بهعنوان مثال، یافتن و بررسی محلهایی از سیتوپلاسم که آنزیمهای حل شدنی در آن قرار دارند یا بررسی نوع اتصال آنها به ساختار سلول یا آزادبودن آنها را می توان به کمک ویژگیهای برجسته میکروسکویی اشعهایکس مبتنی بر لیزر انجام داد[٢١]. بررسی ساختارهای تجمعی پروتئینی، درون سلولهای زنده و چگونگی سازماندهی ساختار غشای لیپیدی توسط اسکلت سلولی، موضوعاتی هستند که به لطف وجود و بهکارگیری منابع اشعهایکس مبتنی بر لیزر امکانپذیر شدهاند[۷۸]. برای رسیدن به این اهداف، قدرت تفکیك زمانی، حداقل باید کمتر از مقیاس زمانی میلی ثانیه باشد؛ تنها در این شرایط، تصویر برداری از ساختار سلول و بازآرایی اسکلت سلولی در هنگام تقسیم سلولی، ممکن خواهد بود[٧٩]. مشكلات تجربي همانند نوسانات و تغييرات مكاني، توسط تابش ليزر اشعهايكس ازبين خواهند رفت. اگر همدوسي به ليزر اشعه ايكس اضافه شود، تصويربرداري سهبعدي از ساختار اسکلت سلولی ممکن خواهد شد. در شکل ۲ نحوه عملكرد يك دستگاه ماكروسكويي ليزر اشعه ايكس نشان داده شده است. در تحقیقات میکروسکوپی نوری بر روی موجودات زنده، بهوضوحی به میزان ۰ ۵۰ آنگستروم رسیدهاند که با استفاده از یك لیزر توليدكنندة پلاسماي ساطع كننده اشعهايكس، ممكن شده است[١٢]. بااین حال با استفاده از میکروسکوپ الکترونی می توان به بهبودی • • ١ برابر دست يافت؛ اما با استفاده از اين ميكر وسكوب، نمى توان سلولهای خیس یا زنده را مطالعه کرد. زیرا الکترونها (برخلاف پرتوهای ایکس) نمی توانند به ضخامت سلولهای زنده نفوذ کنند و سلول زنده باید در فضای آزاد باقی بماند. معمولاً ضخامت سلولهاي زنده در محدوده يك الي ده ميكرومتر مي باشد [۳۹].



شکل ۲ : ساختار عملکرد یک نوع دستگاه ماکروسکوپی برای تصویربرداری سلول زنده

با استفاده از اشعه ایکس می توان قدرت تفکیك را در تحقیقات افزایش داده و به حدود ۰/۰۱ میکرومتر (۱۰۰ آنگستروم) دست یافت[۸۰]. این قدرت تفکیك برای دستیابی به تصاویر ویروس ها، DNA و RNA کافی خواهد بود. میکروسکوپی پرتوهای ایکس، می توانند شکاف موجود میان روش های نوری و الکترونی را پوشش دهند و روش های کلاسیکی را تکمیل کنند. در میکروسکوپی بر خورد با پرتوهای ایکس، نمونه توسط پرتو ایکس مبتنی بر لیزر مورد تابش قرار می گیرد. در این شرایط، هیچ گونه ابزار نوری واسطه میان آنها قرار نخواهد داشت و به ابزاری برای همدوسی نیاز نیست [۱۰].

چالشهای بزرگی در میکروسکوپی با استفاده از پرتوهای ایکس وجود دارد که میتوان به موارد زیر اشاره کرد: منبع اشعهایکس مورد استفاده باید دارای شدت کافی باشد و برای داشتن یک تصویر با کیفیت به ابزارهای نوری خاصی نیاز است. علاوهبر آن، باید سیستم اندازهگیری و آشکارسازی مناسبی برای این منظور وجود داشته باشد و به عبارتی، اندرکنش میان پرتوهای ایکس و بازتابش از ماده با دقت اندازه گیری شود. آسیب ناشی از تابش ها، یکی از مهمترین مسائل در میکروسکوپی و تصویربرداری کیفیت بالا با استفاده از اشعهایکس است. با استفاده از این روش و حتی با قدرت تفکیك متوسط نیز می توان سلول های زنده را مشاهده كرد. با این حال، اگر منبع اشعه ایکس مبتنی بر لیزر وجود داشته باشد، به احتمال زیاد، نمونة زنده در قدرت تفکیك بالا (۱۰۰ آنگستروم)، دوز مرگ از پرتوهای ایکس را دریافت خواهد کرد. بااینحال، ساختارهای مناسب سلولی بدون تغییر باقی خواهند ماند[۸۱]. بنابراین با استفاده از میکروسکوپی با اشعهایکس مبتنی بر لیزر می توان اطلاعاتی در مورد دوز آستانه کسب کرد. با وجود چشمههای

اشعهایکس مبتنی بر لیزر، پرتوهای ایکس با شدت و کانونیسازی مناسبی در دسترس هستند که فرصتهای فوقالعادهای را در حوزه میکروسکوپی فراهم میکنند[۱٬۸۲].

از بین چشمههای ایکس مبتنی بر لیزر، چشمههای ایکس نرم که طول موجی بین ۴/۴ نانومتر تا ۲/۳ نانومتر دارند، برای مطالعات میکروسکوپی نمونههای زنده بسیار مناسب عمل میکنند؛ زیرا اشعهایکس با این طول موج نسبت به آب شفاف است[۲۴]. نمونه تصویر حاصل از میکروسکوپی اشعه ایکس از یك سلول زنده با ابعاد حدود ۱۸ نانومتر در شکل ۳ نشان داده شده است. منابع LPP میتوانند این رنج از طول موج را با شدت بالا و دوره کوتاه تولید کنند [۵۸]. چشمههای X=FEL نیز میتوانند بهمنظور میکروسکوپی با این رنج طول موج مورد استفاده قرار بگیرند[۳۴].



شکل ۳: نمونه تصویر حاصل از میکروسکوپی اشعه ایکس از یك سلول زنده با ابعاد حدود ۱۸ نانومتر [۲٤]

۲-۳- هولوگرافی اشعهایکس

هولوگرافی اشعهایکس میتواند برای تصویربرداری از بخشهای داخلی بدن و نمونههای زیستی با وضوح بسیار بالا بدون نیاز به آمادهسازی نمونه، مورد استفاده قرار گیرد[۲۶]. هولوگرافی، ثبت یک تصویر توسط فرآیندهای اپتیکی همانند پراش نور و تداخل نور است و عمدتاً در اثر استفاده از لیزر به وجود میآید و طرحهای مختلفی دارد[۸۳]. درواقع، یک هولوگرام اشعهایکس میتواند تصاویر سهبعدی با تفکیک زمانی بالا از یک سلول زنده ارائه دهد.

٤٢ | فصلنامه ليزر در پزشكى / دوره نوزدهم / شماره (٢)

امروزه مطالعه همهجانبه برای بررسی مشکلات و امکانات خاص بيوميكروهولوگرافي با ليزرهاي اشعهايكس انجام شده است[۲۶]. هولوگرامهای اشعهایکس گرفتهشده تا به امروز، اساساً از کمبود روشنایی کافی و انسجام تصویر رنج میبرند که ناشی از تعداد کم فوتونها در هر حالت فضایی است. برای رفع این مشکل، باید زمان در معرض قرارگرفتن را بسیار طولانی کرد[۳۴]. هولوگرام اشعهایکس با استفاده از یک لیزر اشعهایکس و یک آینه اشعهایکس با كيفيت ليزر تقريباً معمولي ساخته مي شود[٨۴]. روشنايي بالا و طول انسجام زیاد لیزرهای اشعهایکس، پتانسیل لازم را برای ثبت تصاویر هولوگرافی سهبعدی با وضوح بالا در شرایط آزمایشگاهی از ریزساختارهای بیولوژیکی متفاوت فراهم کرده است[۸۴]. از زمان اولین نمایش لیزرهای اشعهایکس، هولوگرافی اشعهایکس و تداخلسنجی به شدت مورد مطالعه قرار گرفته است. آزمایش هولوگرافی اشعهایکس نرم برای اولین بار توسط تربس و همکاران در سال ۱۹۸۷[۸۴] و با استفاده از لیزر اشعهایکس سلنیوم نئون در طول موج ۲۰ نانومتر انجام شد. آزمایش مشابهی نیز توسط دیدو و همکاران در سال ۱۹۹۵ در دانشگاه اوزاکا انجام شد[۸۵]. آنها آزمایشهای هولوگرافی خطی لیزری اشعهایکس را با استفاده از لیزر ژرمانیوم نئون با شدت بالا در طول موج ۱۹/۶ نانومتر انجام دادند. این فرآیند، یک تصویربرداری دو مرحلهای است. در مرحله اول، هولوگرام بهعنوان یک برهمنهی از تابش پراکنده از جسم و یک موج منسجم اضافي به نام موج مرجع ثبت مي شود. به دليل تداخل موج جسم با موج مرجع بدون اغتشاش در موقعیت آشکارساز، اطلاعات مربوط به تغییرات فاز در موج جسم بهعنوان تغییرات شدت در هولوگرام كدگذارى مىشود. درواقع، بدون موج مرجع، اطلاعات این فاز در فرآیند تشخیص ازبین میرفت[۸۵]. مرحله دوم تصویربرداری با بازسازی هولوگرام انجام میشود که درنتیجه، تصویری در فضای واقعی از جسم ایجاد می شود. بازسازی به صورت نوری یا عددی انجام میشود. برای بازسازی نوری، هولوگرام باید روی یک محیط مناسب ثبت شود (فیلم عکاسی) که شدت نور را به تغییرات موضعی ضریب شکست محیط تبدیل کند. سپس هولوگرام روی صفحه ضبط، فقط توسط موج مرجع روشن می شود و تصویر جسم را تولید میکند. علاوهبر این، تصویر دوم، به اصطلاح تصویر دوقلو، ایجاد میشود که یک کپی دقیق اما پیچیده از تصویر اول است. تصویر دوقلو بهایندلیل به وجود می آید که

مروری بر فناوریهای مختلف بکارگیری لیزر در تولید اشعهایکس و کاربرد این چشمهها در پزشکی

رمزگذاری فازها در شدت هولوگرام، فقط تا یک مدول از π است. بهعبارتدیگر، هم تصویر واقعی و هم تصویر دوقلو، الگوی شدت پراش یکسانی دارند[۸۶]. بعد از جمعآوری داده و با استفاده از منحنیهای کالیبراسیون[۸۷]، فرآیند بازسازی شامل یک الگوریتم بازیابی فاز تکراری با تبدیل متوالی فرنل مانند صفر صورت میگیرد. در این نوع بازسازیهای تصاویر، لبههای تیز، میتوانند وضوحی بهتر از ۱ میکرومتر داشته باشند[۸۷]. ساختار یک دستگاه هولوگرافی اشعهایکس در شکل ۴ نشان داده شدهاست.





بهطوركلي، بهدليل برهمكنش ضعيف پرتوهاي ايكس با ماده و متکیبودن این روش به تداخل پرتوهای اشعهایکس، هولوگرافی اشعهایکس بستگی زیادی به منبع اشعهایکس مورد استفاده دارد. توسعه هولوگرافی اشعهایکس بهویژه با ظهور منابع تابش سنکروترون نسل سوم که برای اولین بار قادر به ارائه مقدار قابل توجهی از شار اشعهایکس منسجم بودند، آغاز شد[۸۸]. ینحال، امروزه تمرکز تجربي براي يافتن تصحيح انحراف لنز به جنبههاي ديگر تغيير كرده است. اولاً، بازسازی تابع موج کامل شامل امکان کنتراست فاز است که اغلب قویتر از کنتراست جذبی در محدوده اشعهایکس است. ثانیاً، اجتناب از هرگونه عنصر نوری بین نمونه و آشکارساز به منظور افزایش کارایی فرآیند تصویربرداری که آسیب تابشی نمونه را کاهش میدهد و ثالثاً کاهش تعداد و پیچیدگی عناصر نوری در مجاورت نمونه برای تحقق محیطهای مختلف نمونه در فضای آزاد اطراف نمونه[۸۶]. با پیشرفتهای صورتگرفته در حوزه تولید اشعهایکس برای کاربردهای زیستشناسی، فناوری حاضر به وضوح ۴۰۰ آنگستروم ارتقا یافته است[۸۹]. این امر، اهمیت و برتری استفاده از یك پرتو ایكس مبتنی بر لیزر با مدت زمان عملكرد نانوثانیه را در زمینه مطالعه سلولهای زنده به وضوح نشان میدهد. برای درک بهتر اساس زیست مولکولی در طبیعت زندگی، ارزیابی ماکرومولکولها در بافتهای زنده بهصورت جداگانه (که امر بسیار میشود. در برگشت الکترونها به ترازهای انرژی پایینتر، این تفاوت انرژی در قالب فوتونهای ایکس مشخصه گسیل میشود. بنابراین، تابش اشعهایکس ساطع شده، دارای طیفی پیوسته با چند پیک انرژی از تابش مشخصه است که انرژی آن به عدد اتمی آند بستگی دارد. همانطورکه توضیح داده شد، با پیشرفتهای اخیر در فناوري ليزر، پالس هاي ليزري با قدرت فوق العاده كوتاه در محدوده تراوات و با نرخ تکرار تا ۱۰ هرتز را می توان با هزینه های معقول با سیستمهای لیزر تولید کرد. در این روش، میتوان منابع تولید اشعهایکس با اندازه نقطه کانونی بسیار کوچکتر نسبت به روش معمولی بمباران الکترونی آند در تیوبهای اشعهایکس در اختیار داشت. شماتیك رادیوگرافی با لیزر اشعه ایكس با استفاده از یك دوربین سوراخ سوزنی در شکل ۵ نمایش داده شده است. اندازه نقطه کانونی و بزرگنمایی هندسی، عدموضوح هندسی را در رادیوگرافی تعیین میکند و از این نظر، داشتن نقطه کانونی هرچه کوچکتر، مزیت بزرگی در رادیوگرافی پزشکی، مخصوصاً در تصويربرداري ماموگرافي ميباشد كه توسط منابع اشعهايكس مبتني بر ليزر قابل وصول است. كوچكترين اندازه اسمى نقطه كانونى موجود در تیوبهای اشعهایکس معمولی، حدود ۰/۱ میلیمتر است. بااينحال، اندازه واقعى ممكن است بهطور قابلتوجهي متفاوت باشد. همچنین ممکن است توزیع شدت در جهات مختلف ميدان متفاوت باشد[٩۵].



شکل ٥: شماتیك رادیوگرافی با لیزر اشعه ایکس با استفاده از یك دوربین سوراخ سوزنی

امکانسنجی منبع اشعهایکس مبتنی بر لیزر برای رادیولوژی تشخیصی، اولین بار توسط هرلین و همکارانش بررسی شد[۷۹]. تولید اولین تکنیکهای تولید اشعهایکس مبتنی بر لیزر معمولاً به تولید اشعهایکس نرم ختم می شد که برای کاربردهای تصویربرداری پزشکی محدودیت ایجاد می کردند و بیشتر برای میکروسکوپی و دشواری است)، بسیار اهمیت دارد[۹۰]. علاومبر این، اتمهای درگیر، دارای ضریب شکست بسیار کوچکی در طول موجهای اشعهایکس هستند. ازاینرو، در ارزیابیهای صورتگرفته با منابع اشعهایکس معمولی، کنتراست ضعیفی مشاهده میشود. با یک اشعهایکس مبتنی بر لیزر همدوس، جبهه موج از هر پراکندگی در اتم تأثیر می پذیرد؛ به طوری که تغییرات جبهه موج پراکنده ناشی از تغییرات اندك در ضریب شکست را میتوان با استفاده از یک میکروسکوپ کنتراست فاز مشاهده کرد[۹۱]. هولوگرامهای اشعهایکس، امکان تصویرسازی سه بعدی از این اتمها را نیز فراهم می سازد[۹۲]. منابع اشعهایکس الکترون آزاد (XI-FEL) میتوانند بهمنظورهای هولوگرافی اشعهایکس از ساختارهای نانوسایز مانند سلولهای زنده گزینه مناسبی باشند[۲۲].

تصویربرداری هولوگرافی در تشخیص شرایط غیرطبیعی آناتومی که ممکن است بهخاطر اختلالات مادرزادی و یا بیماری بهوجود آمده باشد، نیز بسیار کاربردی است. بهعنوان مثال، موقعیتیابی، تخمین شکل، اندازه و تحلیل تومورها باتوجه به ساختارهای معمولی ازجمله این کاربردهاست. نحوه تصویربرداری هولوگرافی برای ثبت تصاویر سهبعدی از اجسام نامنسجم به اواخر دهه ۱۹۶۰ میلادی برمیگردد[۹۳]. استراکرام هولوگرافی از یك ورق مالتیپلکس شده با مقدار شفافیتهای مختلف تشکیل می شود. در گذشته، این تکنیك نیازمند نمونهبرداری از حجم قابل توجهی از بدن بیمار بود که بعدها با دخالت تکنیكهای توموگرافی، این میزان زامهرمهای ستون فقرات استفاده شده است[۹۴]. این تکنیك، نیازمند انرژی بالای فوتون در محدوده گاما می باشد. بنابراین باید از منابع لیزر اشعه گاما که دارای نفوذ بالا می باشند، در این تکنیک

۳-۳- رادیوگرافیهای اشعهایکس

اخیراً استفاده از چشمههای اشعهایکس مبتنی بر لیزر با طول موج بالا در هر دو محیط کلینیکی و آکادمیك بهطور چشمگیری رو به افزایش است. در روشهای معمول تولید پرتوهای ایکس، برخورد جریان سریع الکترونها بهطور ناگهانی در آند، سبب رخدادن پدیده ترمزی و تولید پرتوهای ایکس پیوسته می باشد که دارای طیف انرژی پیوستهای هستند. نوع دیگر برخورد الکترونها با آند، باعث برانگیختهشدن الکترونهای آند و رفتن به ترازهای انرژی بالاتر

٤٤ | فصلنامه لیزر در پزشکی / دوره نوزدهم / شماره (۲)

هولوگرافی اشعه ایکس مناسب بودند؛ اما با ارتقاء تکنیکهای تولید اشعه ایکس مبتنی بر لیزر و تولید بیم های سخت تر با انرژی بالاتر، پنجره جدیدی برای به کارگیری این منابع در تصویر برداری های پزشکی مانند آنژیوگرافی به منابع اشعه ایکس با شدت بالا، تکانرژی بودن، واگرایی کم، همدوسی بالا و زمان مواجهه کوتاه (بین ۱/۰ تا چند میلی ثانیه) نیاز دارند [۹۶]. چشمه های اشعه ایکس و اشعه گاما مبتنی بر لیزر، این ویژگی ها را دارد. همچنین در کاربردهایی همچون سی تی اسکن، نیاز به افزایش دقت و حساسیت تصویر وجود دارد. مولدهای پراکندگی کامپتون معکوس می توانند گزینه مناسبی برای کاربردهای تصویر برداری پزشکی باشند.

۱-۳-۳- سیتیاسکن

توموگرافی کامپیوتری (سی تی اسکن) یکی از مهم ترین تکنیکهای تصویر برداری در تشخیص بالینی است. از زمان توسعه آن در سال ۱۹۷۳ توسط هانسفیلد[۹۷]، پیشرفتهای فنی زیادی تاکنون در آین فناوری ایجاد شده است که افزایش روزافزون کار بردهای بالینی آن را به همراه دارد. اگرچه رادیوگرافی معمولی، قدیمی ترین و رایج ترین کار برد اشعه ایکس می باشد، این رادیوگراف ها می توانند میکروساختارهایی را نشان دهند که در تشخیص های پزشکی بسیار بااهمیت هستند. در عوض، سی تی اسکن ها با ثبت تصویر در زوایای مختلف، یک نمایش سه بعدی از نمونه فراهم می کنند. نحوه اسکن نمونه در زوایای مختلف در یك دستگاه سی تی اسکن به منظور تصویر سازی سه بعدی در شکل ۷ نشان داده شده است.



شکل ٦: نحوه اسکن در زوایای مختلف جسم در یك دستگاه سیتیاسکن جهت تصویر سازی سه بعدی

مروری بر فناوریهای مختلف بکارگیری لیزر در تولید اشعهایکس و کاربرد این چشمهها در پزشکی

یك نسخه دقیق دیگر از سیتی، میكروسیتیها هستند كه می توانند دقتی در حدود ۱۰۰ میکرومتر داشته باشند [۹۸]. اشعهایکس مبتنی بر لیزر سرعت بالا، گزینه مناسبی برای کاربرد در میکروسی تی ها هستند. استفاده از این منابع، قابلیت افزایش دقت ابعادی و زمانی تصویر را دارد؛ درحالیکه دوز تابشی بیمار را نیز کاهش میدهد. این سیستمها عملکرد رادیوگرافی را از نظر سرعت، دوز تابشي، دقت ابعادي و زماني و کنتراست بهبود ميبخشد[۹۹]. درواقع در تصویرسازی توموگرافی سی تی اسکن معمول، کنتراست تصوير از تغييرات در جذب مواد مختلف ناشي مي شود [۹۸]. درنتیجه، میزان جذب، به ترکیب عنصری و چگالی مواد بستگی دارد که منجربه تضاد قوی بین ساختارهای استخوان و بافت میشود. ترکیب عنصری بافتهای نرم، تقریباً مشابه است و کنتراست ناشی از تضعیف، ضعیف است. باتوجه به تنوع کم عناصر پایه بدن انسان، تکنیك کنتراست فاز می تواند اطلاعات بیشتری از سلول های زنده و جزئیات بافت ها فراهم کند و بر مشکلات رایج ناشی از تضعیف پرتو در تکنیكهای تصویربرداری استاندارد، غلبه كند[۱۰۰]. با استفاده از منابع اشعهايكس مبتنى بر ليزر، مي توان از تکنیكهای تصویربرداری کنتراست فاز و تصویربرداری با طیف انرژی دوگانه در رادیوگرافیها و سیتیهای پزشکی استفاده کرد. استفاده از تکنیك رادیوگرافی کنتراست فاز، می تواند کناره های پراشی ناشي از نوسان ناگهاني در تغيير فاز را آشكار كرده و به اين ترتيب، جزئیات بسیار بیشتری از ساختار بافت و محدوده آسیب بافتی را مشخص کند. بااستفادهاز تصویرسازی توموگرافی، می توان محدوده مشخصی از تومور را به نمایش درآورد. لذا این تکنیك، میتواند در كاربردهاي تشخيص سرطانها بهويژه تشخيص سرطان پستان بسيار پراهمیت باشد که در آن، تشکیل بافت فیبروزی با استفاده از تضعيف اشعهايكس به سختي قابل انجام است[٩۶]. تكنيك مؤثر دیگر در بازسازی تصاویر رادیوگرافی، تصویربرداری اشعهایکس تفاضلی می باشد [۱۰۱]. در این تکنیک، ساختارها یا اندامهای بافت با استفاده از یک ماده کنتراست که تضعیف بین ساختار متضاد و بافت اطراف را تغییر میدهد، تجسم می شوند. در تصویربرداری با تفريق لبه K (KES)، كه اولين بار توسط جاكوبسين در سال ۱۹۵۳ ارائه شد[۱۰۲]، دو تصویر اشعهایکس در انرژیهای

¹ K Edge Subtraction

بیم در تصویر نیز رخ ندهد[۱۰۶]. چشمههای اشعهایکس مبتنیبر لیزر بر پایه تکنیک پراکندگی معکوس کامپتون، میتوانند ایده استفاده از تکنیکهای تصویربرداری کنتراست فاز و تفریق لبه K را در فعالیتهای کلینیکی به واقعیت تبدیل کنند.

۲-۳-۳- ماموگرافی

یکی از پرکاربردترین موارد استفاده از اشعهایکس مبتنی بر لیـزر در پزشکی، تشخیص سرطان پستان میباشد. در تصویربرداریهای معمول ماموگرافی'، برخی از کمبودهای ذاتی این تیوبهای اشعهایکس، محدودیتهای جدی برای این نوع تصویربرداری و تشخیص بیماری های پستان ایجاد میکند. یکی از مهمترین این محدودیتها، اندازه نقطه کانونی میباشد. در ماموگرافی، رزولوشن مکانی بسیار پراهمیت است و بهطور ویژه، بهاندازه نقطهای چشمه اشعهایکس وابسته است. مشکل اتلاف گرما در تیوبهای اشعهایکس، یکی از محدودیتهای این منابع در ایجاد اندازههای نقطه کانونی کوچک است[۱۰۷]. بزرگ شدن نقطه کانونی روی آند در تیوبهای اشعهایکس میتواند تحمل گرمایی ایـن چشـمهها را افزایش دهد و شار اشعهایکس بالاتری تولید کند؛ اما اندازه نقطه کانونی نیز افزایش یافته و رزولوشن را به شدت کاهش می دهد. اندازه نقطه کانونی نسبتاً بزرگ، استفاده از تکنیک بزرگنمایی در ماموگرافی را نیز با مشکل جدی روبرو میکند. همچنین، توانایی تشخیص کلسیفیکاسیون های کوچک و ویژگی های ساختاری توده های غیر طبیعی بافت نرم را که هر دو در تشخیص سرطان یستان بسیار مهم هستند، محدود مي كند[١٠٧]. بنابراين، بديهي است كه بايد از یک نقطه کانونی تا حـد امکـان کوچـک اسـتفاده کـرد. یـک منبـع اشعهایکس، با تابش فوتون با لیزر برای ماموگرافی ممکن است بتواند بر این محدودیتها غلبه کند. اندازه نقطه کانونی از مرتبه دهها میکرومتر را میتوان توسط منبع پلاسمای تولید شده توسط لیزر (LPP[†]) ایجاد کرد. LPP بر اثر برخورد یک پرتو فوتون مرئی یا مادون قرمز با سطوح جامدات ایجاد می شود. در حال حاضر، ليزرهاي مدرن با توان بالا (بيش از ۱۰۱۹ وات بر سانتي متر مربع) را مي توان براي تابش به منطقه هدفي به قطر ۵ ميكرومتر بهكار گرفت. این توان در مقایسه با چگالی توان ارائه شده توسط تیوب های

ميانگين متفاوت، كمي زير و كمي بالاتر از لبه K جذب فوتوالكتريك ماده کنتراست، گرفته شد[۱۰۰]. با تفریق دو تصویر ایجادشده، یک تصویر تولید می شود که فقط ساختارهای با کنتراست را نشان میدهد؛ درحالیکه سایر ساختارهای آناتومی یا استخوانها ازبین می روند؛ زیرا تضعیف آنها اساساً در هر دو تصویر ثابت میماند. این قابلیت میتواند در مواردی بسیار پراهمیت و قابل توجه باشد که در آن، ضعیفشدن بافت توسط یک ماده کنتراست افزایش یافته است که قبل از آن، از ساختارهای دیگر قابل تشخیص نبوده است. معمولاً، این موضوع در مورد ماده حاجب مبتنیبر ید و کلسیم در کلسیفیکاسیون یا سنگ کلیه مورد توجه است[۱۰۰]. اگرچه تاکنون تصویربرداری تفریق لبه K، با چشمههایی چند انرژی و با استفاده از آرایش فیلترهای راس (Ross) [۱۰۳] یا آشکارساز شمارش فوتون چند سطری[۱۰۴]، در مقیاس آزمایشگاهی انجام شده است؛ اما این روش ها و این چشمه ها معایبی دارند. از جمله جذب مقدار زیادی از شار اشعهایکس در جفت فیلترها که منجربه طولانی شدن زمان تصویربرداری می شود. همچنین توسعه آشكارسازهاي طيفسنجي پيكسلي دوبعدي، امكان تصويربرداري KES را فراهم میکند. بااین حال، در برخی از این کاربردها، نمونه با طیف پرتوی بسیار گستردهتر از آنچه برای سطح انرژی های انتخاب شده لازم است، تابش میشود که همین امر، سبب ایجاد دوز تابش غیرضروری میشود[۱۰۰]. در گذشته، تصویربرداری KES معمولاً در سنكروترونها انجام مىشد. مزيت سنكروترونها نسبت به تیوب های اشعه ایکس که دارای طیفی از اشعه هستند، تک انرژی بودن و شار بالای آن میباشد[۱۰۵]. چشمههای اشعهایکس مبتنیبر لیزر، علاوهبر مزایایی مانند شار بالا و تکانرژیبودن، دارای سایزهای فشرده و کوچک نیز هستند. استفاده از منابع سنکروترونی در محیطهای بالینی، بسیار مشکلبوده و تعمیر و نگهداری آنها نیز بسیار گران است. از طرفی با توجه به معماری مورد استفاده در این منابع، آنها برای استفاده در تصویربرداری از نمونههای کوچک و تصویربرداری های میکروسی تی مناسب نمی باشند[۱۰۰]؛ اما منابع ایکس مبتنیبر لیزر می توانند برای تصویربرداری از نمونههای بزرگ و کوچک نیز مورد استفاده قرار بگیرند و بکارگیری آنها را در کاربردهای سیتیاسکن پزشکی سادهتر و امکانپذیرتر میکند. تکانرژی بودن این چشمهها باعث میشود که کیفیت تصویر و قدرت تفکیک بهبود پیدا کند و آرتیفکتهای ناشی از سختشدگی

¹ Mammography

² Laser Produced Plasma

اشعهایکس که از برخورد سنتی الکترون با هدف، اشعهایکس تولید میکردند و معمولاً توان تولیدی آنها از ۱۰۹ وات بر سانتیمترمربع تجاوز نمیکرد، بسیار قابل توجه است[۱۰۷].

درواقع برای ماموگرافی از پالس لیزر با ۱۰۱۷ تا ۱۰۱۹ وات بر سانتیمترمربع حاصل از تارگتهایی مانند نقره و منیزیم استفاده مىكنند. تشعشع حاصل، باريكه بسيار كوچكى بەوجود مىآورد كە می تواند تصاویر ماموگرافی را نسبت به تیوب های اشعه ایکس قديمي ازنظر وضوح و دقت بهبود بخشد. مهمترين برتري اين تکنیك، وجود متمركز باریكه لیزر با پخش یكنواخت در میدان دید میباشد[۱۰۷٬۱۰۸]. از منابع اشعهایکس قابل تنظیم با باریکههای کوچك در ماموگرافی اشعهایکس تك انرژی، برای بهدست آوردن تصاویر سهبعدی یا CT نیز استفاده می شود. از ویژگیهای این منبع جديد اشعهايكس، مدت زمان بسيار كوتاه پالس پرتو ايكس (معمولاً در حدود ۱۲- ۱۰ثانیه) است که توسط ساختار زمانی پالس لیزر تعیین میشود. ویژگی دیگر آن نیز، قطر نقطه کانونی بسيار كوچك است كه توسط قطر پرتو ليزر روى هدف مشخص مىشود[١٠٧]. باتوجه به شدت بالاي پالس ليزر، تصاوير پستان با استفاده از پالسهای ۸ پیکوثانیهای اشعهایکس نمایان میشوند. این طول پالس کوتاه و درنتیجه دوز اشعهایکس پایین منتشرشده، امکان نمایش بافتهای موردنظر را بدون ایجاد آسیبهای قابل توجه فراهم میسازد[۱۰۹]. اولین بار هرلین و همکارانش در سال ۱۹۹۳[۷۹] توانستند امکان استفاده از منابع اشعهایکس مبتنیبر لیزر را برای تصویربرداری ماموگرافی با تابش یک لیزر تراوات به یک هدف جامد تانتالیوم نشان دهند. بعد از آن در سال ۱۹۹۷، کرول و همکارانش[۱۰۷] نیز استفاده از یک منبع اشعهایکس LPP را در تصویربرداری ماموگرافی مورد بررسی و تحلیل قرار دادند. منابع اشعهایکس پلاسمای تولید شده با لیزر LPP منبع اشعهایکس مناسبی برای کاربرد احتمالی در ماموگرافی با تمرکز یک پرتو لیزر بر روى يک هدف موليبدني ميباشند[۱۱۰].

در منبع LPP، اشعهایکس از برهمکنش یک پرتو لیزر پرقدرت با یک هدف جامد تولید می شود. در شکل ۷ نحوه عملکرد یك دستگاه LPP نمایش داده شده است. این روش از جهات مختلفی با استفاده از یک تیوب اشعهایکس سنتی متفاوت است. در تیوبهای با آند دوار، بار حرارتی باید محدود شود؛ زیرا آند دوباره مورد استفاده قرار می گیرد. بنابراین، دمای آند باید زیر دمای ذوب آن

مروری بر فناوریهای مختلف بکارگیری لیزر در تولید اشعهایکس و کاربرد این چشمهها در پزشکی

نگه داشته شود[۱۰۷]. اما در LPP، از ماده هدف جدید استفاده میشود. در هر شات، سطح هدف که محل تمرکز پرتو لیزر است، از بین میرود و متعاقباً یونیزه میشود. تعدادی از تکنیکها معمولاً برای ارائه یک سطح هدف جدید در هر شلیک استفاده می شود. هدف می تواند یک دیسک چرخان، یک صفحه شطرنجی، یک هدف «نوار» یا یک هدف «خود ترمیم شونده» به شکل فلز مایع باشد[۱۰۷]. در سه مورد قبلی، هدف بین هر شلیک یک قدم جابجا می شود تا در هر شلیک، سطح جدیدی نمایان شود. اندازه گام با اندازه دهانه ايجاد شده توسط برهمكنش ليزر و هدف تعيين مي شود [۱۰۷]. برای کار با سرعت تکرار بالا، یک سیستم موقعیتیابی هدف به صورت کامپیوتری با استفاده از لیزر تراز در یک حلقه بازخورد نورى بهمنظور بهحداقل رساندن اندازه نقطه كانوني مؤثر ضروري است[١٠٧]. منابع LPP ميتوانند اندازه نقطه كانوني بسيار کوچک کمتر از میلیمتر، توزیع روشنایی گاوسی و مدت زمان پالس بسیار کوتاه در حد زیر ثانیه تولید کنند. دردسترس بودن چنین نقطه کانونی کوچکی، نه تنها وضوح ماموگرافی را بهطور قابل توجهي بهبود ميبخشد؛ بلكه ميتواند امكان انجام ماموگرافي با بزرگنمایی بالا را نیز فراهم کند و اثر پرتوهای پراکنده بر تصویر را نیز به حداقل برساند[١٠٧]. عدم نياز به گريد و ايجاد فاصله بين بيمار و تصویر، موجب کاهش هزینهها و اثرات مخرب گرید بر تصویر میشود. ازطرفی، استفاده از تکنیک بزرگنمایی در یک نقطه کانونی كوچك، ميتواند قدرت تفكيك مكاني را بهبود بخشد.



شکل ۷: شماتیك پلاسمای تولیدشده با استفاده از لیزر (LPP)

واضح است که در یک سیستم ماموگرافی ایدهآل، کیفیت پرتو باید متناسب با پارامترهای یک بیمار خاص باشد. یکی از پارامترهای مفیدی که باید بهینه شود، نسبت سیگنال به نویز در واحد دوز جذبشده در مقابل انرژی متوسط و پهنای باند پرتوهای

ایکس است[۱۰۷]. مقدار انرژی که بهازای آن، نسبت سیگنال به نویز به حداکثر میرسد، به شدت به ضخامت بافت فشرده پستان و ترکیبات بافت آن بستگی دارد. انرژی های پرتو ایکس در محدوده ۱۵-۱۵ کیلوالکترونولت و ۲۱/۵-۲۵ کیلوالکترونولت بهترتیب تقریبا برای پستان هایی با ضخامت ۲/۵ و ۸ سانتیمتر مناسب است[۱۱۱]. می توان نشان داد که اگر از پرتوهای چندرنگی (چندانرژی) با توزیع انرژی فوتون مشخص استفاده شود، مانند آنچه که توسط یک تیوب اشعه ایکس مولیبدنی استاندارد تولید می شود، شار فوتون در باند بهینه برای یک پستان مشخص است [۱۰۷]. برای یک منبع اشعهایکس مبتنی بر لیزر، بهینهسازی کیفیت پرتو را می توان با استفاده از یک کریستال تکرنگ خمیده، درخشندگی بالا، در پيكربندى دايره رولند با خروجي ثابت به بهترين نحو انجام داد[١١٢]. انعکاس براگ از ساختارهای تناوبی فضایی، مانند کریستالها، برای فيلتركردن يك باند باريك حدود ٠٢/٠١ كيلوالكترونولت از اشعهایکس، میتواند یک پرتو مخروطی ایجاد کند که از یک نقطه كانوني مجازى ثابت بهصورت فضايي منتشر ميشود[١٠٧]. با اين تکنیکها، انرژی متوسط پرتو را میتوان دقیقاً بر روی یک بیمار خاص تنظیم کرد. بنابراین، منجربه کمترین نوردهی ممکن برای بالاترین کنتراست ممکن برای یک ضخامت و ترکیب خاص پستان میشود[۱۰۷'۱۱۳] . افزایش نسبت سیگنال به نویز که با یک پرتو باريک طيفي بهدست مي آيد، بهدليل حذف اثر سختي اشعه، حساسيت ماموگرافی را برای هر ضخامت پستان افزایش می دهد [۱۰۷٬۱۱۴].

۴-۳- پرتودرمانی با شتابدهندههای لیزری (فوتون و ذره درمانی) درحالحاضر، پرتودرمانی بهعنوان یک جزء کلیدی در مدیریت بیماران سرطانی شناخته شده است که به تنهایی یا در ترکیب با سایر درمانها، عمدتاً شامل جراحی، شیمی درمانی، ایمونوتراپی و هورموندرمانی استفاده میشود. حدود ۵۰ درصد از بیماران سرطانی، به طورکلی تحت نوعی درمان پرتودرمانی قرار میگیرند. با درنظر گرفتن نیاز روزافزون جهانی به دستگاههای پرتودرمانی که اخیراً توسط کارگروه جهانی پرتودرمانی برای کنترل سرطان تأکید شده است، توسعه شتابدهندههای مبتنی بر لیزر با مزایای عملی بالقوه آنها، میتواند تأثیر زیادی در بهبود روند درمان سرطان های مختلف داشته باشد. از زمان اختراع پرتودرمانی سرطان، هدف

درعینحال صفر نگهداشتن دوز برای بافتهای سالم اطراف بوده است. متأسفانه، منابع تابشی معمولی (اشعه گاما، ایکس، الکترون، پروتون و نوترون) که برای دهههای اخیر استفاده می شوند، ازجمله پرتوهای چندگانه یا مدوله شده، ناگزیر اکثر دوز خود را در جلو یا پشت تومور بهجا می گذارند، درنتیجه به بافت سالم آسیب می رسانند و سالها باعث سرطانهای ثانویه می شوند. یک تکنیک که می تواند دقت پرتودرمانی را افزایش داده و بافتهای سالم را از تابش های بی جهت بهتر محافظت کند، استفاده از شتاب دهنده های لیزری برای تولید بیم های پرانرژی از ذرات مانند الکترون [۱۵] و پروتون [۱۴] و یا فوتون های پرانرژی مانند گاما و ایکس [۱۷]، و مادون قرمز [۲۹] می باشد.

تابش اشعه گاما با انرژی بالا در درمان سرطان بسیار پرکابرد و موثر است. با توسعه سریع فناوری لیزر، تولید پرتوهای گاما براساس برهمکنشهای لیزر - پلاسما توجه قابل توجهی را در دهه گذشته به خود جلب کرده است. برخلاف منابع پرتو گاما معمولي مبتنی بر شتابدهنده های ذرات که مقیاس بزرگ و پرهزینه هستند، منبع پرتو گامای مبتنی بر رویکردهای تمام نوری، بسیار فشردهتر هستند، زیرا در فرآیند برهمکنش لیزر - پلاسما، میدانهای شتابدهنده بسیار بزرگ، بزرگتر از ۱۰۰ گیگاولت بر متر، تولید میشود و به پرتوهای الکترونی پرانرژی در یک فاصله بسیار کوتاه منجر شوند. علاوهبر این، منبع اشعه گاما مبتنی بر لیزر دارای ویژگیهای منحصربهفردی مانند مدت زمان بسیار کوتاه، درخشندگی فوقالعاده بالا و ابعاد کوچک است. اندازه منبع کوچک بهطور بالقوه امکان تحقق یک منبع پرتو گاما رومیزی با وضوح مكاني - زماني بسيار بالاتر از منابع معمولي را فراهم ميكند [١١٧]. یکی از تکنیکهای مورد استفاده برای تولید گاماهای پرانرژی پراکندگی معکوس کامپتون است. پراکندگی کامپتون، براساس برخورد بین یک پرتو الکترونی شتابدار میدان دنباله لیزری و یک پالس لیزر ضدانتشار دیگر، یا یک پالس لیزر منعکسشده توسط یک آینه پلاسما بهعنوان تکنیکی برای تولید پرتوهای گاما با درخشندگی و انرژی بالا درنظر گرفته می شود[۱۱۷]. زیرا از افزایش دوگانه داپلر انرژی فوتون لیزر توسط الکترونهای نسبیتی بهره مىبرد. نحوه توليد پرتو گاما به روش پراكندگى كامپتون در شكل ٨ نمایش داده شده است. در این تکنیک، پرتوهای گاما درحد چند MeV با درخشندگی بالا می تواند تولید شود. بااین حال، بهدلیل

٤٨ | فصلنامه ليزر در پزشكى / دوره نوزدهم / شماره (٢)

محدودیتهای تعداد الکترونهای پرانرژی و فوتونهای لیزری که در فرآیند پراکندگی شرکت میکنند، راندمان تبدیل انرژی درحالحاضر (کمتر از ۵- ۱۰) و شدت طیفی (کمتر از ۱۰۵ فوتون به ازای ۰/۱ % پهنای باند) پرتوهای گاما هنوز در این طرح کم هستند، که بهکارگیری آنها را در کاربردهای مختلف از جمله پرتودرمانی محدود میکند [۱۱۷].



شکل ۸: نحوه تولید پرتو گاما به روش پراکندگی کامپتون

درحاليكه كاربردهاي زيست پزشكي متعددي از ليزرهاي فوق سریع ایجاد شده است، اما بهکارگیری آنها در تولید پرتوهای غیریونیزان درکاربردهای پرتودرمانی تومورهایی که در فواصل ماکروسکوپی داخل بافت انسانی قرار دارند رایج نیست. هرچند استفاده از پرتوهای غیریونیزان مانند مادون قرمز در پرتودرمانی بهدلیل قابلیت های از لیزرهای مدرن با طول موج بلند که توان بالایی دارند و می توانند پالسهای با چگالی انرژی بالا ارائه دهند، مى تواند بسيار جالب باشد [٢٩]. دوزها و نرخ هاى دوز اين منابع میتواند از هر منبع پرتودرمانی بالینی پیشی بگیرد. با استفاده از پالسهای لیزر مادون قرمز شدید فوقالعاده کوتاه، نیز میتوان دوز انرژی بسیار زیادی را با نرخهای دوز میکروسکوپی بیسابقه (تا ۱۰۱۱ گری بر ثانیه) در اعماق یک حجم ماکروسکوپی قابل تنظیم که محدوده آن به خوبی کنترلشده، ذخیره کرد، بدون اینکه دوز زیادی در جلو یا پشت حجم هدف بهجا گذاشته شود[۲۹]. پالسهای لیزر مادونقرمز از طریق رشتههای لیزری، بهمنهایی از الکترونهای کمانرژی با چگالی بالا تولید میکنند، پدیدهای که منجربه چگالی انرژی فضایی و نرخ دوز زمانی میشود که هر دو از مقادیری که قبلا گزارش شدهاند حتی برای قویترین سیستمهای پرتودرمانی بالینی، چند مرتبه بالاتر است. علاوهبرآن، نوع آسیب

مروری بر فناوریهای مختلف بکارگیری لیزر در تولید اشعهایکس و کاربرد این چشمهها در پزشکی

نهایی و مکانیسمهای ناشی از این نوع تابش در محیطهای آبی و در سطح مولکولی و بیومولکولی، با پرتوهای یونیزان معمولی قابل مقایسه است. تاکنون، در درمان تومور مدلهای حیوانی، روش تابش لیزر مزایای درمانی بسیاری را نشان داده است[۲۹]. جذب غیرخطی انرژی در حین انتشار یک پالس لیزر فمتوثانیه قدرتمند در محیطی مانند آب، زمانی که شدت نور به اندازه کافی زیاد است، رخ می دهد به طوری که میدان الکترومغناطیسی آن به شدت به هم می خورد و خواص نوری محیط را تغییر می دهد. این پدیده، تعامل غیرخطی لیزر، در حال حاضر در درمانهای سرطان می تواند مورد استفاده قرار گیرد[۲۹].

امروزه پرتودرمانی، بیشتر با استفاده از فوتونهای پرتو گاما انجام میشود. هادروندرمانی'، درحالحاضر بهدلیل هزینههای بالا بهصورت بسیار محدود انجام میشود؛ هرچند تحقیقات در زمینه هادرون تراپی مبتنی بر لیزر نیز ادامه دارد[۱۱۸٬۱۱۹]. الکترون های پرانرژی، نقش نسبتاً جزئی در پرتودرمانی امروزی دارند. دلیل اساسی آن نیز عمق نفوذ کم در محدوده انرژی موجود است که در رنج ۶ تا ۲۵ مگاولت قرار دارد و توسط شتابدهندههای خطی باليني فعلى توليد ميشود. درواقع، كاربرد باليني الكترونها در حال حاضر، عمدتاً محدود به پرتودرمانی درونعملیاتی (IORT) است که از الکترون هایی با انرژی حدود ۱۰ مگاولت برای رساندن دوز به تومورها در عمقهای چندمیلیمتری بلافاصله پس از برداشتن جراحي آن استفاده ميكند[١٢٠]. از اواخر دهه نود، نياز به استفاده از الکترون های بسیار پرانرژی، انرژی بالاتر از ۵۰ تا ۱۰۰ مگاولت و حداکثر انرژی تا ۲۵۰ مگاولت، در اکثر موارد درمان تومورهای عميق احساس شد[١٢١]. در طي دو دهه گذشته، پتانسيل پرتودرماني الكتروني براي تومورهاي عمقي نيز باتوجه به پيشرفتهاي احتمالي بیشتر شتابدهندههای پرانرژی، مبتنی بر RF [۱۲۲] یا مبتنی بر ليزر[١٢٣]، مورد بررسي قرار گرفته است. بهعنوان مثال، بازالوا و همکارانش در سال ۲۰۱۵ [۱۲۴] توسعه یک طراحی درمان با الکترونهای بسیار پر انرژی در محدوده حداکثر ۲۰۰ مگاولت را گزارش کردهاند که در آن، نتایج شبیهسازیهای مونت کارلو، توزیع دوز مشابه یا برتر را در سرطانهای کودکان، ریه و پروستات در

¹ Hadron Therapy

² Internal Operation Radiotherapy (IOPT)

مقایسه با برنامههای VMAT^۱ بالینی نشان میدهد. مطالعه مشابهی در سال ۲۰۰۹ برای سرطان پروستات گزارش شد که در آن از یک بیم الکترونی پرانرژی تولیدی شتابدهندههای لیزر پلاسما با گرادیان بالا^۲ (LPA)، استفاده کردند. نتایج آنها نشان داد که منابع LPA درواقع بهعنوان یک راهحل منحصربهفرد برای ارائه یک پرتو الکترونی بسیار پرانرژی با یک ردپایی کاهشیافته در مقایسه با شتابدهندههای RF معمولی مورد تأکید است.

پرتودرمانی با الکترونهای انرژی بسیار بالا برای چند دهه بهعنوان یک رویکرد مؤثر برای بهبود توزیع دوز در مقایسه با پرتودرمانی مبتنی بر فوتون معمولی، مورد توجه قرار گرفته است. ازآنجاکه تأمین الکترونهای با انرژی بسیار بالا در درمان نیازمند شتابدهندههای بزرگ میباشد، در عمل، بهدلیل فقدان شتابدهندههای مقیاس بیمارستانی با مانع مواجه شده است[۱۱۵]. مثاب دهندههای مقیاس بیمارستانی با مانع مواجه شده است[۱۱۵]. مطالعات گذشته نشان داده که این گونه شتاب دهندهها میتواند برای مطالعات گذشته نشان داده که این گونه شتاب دهنده ها میتواند برای وضوح میلی متر مناسب باشد [۱۱۵]. دوز تحویل شده به هدف تا وضوح میلی متر مناسب باشد [۱۵]. دوز تحویل شده به هدف تا انویه شتاب دهنده محدود می شده است. شتاب دهنده مانویه شتاب دهنده محدود می شده است. شتاب دهنده مکانیسم شتاب دهنده میدان دنباله لیزری (LWFA) استفاده

می کنند. با افزایش چشمگیر حداکثر انرژی الکترون و رساندن دوز به عمقهای بالا، پیشرفت شگفتانگیزی در دهه گذشته در زمینه یرتودرمانی ایجاد شده است[۱۲۵٬۱۲۶]. یکی از ویژگیهای امیدوارکننده کلیدی منابع LPA به گرادیان شتاب بالای آنها متکی است که منجربه فشردگی شدید می شود که درنهایت منجربه کاهش هزینهها و همچنین پتانسیل برای دسترسی بسیار گستردهتر نسبت به شتابدهندههای معمولی مبتنیبر ^۳RF میشود[۱۱۵]. ازایننظر، در میان تمام کاربردهای ممکن، بهرهبرداری از منابع LPA در زیستشناسی و پزشکی، باتوجه به برنامهها و پروتکل های جدیدی که باید تصور شود و دستگاههای جدیدی که در کاربردهای پزشکی به کار می روند، این تکنولوژی را بسیار جذاب کرده است. از نقطه نظر عملی، یک سیستم لیزری LPA کلاس ۱۰۰ تراوات، قادر به هدايت الكترون هايي با انر ژي تا صدها مگا الكترون ولت است [۱۱۵]. علاوهبراین، مرحله شتاب الکترون که فقط از یک دستگاه در مقیاس سانتیمتر تشکیل شده است، همراه با سهولت نسبی هدایت پرتو لیزر، ویژگیهایی مانند قابلیت سرویسدهی به ایستگاههای پرتودرمانی مختلف با استفاده از یک پیشران لیزر یا فشردگی ساختارهای حفاظت پرتویی را نیز امکان پذیر میکند[۱۱۵].

به منظور نمایش بهتر از آنچه در این مقاله اشاره شده است در جدول ۱ سعی شده است تا مباحث اصلی مطرحشده بهطور اختصار نمایش داده شود.

¹ Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT)

² Laser Plasma Accelerator (LPA)

³ Radiofrequency

جدول ۱: کاربردهای لیزر اشعهایکس در حوزه زیستی - پزشکی بسته به نوع منبع تولید اشعهایکس				
تحقيقات انجامشده	طول موج	. 15	روش توليد	
(پژوهشی – کاربردی)	مناسب	ت ربرد	اشعهايكس	
 ۱) مطالعات میکروسکو بی نموندهای زنده [۲۶] ۲) یافتن و بررسی محل هایی از سیتو پلاسم که آنزیم های حل شدنی در آن یا بررسی نیع اتصال آنها به ساختار سلول یا آزادبودن آنها [۲۱] ۳) بررسی ساختارهای تجمعی پروتینی، درون سلول های زنده و چگونگی[۸۷] ۳) بررسی ساختارهای تجمعی پروتینی، درون سلول های زنده و چگونگی[۸۷] ۳) بررسی ساختارهای تجمعی پروتینی، درون سلول های زنده و چگونگی[۸۷] ۵) دستیابی به تصاویر ویروس ها، ADN و NAT [۰] ۵) دستیابی به تصاویر ویروس ها، ADN و نماولی در هنگام تقسیم سلولی[۹۷] ۹) تصویر برداری از ساختار سلول و بازآرایی اسکلت سلولی در هنگام تقسیم سلولی[۹۷] ۹) تصویر برداری از ساختار ملول و بازآرایی اسکلت سلولی در هنگام تقسیم سلولی[۹۷] ۹) دستیابی به تصاویر ویروس ها، ADN و NAT [۰] ۹) ثبت تصاویر مولوگرانی سه بعدی با وضوح بالا در شرایط آزمایشگاهی از ریزساختارهای بیولوژیکی[۲۸] ۸) درک بهتر اساس زیست مولکولی در طبیعت زندگی، ارزیابی ماکرومولکول ها در ریزساختارهای بیولوژیکی[۹۰] ۹) تشخیص شرایط غیرطبیعی آناتومی که ممکن است به خاطر اختلالات مادرزادی و یا بیماری بافتههای زنده به صورت جداگانه[۹۰] ۹) تشخیص شرایط غیرطبیعی آناتومی که ممکن است به خاطر اختلالات مادرزادی و یا بیماری (موقیعیتیابی، تخمین آناره که معملی)[۳۵] ۹) تشخیص شرایط غیرطبیعی آناتومی که ممکن است به خاطر اختلالات مادرزادی و یا بیماری (موقیعیتیابی، تخمین آناره (۱۹] ۹) تشخیص شرایط غیرطبیعی آناتومی که ممکن است به خاطر اختلالات مادرزادی و یا بیماری (موقیعیتیابی، تخمین آناره او ۱۹] ۹) تشخیص شرایط غیرطبیعی آناتومی که ممکن است به خاطر اختلالات مادرزادی و یا بیماری (موقیعیتیابی، تحمین قدان [۹۹] ۹) تشخیص شرایط زیرور مواره ای ترمور ما ایرجه به ساختارهای معمولی/[۹۹] ۹) میکروسی تی [۱۸] ۹) میکروسی تی آزمین خرابی میران و تشکیل بافت و محدوده آسیب میکروسی تی آزمی (تشخیص سرطان هابه ریژه شخیط سرطان هایکس نمانی منایش محدولی می زیرابی و مور (تشخیص مرده آنهای محدوده مشخصی از تومور (تشخیص مردان اینه مادور ایستوی مرز قابل شخیصی از مومور (تشخیص مرده تومیلی و مرده مردونی)[۹۸] ۹۱) ماروگرافی از مانه مازیک	۱۰ نانومتر تا ۲/۰ نانومتر (اشعه ایکس نرم)-۲۰ نانومتر تا ۱ نانومتر (اشعه ایکس سخت)	 میکروسکوپ اشعهایکس توموگرافی سه- بعدی ساختارها و ترکیبات نمونههای بیولوژیکی مانند هولو گرافی پرتو درمانی رادیو گرافی تجزیه و تحلیل و تشخیص ویژگی های اتمی مواد مختلف و تصویربرداری از ساختارهای آنها 	ليزر اشعهايكس	
 ۱) ارانه اثر انگشت ساختاری مولکولهای کوچک در نمونههای بیولوژیکی، مانند خون یا ادرار [۱۳۱و۱۳۲] ۲) برداشتن یا ازبینبردن بافتهای نرم از جمله پوست، قرنیه و بافت مغز با حداقل آسیب جانبی به بافت مجاور [۱۳۴] ۳) برداشتن تومورهای مغزی منتژیوما [۱۳۴] ٤) برش غلاف عصب بینایی برای فنستراسیون [۱۳۵] ٥) ذوب چربی ها بدون آسیب رساندن به پوست [۱۳۵] ۲) گرمکردن بافتها با استفاده از نور (شامل تخریب انتخابی لیپیدهای سبوم برای درمان آکنه ، سلولیت، چربی بدن ، پلاک های چربی تشکیل شده در شریانها و درمان آترواسکلروز و بیماری قلبی 	ناحية IR دور mμ 000-400 يا در فرابنفش خلاء λ<100 nm	 تصویربرداری از ساختارهای بسیار کوچک در حد اندازههای یک اتم ایجاد حالتهای فوق برانگیخته از ماده یا بررسی ساختار یک زیست مولکول واحد مطالعات میکروسکوپی نمونههای زنده هولوگرافی اشعهایکس از ساختارهای نانوسایز مانند سلول های زنده همچون پروتین ها و نانوساختارها و بررسی تغییرات اتر ابعاد اتم ساختار آنها استفاده از آنها در نشانگرهای زیستی ماستفاده از آنها در نشانگرهای زیستی 	ليزر الكترون آزاد اشعهايكس	

 بررسی تغییرات کلاژن در طیف وسیعی از آسیب شناسی بافت های همبند از جمله تاندون، پوست، قرنیه، عروق خونی و استخوان و همچنین در استرومای داخلی نظیر اندام هایی مانند تخمدان، دهانه رحم ، ریه، کبد و کلیه [۱۳۸–۱۴۶] ۲) تصویر برداری توزیع ساختاری در سلول ها و بافت ها مثلا، غشای سلولی[۱۴۷] ۳) بررسی تغییرات تصویر در مورفولوژی به دلیل افزایش سن[۱۴۸] ۵) تجزیه و تحلیل مجازی غیر تهاجمی بیوپسی سرطان پوست[۱۴۹] ۵) تشخیص تجمع سلول های ملانوما در مالانوم و همچنین گردهای سلول های از تومور محصور شده توسط فیبرهای کلانوما در اپیدرم در ملانوم و همچنین گردهای سلول های تومور محصور شده توسط فیبرهای کلاژن در کارسینوم سلول پایه رنگدانهای [۱۴۰] ۲) تصویر برداری از ساختارهای چربی در مغز، نورونها، ساختارهای ماده سفید و رگهای خونی ۲) بررسی سازمان سلولی در ریز محیط بافتی در تعدادی از اختلالات (به عنوان مثال، حنبر) یا در تصویر در ای سطحی (به عنوان مثال، بوست)[۱۵] 	۱۰ نانومتر تا ۲/۰ نانومتر (اشعه ایکس نرم) ور محدوده فرابنفش ۱۰۰ تا ۲۰۰ نانومتر	 تص_ویربرداری و تحقی_ق در مقیاسهای چند نانومتری امکان ثبت بلادرنگ حرکات الکترونها، اتمها و مولکولها امکان تصویربرداری استاتیکی و دینامیکی با وضوح دمها نانومتر 	مولدهای هارمونیک بالا
۱) تصویربرداری و درمان سرطان [۴۲و۴۳و۷۵]		 تصویربرداریهای پزشکی تصویربرداری دینامیک 	مولدهای پراکندگی کامپتون
 ۲) تصویربرداری میکروسکوپی اشعه ایکس از یك سلول زنده با ابعاد حدود ۱۸ نانومتر[۵۸] ۲) تشخیص سرطان پستان[۱۰۷و۱۰۸] ۳) تشخیص کلسیفیکاسیونهای کوچک و ویژگیهای ساختاری تودههای غیرطبیعی بافت نرم[۱۰۷] 	ناحيه مرئي يا مادون قرمز	 میکروسکوپیاشعهایکس(تحقیقات میکروسکوپینوری, روی موجوداتزنده) ماموگرافی 	پلاسمای تولید شده با لیزر درکلاس مگاژول
۱) رساندن دوز پرتو مناسب به تومورها در عمقهای چند میلیمتری بلافاصله پس از جراحی آن[۱۲۰] ۲) درمان تومورهای عمیق[۱۲۱]		 تحقیقات میکروسکوپی نوری بر روی موجودات زنده پرتودرمانی درونعملیاتی (IORT) 	پلاسمای تولید شده با لیزر درکلاس پتاوات
 محافظت از بافت های سالم را از تابش های بی جهت[۱۱۵–۱۱۷] درمان سرطان[۱۱۷] پرتودرمانی الکترونی برای تومورهای عمقی[۱۲۴] درمان سرطان های کودکان، ریه و پروستات[۱۲۴] درمان سرطان های کودکان، ریه و پروستات[۱۲۴] 	گاما و ایکس و مادون قرمز	 تصویربرداری غیرمخرب کنتراست فاز اشعهایکس توموگرافی مواد ناهمگن تصویربرداری با وضوح بالا از ریزساختارهای پیچیده 	شتاب دهنده ليزر ويكفيلد

همان طورکه مشاهده می شود در جدول شماره ۱ کلیه کاربردهای لیزر اشعه ایکس در حوزه زیستی – پزشکی بسته به نوع منبع تولید اشعه ایکس دسته بندی شده اند. همچنین دسته ای از فعالیت های برجسته و ویژه ای که مربوط به زمینه های اشاره شده می باشند با ذکر منبع بیان شده اند. در ادامه جمع بندی از مباحث مطرح شده آورده شده است.

۴- بحث ونتيجه گيري

استفاده از اشعهایکس، یک راه مناسب برای بررسی خواص مختلف ماده و انجام تحقیقات بنیادی در بسیاری از رشتههای تحقیقاتی است. ویژگیهای اصلی تابش مانند انرژی فوتون، تکانرژیبودن، شدت، اندازه نقطه كانوني چشمه، مدت زمان يالس و درخشش، نقش اساسي در کیفیت اطلاعات قابل دستیابي در برهمکنش ماده و فوتون ايفا مي كند. يک حوزه مهم مورد توجه، به كارگيري خصوصيت برخورد اشعهایکس با ماده در کاربردهای مختلف پزشکی و زیست پزشکی میباشد. کاربردهای مختلف تصویربرداری و درمانی اشعهایکس و گاما در پزشکی، از ضروریات ایـن حـوزه میباشد. در این مقاله، مرور مختصری بر تکنیک های تولید اشعهایکس و گاما مبتنی بر لیزر انجام گرفت و برخبی از مهمترین کاربردهای مختلف این منابع در حوزه پزشکی معرفی و تشریح شد. همان طور که بیان شد، طیف وسیعی از نواحی تشریحی را می دوان با پرتوهای شبهمونوکروماتیک اشعهایکس، تصویربرداری کرد که نسبت سیگنال به نویز را به حداکثر میرساند و همزمان دوز تابش جذبشده را کاهش میدهد. در تصویربرداری اشعهایکس، مواد متراكم، حاوى بخش قابل توجهي از عناصر سنگين، مانند استخوانها، با منابع اشعهایکس معمولی مانند تیوبهای اشعهایکس، کنتراست به اندازه کافی بالا و خوبی را نشان میدهند؛ در حالی که بافتهای نرم برای تصویر برداری چالش برانگیز تر هستند [۱۰۰]. درواقع، ساختارهای دقیق بافت های نرم در تصاویر به دست آمده، با تکنیک های معمول جذب اشعه ایکس به خوبی دیده نمی شوند. به منظور افزایش دقت در نمایش ساختار بافتهای نرم، می توان از تکنیک هایی مانند KES [۱۰۴] یا تصویربرداری کنتراست فاز[۱۰۹٬۱۲۷] استفاده کرد. همان طور که در بالا اشاره شد، برای تصویربرداری با دو تکنیک فوقالذکر به پرتوهای فوتونی شدید، قابل تنظیم و تکانرژی با سایز منبع منسجم و فشرده نیاز است. همین امر، سبب می شود

مروری بر فناوریهای مختلف بکارگیری لیزر در تولید اشعهایکس و کاربرد این چشمهها در پزشکی

شتابدهندههایی که دارای ویژگیهای بیم مناسبی هستند و پرتوهای ایکس درخشان در محدوده چند کیلوالکترونولت در فرکانسهای مگاهرتز فراهم میکنند، گزینه انتخابی برای این کاربردها باشند. اما منابع سنکروترونی اندازه بزرگی دارند و همین امر، استفاده آنها در کاربردهای کیلینیکی و بالینی را محدود میکند.

درمقابل، به لطف پیشرفت چشمگیر در فناوری لیزر که در سال،های گذشته صورت گرفته است، منابع اشعهایکس مبتنیبر لیزر فشرده مبتنی بر تکنیکهای مختلف مانند فرآیند پراکندگی معکوس کامپتون (ICS) تولید شدهاند که منابع نوآورانه امیدوارکنندهای را برای کاربرد در تصویربرداریهای پزشکی معرفی میکنند[۱۲۸]. همانطورکه در این مقاله توضیح داده شد، این منابع لیزری، قادر به تولید اشعههای ایکس با شدت بالا و پرانرژی با ویژگیهای قابل مقایسه با پرتوهای موجود در منابع نور سنکروترون بزرگ با کسری از هزینه و ابعادی حدوداً چند مرتبه کوچکتر هستند[۱۲۹]. دردسترس بودن پرتوهای اشعهایکس تک انرژی با قابلیت تنظیم انرژی تولیدشده ازطریق منابع فشرده با هزینه متوسط و فضای محدود که می تواند در کلینیکها و آزمایشگاهها نصب شود، منجربه پیشرفت قابل توجهی در کیفیت اطلاعات قابل دستیابی از تصویربرداری ها شده است. همچنین امکان تصویربرداری با تکنیکهای KES و کنتراست فاز از نمونههای بیولوژیکی که درحالحاضر عمدتاً محدود هستند، فراهمکرده و محدودیتهای تصویربرداریهای معمول در بررسی ساختار بافتهای نرم مانند يستان را يوشش داده است. مدت زمان يالس بسيار كوتاه چنين منابع پرتو ایکس و درعینحال، روشنایی بالای آنها، چشماندازهایی را برای کاربردهای جدید در تصویربرداری µCT پویا بازمیکند [۱۰۰]. اگر تکنیکهای کنتراست فاز و منابع اشعهایکس مبتنی بر لیزر در سیتیاسکنهای پزشکی مورد استفاده قرار گیرد، میتواند گام بسیار روشن و مهمی در تعیین محدوده بینتومورها و بافتهای سالم و نحوه پراکندگی تومورها در بافت باشد. این تکنیک در ماموگرافی نیز چشمانداز بسیار روشن و قابل توجهی ایجاد کرده است. ویژگیهای چشمههای اشعهایکس مبتنی بر لیزر از جمله تکانرژیبودن و نقطه کانونی بسیار کوچک، مزیت بسیار مهمی است که در ماموگرافی، کیفیت تصاویر را بهطور چشمگیری بهبود خواهد بخشید. علاوهبرآن، قابلیت تنظیم برای ضخامت و تراکم بافت پستان برای هر بیمار، اجازه میدهد تا کنتراست و وضوح

تصویر تا حد زیادی بهبود پیدا کند [۱۰۷].

ازطرفی اشعههای ایکس مبتنی بر لیزر نرم که توسط تکنیکهایی مانند X-FEL تولید می شوند، برتری ویژهای را برای بررسی کردن مولکولها دارد[۲۷]. اولین برتری، دقت زمانی بالا و همسان سازی جهت انتشار باریکه نوری است که مطالعه بر روی مولکولها را ممکن می سازد. دومین برتری، کاهش اثرات مخرب ناشی از برخورد تابش با شدت بالا می باشد[۱۹]. پرتوهای تولیدی منابع مایک-FEL می می توانند همزمان با پراش در نمونه، از به وجودآمدن آسیب در ساختار نمونه جلوگیری کنند. بنابراین استفاده از این نوع لیزر، گزینه مناسبی برای بررسی دینامیک سلولهای زنده همچون زمانی بالا در حد فمتوثانیه، FEL-Xها می توانند تغییرات در ابعاد زمانی بالا در حد فمتوثانیه، FEL-Xها می توانند تغییرات در ابعاد زمانی بالا در حد فمتوثانیه، FEL-Xها می توانند تغییرات در ابعاد زمانی بالا در حد فمتوثانیه، FEL-Xها می توانند تغییرات در ابعاد زمانی بالا در حد فمتوثانیه، FEL-Xها می توانند تغییرات در ابعاد زمانی بالا در حد فمتوثانیه، FEL-Xها می توانند تغییرات در ابعاد زمانی بالا در حد فمتوثانیه، FEL-Xها می توانند تغییرات در ابعاد زمانی بالا در حد فمتوثانیه، FEL-Xها می توانند تغییرات در ابعاد زمانی بالا در حد فمتوثانیه با FEL-Xها می توانند تغییرات در ابعاد زمانی بالا در حد فمتوثانیه، FEL-Xها می توانند تغییرات در ابعاد زمانی بالا در حد فمتوثانیه، FEL-Xها می توانند تغییرات در ابعاد زمانی اله در داد آن می توان به بررسی تغییرات آنزیم ها و کشف ساختار آنها اشاره کرد[۱۹].

در بین تکنیكهای تصویربرداری با كمك اشعهایكس مبتنی بر لیزر كه در زیست پزشكی كاربرد دارند، میكروسكو پی اشعهایكس نیز اهمیت زیادی دارد. میكروسكو پهای الكترونی نیز در این حوزه فعال هستند؛ اما عدم نفوذ الكترون در عمق، نرخ تضعیف بالا و نیاز به آمادهسازی، از جمله معایب استفاده از این تكنیك هستند. با استفاده از رادیوگرافی ایكس می توان به نتایج قابل مقایسه با میكروسكو پهای الكترونی، حتی با كنتراست بالاتر، دست یافت [۱۸]. میكرسكو پهای الكترونی می توانند بافتی به ضخامت ۵ انگستروم را نمایش دهند؛ اما اشعههای ایكس، عمق نفوذ بالایی دارند و نرخ تضعیف آنها در مواد كمتر می باشد.

درنتیجه، این روش، تصاویر با عمق نفوذ بالاتری را میتواند به نمایش بگذارد [۱۸٬۱۲۸]. همان طور که اشاره شد، مهمترین کاربرد رادیوگرافی با اشعهایکس نرم، بررسی مولکولی سلول ها و بافتهایی برای تفسیر RNA ،DNA و پروتئین ها میباشد [۱۲۸].

همه این کاربردها، بخش کوچکی از قابلیت اشعه ایکس مبتنی بر لیزر است که تاکنون دانشمندان موفق به استفاده از آن برای کاربردهای پزشکی شدهاند. به طور قطع، بخش اعظمی از قابلیت های این پدیده، هنوز ناشناخته مانده و استفاده از آن برای کاربردهای دیگر، نیاز به مطالعات و تحقیقات بیشتر دارد. علاوه براین، مطالعات بیشتری نیاز است تا محدودیت های مربوط به چشمه های تولید اشعه x را رفع کند. آنچه که مشخص است، چشمه های پرتوی مبتنی بر لیزر، بهعنوان یك ابزار قدرتمند، روز به روز جایگاه مهمتر و نقش بیشتری در زندگی ما پیدا خواهد کرد و به خصوص پیشرفت های پزشکی مهمی را به ثمر خواهد رساند.

References:

- Halbhuber K-J, König K. Modern laser scanning microscopy in biology, biotechnology and medicine. Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger. 2003 Jan;185(1):1–20.
- 2. Armstrong CD, Brenner CM, Jones C, Rusby DR, Davidson ZE, Zhang Y, et al. Bremsstrahlung emission from high power laser interactions with constrained targets for industrial radiography. High Power Laser Science and Engineering. 2019;7(e24).
- 3. Barone V. Computational strategies for spectroscopy: from small molecules to nano systems. John Wiley & Sons; 2012. 594 p.
- Tabatabai H, Oliver DE, Rohrbaugh JW, Papadopoulos C. Novel applications of laser doppler vibration measurements to medical imaging. Vol. 14, Sensing and Imaging. Springer Science and Business Media, LLC; 2013. p. 13–28.
- Ajito K, Ueno Y. THz chemical imaging for biological applications. IEEE Transactions on Terahertz Science and Technology. 2011 Sep;1(1):293–300.
- 6. Hecht J. The History of the X-ray Laser. Optics and Photonics News. 2008 May 1;19(5):26.
- Elton RC. Lasers, X-Ray. In: Encyclopedia of Physical Science and Technology. Elsevier; 2003. p. 511–21.
- Hwang Y. Characterization and Applications of Laser-Compton X-ray Source. [UC Irvine]; 2018.
- Yoneda H, Inubushi Y, Nagamine K, Michine Y, Ohashi H, Yumoto H, et al. Atomic innershell laser at 1.5-ångström wavelength pumped by an X-ray free-electron laser. Nature. 2015 Aug 26;524(7566):446–9.
- 10. Rossbach J, Schneider JR, Wurth W. 10 years of pioneering X-ray science at the Free-

Electron Laser FLASH at DESY. Vol. 808, Physics Reports. Elsevier B.V.; 2019. p. 1–74.

- Suckewer S, Skinner C. Soft x-ray lasers and their applications. Science. 1990 Mar 30;247(4950):1553–7.
- Gimenez Y, Busser B, Trichard F, Kulesza A, Laurent JM, Zaun V, et al. 3D Imaging of Nanoparticle Distribution in Biological Tissue by Laser-Induced Breakdown Spectroscopy. Scientific Reports. 2016 Jul 20;6.
- 13. Underwood CID, Baird CD, Murphy CD, Armstrong CD, Thornton C, Finlay OJ, et al. Development of control mechanisms for a laser wakefield accelerator-driven bremsstrahlung x-ray source for advanced radiographic imaging. Plasma Physics and Controlled Fusion. 2020 Oct 1;62(12).
- Fourmaux S, Hallin E, Chaulagain U, Weber S, Kieffer JC. Laser-based synchrotron X-ray radiation experimental scaling. Optics Express. 2020 Feb 3;28(3):3147.
- Phuoc KT, Burgy F, Rousseau J-P, Malka V, Rousse A, Shah R, et al. Laser based synchrotron radiation. Physics of Plasmas. 2005 Feb;12(2):101.
- Kim K-J, Huang Z, Lindberg R. Synchrotron Radiation and Free-Electron Lasers. Cambridge: Cambridge University Press; 2017.
- 17. NaglerB.X-ray sources: Tabletop X-ray lasers. Vol.6, Nature Photonics. 2012. p. 719–20.
- Giulietti D, Gizzi LA. X-ray emission from laser-produced plasmas. Rivista del Nuovo Cimento della Societa Italiana di Fisica. 1998;21(10):1–93.
- 19. Bergman U, Yachandra VK, Yano J. X-ray free electron lasers: applications in materials, chemistry and biology. Vol. 18. Royal Society of Chemistry; 2017.
- 20. Brauckmann SK. X-ray generation by high intensity laser pulses. [Düsseldorf]; 2018.

- عظیمه نوریزاده / سعیده کوهستانی / امیرحسین پاینده | ٥٥
- 21. Young ID, Ibrahim M, Chatterjee R, Gul S, Fuller FD, Koroidov S, et al. Structure of photosystem II and substrate binding at room temperature. Nature.2016Dec15;540(7633):453–7.
- 22. Chapman HN. Annual Review of Biochemistry X-Ray Free-Electron Lasers for the Structure and Dynamicsof Macromolecules. 2018;
- 23. Schmüser P, Dohlus M, Rossbach J, Behrens C. Free-Electron Lasers in the Ultraviolet and X-Ray Regime. Cham: Springer International Publishing; 2014. (Springer Tracts in Modern Physics; vol. 258).
- 24. Suckewer S, Jaegle P. X-ray laser: Past, present, and future. Laser Physics Letters. 2009;6(6):411–36.
- 25. Daido H. Review of soft x-ray laser researches and developments. Reports on Progress in Physics. 2002 Oct 1;65(10):1513–76.
- Solem JC, Baldwin GC. Microholography of Living Organisms. Science. 1982 Oct 15;218(4569):229–35.
- 27.Huang N, Deng H, Liu B, Wang D, Zhao Z. Features and futures of X-ray free-electron lasers. Vol.2,Innovation(China).CellPress;2021.
- 28. Mcneil BWJ, Thompson NR. X-ray freeelectron lasers. Vol. 4, Nature Photonics. 2010. p. 814–21.
- 29. Meesat R, Belmouaddine H, Allard J-F, Tanguay-Renaud C, Lemay R, Brastaviceanu T, et al. Cancer radiotherapy based on femtosecond IR laser-beam filamentation yielding ultra-high dose rates and zero entrance dose. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2012 Sep 18;109(38): E2508–13.
- 30.Gruse JN, Streeter MJV, Thornton C, Armstrong CD, Baird CD, Bourgeois N, et al. Application of compact laser-driven accelerator X-ray sources for industrial imaging. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and AssociatedEquipment.2020Dec11;983.

- Grätz Matthias. Characterisation and application of a laser-based hard X-ray source. Lund Institute of Technology; 1998.
- 32. Humphreys K, Loughran JP, Gradziel M, Lanigan W, Ward T, Murphy JA, et al. Medical applications of terahertz imaging: a review of current technology and potential applications in biomedical engineering. In: The 26th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE; 2004. p. 1302–5.
- 33. Raymond Elton. X-Ray Lasers. 1st Edition. Michigan: Elsevier; 1990.
- Feldhaus J, Arthur J, Hastings JB. X-ray free-electron lasers. Journal of Physics B: Atomic, Molecular and Optical Physics. 2005 May 14;38(9): \$799–819.
- 35. Pellegrini C. The history of X-ray freeelectron lasers. European Physical Journal H. 2012;37(5):659–708.
- 36. Johnson AS, Avni T, Larsen EW, Austin DR, Marangos JP. Attosecond soft X-ray high harmonic generation. Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences. 2019 May 20;377(2145).
- 37.OlivaE, ZeitounP, FajardoM, LambertG, RosD, SebbanS, et al. Comparison of natural and forced amplificationregimesinplasma-basedsoft-x-ray lasers seeded by high-order harmonics. Physical Review A - Atomic, Molecular, and Optical Physics.2011Jul13;84(1).
- Feng C, Zhao ZT. Hard X-ray free-electron laser based on echo-enabled staged harmonic generation scheme. Chinese Science Bulletin. 2010 Jan;55(3):221–7.
- 39. Fu Y, Nishimura K, Shao R, Suda A, Midorikawa K, Lan P, et al. High efficiency ultrafast water-window harmonic generation for single-shot soft X-ray spectroscopy. Communications Physics. 2020 Dec 1;3(1).

- 40. Popmintchev T, Chen M-C, Bahabad A, Gerrity M, Sidorenko P, Cohen O, et al. Phase matching of high harmonic generation in the soft and hard X-ray regions of the spectrum. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2009 Jun 30;106(26):10516–21.
- 41. Ovodenko A, Agustsson R, Babzien M, Campese T, Fedurin M, Murokh A, et al. High duty cycle inverse Compton scattering X-ray source. Applied Physics Letters. 2016 Dec 19;109(25):253504.
- 42. Gadjev I, Sudar N, Babzien M, Duris J, Hoang P, Fedurin M, et al. An inverse free electron laser acceleration-driven Compton scattering X-ray source. Scientific Reports. 2019 Dec 1;9(1).
- 43. Chaleil A, le Flanchec V, Binet A, Nègre JP, Devaux JF, Jacob V, et al. Inverse Compton scattering X-ray source yield optimization with a laser path folding system inserted in a pre-existent RF linac. Vol. 840, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment. Elsevier B.V.; 2016. p. 113–20.
- 44. Hudson LT, Seely JF. Laser-produced X-ray sources. Radiation Physics and Chemistry. 2010 Feb;79(2):132–8.
- 45. Dorchies F, Fedorov N, Lecherbourg L. Experimental station for laser-based picosecond time-resolved x-ray absorption near-edge spectroscopy. Review of Scientific Instruments. 2015 Jul 1;86(7).
- Kozlová M, Nejdl J. X-Ray Lasers 2018. Kozlová M, Nejdl J, editors. Cham: Springer International Publishing; 2020. (Springer Proceedings in Physics; vol. 241).
- 47. Hussein AE, Senabulya N, Ma Y, Streeter MJV, Kettle B, Dann SJD, et al. Laserwakefield accelerators for high-resolution Xray imaging of complex microstructures. Scientific Reports. 2019 Dec 1;9(1).

- 48. Cole JM, Wood JC, Lopes NC, Poder K, Abel RL, Alatabi S, et al. Laser-wakefield accelerators as hard x-ray sources for 3D medical imaging of human bone. Scientific Reports. 2015 Aug 18;5.
- 49. Papp I, Bravina L, Csete M, Mishustin IN, Molnár D, Motornenko A, et al. Laser wake field collider. Physics Letters, Section A: General, Atomic and Solid State Physics. 2021 Apr 26;396.
- Heuberger A. Comparison of Different X-Ray Sources: X-Ray Tubes, Laser Induced Plasma Sources, Compact and Conventional Storage Rings. In: Wilson AD, editor. 1984. p. 8–16.
- 51. Fiedorowicz H. X-ray lasers, operation and applications. Acta Physica Polonica. 1997;5(91):945–51.
- 52. Fazeli R, Hadipour H. Simulation Of X-Ray Emission From Laser Plasmas And The Effect Of Laser Prepulse On The Emission Yield. Journal of Sciences (Islamic Azad University). 2010;20(75 (PHYSICS ISSUE)):25–34.
- Spence JCH. X-Ray Lasers in Biology Structure and Dynamics. In: Advances in Imaging and Electron Physics. Academic Press Inc.; 2017. p. 103–52.
- Gerritsen HC, van Brug H, Bijkerk F, van der Wiel MJ. Laser-generated plasma as soft x-ray source. Journal of Applied Physics. 1986;59(7):2337–44.
- 55. Schoenlein R, Elsaesser T, Holldack K, Huang Z, Kapteyn H, Murnane M, et al. Recent advances in ultrafast X-ray sources. Vol. 377, Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences. Royal Society Publishing; 2019.
- 56. Epstein HM, Schwerzel RL, Campbell BE. Applications of X-Rays from Laser Produced Plasmas. In: Laser Interaction and Related Plasma Phenomena. Boston, MA: Springer US; 1984. p. 149–64.

- عظیمه نوریزاده / سعیده کوهستانی / امیرحسین پاینده | ٥٧
- 57. Farahbod AH, Ghani-Moghadam G. Investigation of Soft X-Ray Laser with Plasma Active Medium and Self-Filtering Unstable Resonator. Journal of Nuclear Science and Technology (JonSat). 2016;37(2):57–67.
- Klisnick A. Plasma-based X-ray Lasers and Applications. In: AIP Conference Proceedings. AIP; 2007. p. 143–51.
- 59. Lee RW, Baldis HA, Cauble RC, Landen OL, Wark JS, Ng A, et al. Plasma-based studies with intense X-ray and particle beam sources. Laser and Particle Beams. 2002 Jul 12;20(3):527–36.
- 60. Matthews DL, Hagelstein PL, Rosen MD, Eckart MJ, Ceglio NM, Hazi AU, et al. Demonstration of a Soft X-Ray Amplifier. Physical Review Letters. 1985 Jan 14;54(2):110–3.
- 61. Macklin JJ, Kmetec JD, Gordon CL. Highorder harmonic generation using intense femtosecond pulses. Physical Review Letters. 1993 Feb 8;70(6):766–9.
- 62. L'Huillier A, Balcou Ph. High-order harmonic generation in rare gases with a 1-ps 1053-nm laser. Physical Review Letters. 1993 Feb 8;70(6):774–7.
- 63. Fazeli R, Tizro S. Enhancement of X-Ray Emission from Laser Irradiated Metals for High-Contrast X-ray Microscopy: The Effect of Initial Target Density. Laser in Medicine. 2018;15(3).
- 64. Zhang BB, Sun SS, Sun DR, Tao Y. Note: A novel normalization scheme for laser-based plasma x-ray sources. Review of Scientific Instruments. 2014 Sep 1;85(9).
- 65. Edwards GS, Austin RH, Carroll FE, Copeland ML, Couprie ME, Gabella WE, et al. Free-electron-laser-based biophysical and biomedical instrumentation. Vol. 74, Review of Scientific Instruments. 2003. p. 3207–45.

- 66. McNeil B. Free electron lasers: First light from hard X-ray laser. Nature Photonics. 2009 Jul;3(7):375–7.
- Piovella N, Volpe L. A review of high-gain free-electron laser theory. Vol. 9, Atoms. MDPI AG; 2021.
- 68. Geloni G, Kocharyan V, Saldin E. Scheme for femtosecond-resolution pump-probe experiments at XFELs with two-color ten GW-level X-ray pulses. arXiv preprint arXiv:10013510. 2010 Jan 20;
- 69. Fife JL, Rappaz M, Pistone M, Celcer T, Mikuljan G, Stampanoni M. Development of a laser-based heating system for in situ synchrotron-based X-ray tomographic microscopy. Journal of Synchrotron Radiation. 2012 May;19(3):352–8.
- Fourmaux S, Hallin E, Arnison PG, Kieffer JC. Optimization of laser-based synchrotron X-ray for plant imaging. Applied Physics B: Lasers and Optics. 2019 Mar 1;125(3).
- Rocca JJ. Table-top soft x-ray lasers. Vol. 70, Review of Scientific Instruments. American Institute of Physics Inc.; 1999. p. 3799–827.
- 72. Nugent-Glandorf L, Scheer M, Samuels DA, Bierbaum V, Leone SR. A laser-based instrument for the study of ultrafast chemical dynamics by soft x-ray-probe photoelectron spectroscopy. Review of Scientific Instruments. 2002 Apr;73(4):1875.
- 73. Luo W, Zhuo HB, Ma YY, Song YM, Zhu ZC, Yu TP, et al. Attosecond Thomsonscattering x-ray source driven by laser-based electron acceleration. Applied Physics Letters. 2013 Oct 21;103(17).
- 74.Song C, Tono K, Park J, Ebisu T, Kim S, Shimada H, et al. Multiple application X-ray imaging chamber for single-shot diffraction experiments with femtosecond X-ray laser pulses. In: Journal of Applied Crystallography.2014.p.188–97.

- 75. Niknejadi P, Kowalczyk JMD, Hadmack MR, Jacobson BT, Howe I, Kan S, et al. Freeelectron laser inverse-Compton interaction xray source. Physical Review Accelerators and Beams. 2019 Apr 29;22(4).
- Pifferi A. X-Ray Sources. In: Encyclopedia of Condensed Matter Physics. Elsevier; 2005. p. 323–9.
- 77. Chen J, Xu S, Tang N, Wang S, Li Z. Enhanced soft x-ray betatron radiation from a transversely oscillating laser plasma wake. Optics Express. 2021 Apr 26;29(9):13302.
- Legres LG, Chamot C, Varna M, Janin A. The Laser Technology: New Trends in Biology and Medicine. Journal of Modern Physics. 2014;05(05):267–79.
- 79. Herrlin K, Svahn G, Olsson C, Pettersson H, Tillman C, Persson A, et al. Generation of x rays for medical imaging by high-power lasers: preliminary results. Radiology. 1993 Oct;189(1):65–8.
- Chellappan K v., Erden E, Urey H. Laserbased displays: a review. Applied Optics. 2010 Sep 1;49(25): F79.
- 81. van der Schot G, Svenda M, Maia FRNC, Hantke M, Deponte DP, Seibert MM, et al. Imaging single cells in a beam of live cyanobacteria with an X-ray laser. Nature Communications. 2015;6.
- 82. Fill E, Stein J, Tommasini R. X-ray Lasers and Applications of X-rays. 2002.
- 83. Krol A, Kincaid R, Servol M, Kieffer J-C, Nesterets Y, Gureyev T, et al. Initial experimentation with in-line holography x-ray phase-contrast imaging with an ultrafast laserbased x-ray source. In: Medical Imaging 2007: Physics of Medical Imaging. SPIE; 2007. p. 65100L.
- 84. Trebes JE, Brown SB, Campbell EM, Matthews DL, Nilson DG, Stone GF, et al. Demonstration of

۸ | فصلنامه لیزر در پزشکی / دوره نوزدهم / شماره (۲)

X-ray Holography with an X-ray Laser. Science. 1987Oct23;238(4826):517–9.

- 85. Daido H, Schulz MS, Murai K, Kodama R, Yuan G, Goto J, et al. Subnanosecond In-Line Soft X-Ray Holography Using Germanium Laser in the 20 nm Wavelength Region. Journal of X-Ray Science and Technology. 1995;5(1):105–20.
- Pfau B, Eisebitt S. X-ray holography. In: Synchrotron Light Sources and Free-Electron Lasers: Accelerator Physics, Instrumentation and Science Applications. Springer International Publishing; 2016. p. 1093–133.
- McGowan JW, Borwein B, Medeiros JA, Beveridge T, Brown JD, Spiller E, et al. High resolution microchemical analysis using soft X-ray lithographic techniques. Journal of Cell Biology. 1979 Mar 1;80(3):732–5.
- Tegze M, Faigel G, Marchesini S, Belakhovsky M, Ulrich O. Imaging light atoms by X-ray holography. Nature. 2000 Sep;407(6800):38–38.
- Howells M, Jacobsen C, Kirz J, Feder R, McQuaid K, Rothman S. X-Ray Holograms at Improved Resolution: A Study of Zymogen Granules. Science. 1987 Oct 23;238(4826):514–7.
- 90. Bartunik HD. Time-Resolved Applications of Synchrotron Radiation in Protein Crystallography. In: Chemical Crystallography with Pulsed Neutrons and Synchroton X-rays. Dordrecht: Springer Netherlands; 1988. p. 487–507.
- 91. Arfelli F, Assante M, Bonvicini V, Bravin A, Cantatore G, Castelli E, et al. Low-dose phase contrast x-ray medical imaging. Physics in Medicine and Biology. 1998 Oct 1;43(10):2845–52.
- 92. Gorkhover T, Ulmer A, Ferguson K, Bucher M, Maia FRNC, Bielecki J, et al. Femtosecond X-ray Fourier holography

imaging of free-flying nanoparticles. Nature Photonics. 2018 Mar 1;12(3):150–3.

- 93. Edholm P, Jacobson B. Quantitative Determination of Iodine in Vivo. Acta Radiologica. 1959 Nov 1; os-52(5):337–46.
- 94. Baily NA, Lasser EC, Crepeau RL. Holographic Image Reconstruction from Planigraphic Sections. Investigative Radiology. 1971;6(3).
- 95. Kieffer JC, Krol A, Jiang Z, Chamberlain CC, Scalzetti E, Ichalalene Z. Future of laserbased X-ray sources for medical imaging. Applied Physics B: Lasers and Optics. 2002 Jun;74(SUPPL.).
- 96. Paternò G, Cardarelli P, Gambaccini M, Taibi A. Dual-energy x-ray medical imaging with inverse compton sources: A simulation study. Crystals. 2020 Sep 1;10(9):1–21.
- 97. Hounsfield GN. Computerized transverse axial scanning (tomography): Part 1. Description of system. The British Journal of Radiology. 1973 Dec;46(552):1016–22.
- 98. Kincaid R, Krol A, Fourmaux S, Kieffer J-C, Serbanescu C, Servol M, et al. Development of ultrafast laser-based x-ray in-vivo phasecontrast micro-CT beamline for biomedical applications at Advanced Laser Light Source (ALLS). In: Developments in X-Ray Tomography VI. SPIE; 2008. p. 707818.
- 99. Toth R, Kieffer JC, Krol A, Fourmaux S, Ozaki T, Ye H, et al. Phase contrast micro-CT with an ultrafast laser-based x-ray source. In: Laser-Generated, Synchrotron, and Other Laboratory X-Ray and EUV Sources, Optics, and Applications II. SPIE; 2005. p. 591813.
- 100. Kulpe S, Dierolf M, Günther B, Busse M, Achterhold K, Gleich B, et al. K-edge Subtraction Computed Tomography with a Compact Synchrotron X-ray Source. Scientific Reports. 2019 Dec 1;9(1).

- 101. David C, Nöhammer B, Solak HH, Ziegler E. Differential x-ray phase contrast imaging using a shearing interferometer. Applied Physics Letters. 2002 Oct 21;81(17):3287–9.
- 102. Jacobson B. Dichromatic Absorption Radiography Dichromography. Acta Radiologica. 1953 Jun 1;39(6):437–52.
- 103. Arhatari BD, Gureyev TE, Abbey B. Elemental contrast X-ray tomography using Ross filter pairs with a polychromatic laboratory source. Scientific Reports. 2017;7(1).
- 104. Roessl E, Proksa R. K-edge imaging in x-ray computed tomography using multi-bin photon counting detectors. Physics in Medicine and Biology. 2007 Aug 8;52(15):4679–96.
- 105. Dilmanian FA, Garrett RF, Thomlinson WC, Berman LE, Chapman LD, Hastings JB, et al. Computed tomography with monochromatic X raysfromtheNationalSynchrotronLightSource. Vol. 56, Nuclear Instruments and Methods in PhysicsResearch.1208.
- 106. Stonestrom JP, Alvarez RE, Macovski A. A Framework for Spectral Artifact Corrections in X-Ray CT. Vol. 28, IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING. 1981.
- 107. Krol A, Ikhlef A, Kieffer JC, Bassano DA, Chamberlain CC, Jiang Z, et al. Laser-based microfocused x-ray source for mammography: Feasibility study. Medical Physics. 1997;24(5):725–32.
- 108. Chen LM, Forget P, Toth R, Kieffer J-C, Krol A, Chamberlain CC, et al. Laser-based intense hard x-ray source for mammography. In: Yaffe MJ, Antonuk LE, editors. 2003. p. 923.
- 109. Vedantham S, Karellas A. X-ray phase contrast imaging of the breast: Analysis of tissue simulating materials. Medical Physics. 2013;40(4).
- 110. Krol A, Huda W, Chamberlain CC, Kieffer J-C, Jiang Z, Yu J. Ultra-Small Focal

Spot X-Ray Sources for High Resolution Digital Mammography. In 1998. p. 43–6.

- 111. Johnston RE, Washburn D, Pisano E, Burns C, Thomlinson WC, Chapman LD, et al. Mammographic phantom studies with synchrotron radiation. Radiology. 1996;200(3):659–63.
- 112. Thulke W, Haensel R, Rabe P. Versatile curved crystal spectrometer for laboratory extended x-ray absorption fine structure measurements. Review of Scientific Instruments. 1983;54(3):277–83.
- 113. Müller B, Schlattl H, Grüner F, Hoeschen C. A laser-driven undulator x-ray source: simulation of image formation and dose deposition in mammography. In: Pelc NJ, Samei E, Nishikawa RM, editors. 2011. p. 796106.
- 114. CollettiniF, MartinJC, DiekmannF, Fallenberg E, Engelken F, Ponder S, et al. Diagnostic performance of a near-infrared breast imaging system as adjunct to mammography versus X-ray mammography alone. European Radiology. 2012Feb;22(2):350–7.
- 115. Labate L, Palla D, Panetta D, Avella F, Baffigi F, Brandi F, et al. Toward an effective use of laser-driven very high energy electrons for radiotherapy: Feasibility assessment of multi-field and intensity modulation irradiation schemes. Scientific Reports. 2020 Dec 1;10(1).
- 116. Murakami M, Hishikawa Y, Miyajima S, Okazaki Y, Sutherland KL, Abe M, et al. Radiotherapy using a laser proton accelerator. In: AIP Conference Proceedings. AIP;2008.p.275–300.
- 117. Huang TW, Kim CM, Zhou CT, Cho MH, Nakajima K, Ryu CM, et al. Highly efficient laser-driven Compton gamma-ray source. New Journal of Physics. 2019 Jan 9;21(1).
- 118. Ledingham KWD, Bolton PR, Shikazono N, Ma CMC. Towards laser driven hadron cancer radiotherapy: A review of progress.

۲۰ | فصلنامه لیزر در پزشکی / دوره نوزدهم / شماره (۲)

Vol. 4, Applied Sciences (Switzerland). MDPI AG; 2014. p. 402–43.

- 119. Bulanov SV, Esirkepov TZ, Khoroshkov VS, Kuznetsov AV, Pegoraro F. Oncological hadrontherapy with laser ion accelerators. Physics Letters A. 2002 Jul;299(2–3):240–7.
- 120. Righi S, Karaj E, Felici G, di Martino F. Dosimetric characteristics of electron beams produced by two mobile accelerators, Novac7 and liac, for intraoperative radiation therapy through monte carlo simulation. Journal of Applied Clinical Medical Physics. 2013;14(1):6–18.
- 121. Papiez L, DesRosiers C, Moskvin V. Very High Energy Electrons (50 – 250 MeV) and Radiation Therapy. Technology in Cancer Research & Treatment. 2002;1(2):105–10.
- 122. Palma B, Bazalova-Carter M, Hårdemark B, Hynning E, Qu B, Loo BW, et al. Assessment of the quality of very high-energy electron radiotherapy planning. Radiotherapy and Oncology. 2016 Apr 1;119(1):154–8.
- 123. Glinec Y, Faure J, Malka V, Fuchs T, Szymanowski H, Oelfke U. Radiotherapy with laser-plasma accelerators: Monte Carlo simulation of dose deposited by an experimental quasimonoenergetic electron beam. Medical Physics. 2006;33(1):155–62.
- 124. Bazalova-Carter M, Qu B, Palma B, Hårdemark B, Hynning E, Jensen C, et al. Treatment planning for radiotherapy with very high-energy electron beams and comparison of VHEE and VMAT plans. Medical Physics. 2015 May 1;42(5):2615–25.
- 125. Esarey E, Schroeder CB, Leemans WP. Physics of laser-driven plasma-based electron accelerators. Reviews of Modern Physics. 2009;81(3):1229–85.
- 126. Albert F, Thomas AGR. Applications of laser wakefield accelerator-based light sources. Vol. 58, Plasma Physics and Controlled Fusion. Institute of Physics Publishing; 2016.

- عظیمه نوریزاده / سعیده کوهستانی / امیرحسین پاینده | ۲۱
- 127. Mayo SC, Stevenson AW, Wilkins SW. In-Line Phase-Contrast X-ray Imaging and Tomography for Materials Science. Materials. 2012 May 24;5(12):937–65.
- 128. Burger K, Ilicic K, Hunger A, Dierolf M, Gunther B, Schmid E, et al. Microbeam radiation therapy at a laser-based compact synchrotron x-ray source. In: 2017 Conference on Lasers and Electro-Optics Europe & European Quantum Electronics Conference (CLEO/Europe-EQEC). IEEE; 2017. p. 1–1.
- 129. Ishikawa T. Accelerator-based X-ray sources: synchrotron radiation, X-ray free electron lasers and beyond. Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences. 2019 Jun 17;377(2147):20180231.
- 130. Chapman Henry N., Caleman Carl, Timneanu Nicusor, Diffraction before destruction. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. 2014; 369 (1647): 20130313.
- 131. Kuhlbrandt W., The Resolution Revolution. Science. 2014; 343 (6178): 1443–1444.
- 132. Sobolev Egor, Zolotarev Sergei, Giewekemeyer Klaus, Bielecki Johan, Okamoto Kenta, Reddy Hemanth K. N., Andreasson Jakob, Ayyer Kartik, Barak Imrich, Bari Sadia, Barty Anton, Megahertz single-particle imaging at the European XFEL. Communications Physics. 2020;3(1):97.
- 133. Edwards, G.; Logan, R.; Copeland, M.; Reinisch, L.; Davidson, J.; Johnson, B.; MacIunas, R.; Mendenhall, M.; Ossoff, R.; Tribble, J.; Werkhaven, J.; O'Day, D. (1994).
 "Tissue ablation by a free-electron laser tuned to theamideIIband".Nature.371(6496):416–9.
- 134. Edwards GS, Austin RH, Carroll FE, Copeland ML, Couprie ME, Gabella WE, Haglund RF, Hooper BA, Hutson MS, Jansen ED, Joos KM. Free-electron-laser-based biophysical and

biomedical instrumentation. Review of scientific instruments. 2003 Jul;74(7):3207-45.

- 135. MacKanos, M. A.; Joos, K. M.; Kozub, J. A.; Jansen, E. D. (2005). "Corneal ablation using the pulse stretched free electron laser". In Manns, Fabrice; Soederberg, Per G; Ho, Arthur; Stuck, Bruce E; Belkin, Michael (eds.). Ophthalmic Technologies XV. Ophthalmic Technologies XV. Vol. 5688. p. 177.
- 136. "Dr Rox Anderson treatment". Retrieved 2007-12-21.
- 137. Burnett, N. H.; et al. (1977). "Harmonic generation in CO2 laser target interaction". Appl. Phys. Lett. 31 (3): 172–174.
- 138. R. M. Williams, W. R. Zipfel, and W. W. Webb, "Interpreting second-harmonic generation images of collagen I fibrils," Biophysical Journal, vol. 88, no. 2, pp. 1377–1386, 2005.
- 139. S.-P. Tai, T.-H. Tsai, W.-J. Lee et al., "Optical biopsy of fixed human skin with backwardcollected optical harmonics signals," Optics Express, vol. 13, no. 20, pp. 8231–8242, 2005.
- 140. A. T. Yeh, N. Nassif, A. Zoumi, and B. J. Tromberg, "Selective corneal imaging using combined second-harmonic generation and twophoton excited fluorescence," Optics Letters, vol.27,no.23,pp.2082–2084,2002.
- 141. C. Ricciardelli and R. J. Rodgers, "Extracellular matrix of ovarian tumors," Seminars in Reproductive Medicine, vol. 24, no. 4, pp. 270–282, 2006.
- 142. L. A. Meredith, L.-P. Katherine, and M. Mala, "Second harmonic generation imaging as a potential tool for staging pregnancy and predicting preterm birth," Journal of Biomedical Optics, vol. 15, article 026020, 2010.
- 143. K. Tilbury, J. Hocker, B. L. Wen, S. Sandbo, V. Singh, and P. J. Campagnola, "Second harmonic generation microscopy analysis of extracellular matrix changes in human idiopathic pulmonary

fibrosis," Journal of Biomedical Optics, vol. 19, no. 8, article 086014, 2014.

- 144. W. Sun, S. Chang, D. C. Tai et al., "Nonlinear optical microscopy: use of second harmonic generation and two-photon microscopy for automated quantitative liver fibrosis studies," Journal of Biomedical Optics, vol. 13, no. 6, article 064010, 2008.
- 145. A. M. Pena, A. Fabre, D. Debarre et al., "Three-dimensional investigation and scoring of extracellular matrix remodeling during lung fibrosis using multiphoton microscopy," Microscopy Research and Technique, vol. 70, no. 2, pp. 162–170, 2007.
- 146. J. A. Armstrong, N. Bloembergen, J. Ducuing, and P. S. Pershan, "Interactions between light waves in a nonlinear dielectric," Physical Review, vol. 127, no. 6, pp. 1918–1939, 1962.
- 147. Y. H. Liao, S. Y. Chen, S. Y. Chou, P. H. Wang, M. R. Tsai, and C. K. Sun, "Determination of chronological aging parameters in epidermal keratinocytes by in vivo harmonic generation microscopy," Biomedical Optics Express, vol. 4, no. 1, pp. 77–88, 2013.
- 148. S. Y. Chen, S. U. Chen, H. Y. Wu, W. J. Lee, Y. H. Liao, and C. K. Sun, "In vivo virtual

۲۲ | فصلنامه لیزر در پزشکی / دوره نوزدهم / شماره (۲)

biopsy of human skin by using noninvasive higher harmonic generation microscopy," IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics, vol. 16, no. 3, pp. 478–492, 2010.

- 149. Y.H.Liao, Y.H.Su, Y.T.Shih, W.S.Chen, S.H. Jee, and C. K. Sun, "In vivo third-harmonic generation microscopy study on vitiligo patients," Journal of Biomedical Optics, vol. 25, article014504,2019.
- 150. S. Witte, A. Negrean, J. C. Lodder et al., "Label-free live brain imaging and targeted patching with third-harmonic generation microscopy," Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 108, no. 15, pp. 5970–5975, 2011.
- 151. W. Liang, G. Hall, B. Messerschmidt, M. J. Li, and X. Li, "Nonlinear optical endomicroscopy for label-free functional histology in vivo," Light: Science & Applications, vol. 6, no. 11, article e17082, 2017.