

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

چکیده

تکنولوژی نوظهور اشعه‌ایکس مبتنی بر لیزر به مرور از فاز تحقیقاتی و آزمایشگاهی عبور کرده و در حال تبدیل شدن به عنوان یک عنصر حیاتی در بسیاری از کاربردهای مهم زندگی به خصوص کاربردهای پزشکی می باشد. با توجه به گسترش یافتن 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 منجر به 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 صورت گرفته و در حال 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 پرتوپزشکی، متخصصین فیزیک پزشکی، متخصصین فیزیک پرتویی و مهندسان اپتیک و لیزر فراهم گردد.

واژگان کلیدی:

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

- ۱- عظیمه نوری زاده واحد دهکردی^۱
- ۲- سعیده کوهستانی^{*۱}
- ۳- امیرحسین پاینده^۲

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

نویسنده مسئول: سعیده کوهستانی

پست الکترونیکی:

saeidehkoohestani@gmail.com

شماره تماس:

مقدمه

اشعه ایکس 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]، اپتوالکترونیکی [۳، ۴]، شیمی [۵]، و اهداف امنیتی [۶]. اشعه ایکس با انرژی بالا با محدوده انرژی ۶ تا ۱۲۰ کیلو الکترون‌ولت یعنی معادل ۲۰ نانومتر تا ۱ نانومتر به عنوان اشعه ایکس سخت^۱ و اشعه ایکس با انرژی کم با طول موج ۳۰۰۰ نانومتر تا ۲۰ نانومتر اشعه ایکس نرم^۲ نامیده می‌شود [۷]. اشعه ایکس 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 اشعه ایکس، بر الگوی جذب یکنواخت آن متکی است [۸]. اشعه ایکس 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. اشعه ایکس نرم به راحتی در هوا و مواد جذب می‌شود. بنابراین کاربردهای آن با موارد استفاده اشعه ایکس سخت کاملاً متفاوت است [۱۱]. کاربرد مهم اشعه ایکس نرم، میکروسکوپ اشعه ایکس و توموگرافی سه بعدی ساختارها و ترکیبات نمونه‌های بیولوژیکی مانند سلول‌ها است [۱۲]. رایج‌ترین دستگاه برای تولید پرتوهای اشعه ایکس، تیوب اشعه ایکس است که طیف وسیعی از انرژی‌های اشعه ایکس را از طریق پدیده ترمزی^۳ تولید می‌کند [۱۳]. منبع مهم دیگر تولید اشعه ایکس، شتاب‌دهنده ذرات است که با استفاده از میدان‌های الکترومغناطیسی، سرعت و انرژی ذرات باردار را بسیار بالا می‌برد. سپس آنها را در پرتوهای متمرکز مشخصی تعریف می‌کند که به تابش سنکروترون^۴ معروف است [۱۴]. محدوده فرکانسی تابش‌های سنکروترون، اشعه ایکس تراهرتز تا سخت را شامل می‌شود و شدت آن به میزان قابل توجهی، بیشتر از شدت اشعه ایکس تولید شده در تیوب‌ها است [۱۵]. منابع اشعه ایکس مبتنی بر سنکروترون، پیشرفت‌های زیادی در زمینه علم اشعه ایکس و کاربردهای آن به همراه داشته‌اند [۱۶]. با اختراع لیزر در اواخر سال ۱۹۵۰ [۱۷] و امکان

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 اشعه ایکس نرم و سخت باز شد [۱۹]. با استفاده از این پیشرفت‌ها، لیزرها می‌توانند پهنای باند وسیعی از تابش‌ها 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 [۷]. ایده منابع اشعه ایکس مبتنی بر لیزر^۵ در سال ۱۹۶۴ ارائه و حدوداً ۲۰ سال بعد، نمونه‌های آن عملیاتی و اجرایی شد [۱۷]. 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 اشعه ایکس مبتنی بر لیزر، لیزرهای اشعه ایکس نرم بودند که در سال ۱۹۸۵ معرفی شدند [۶]. محدوده انرژی این ژنراتورهای شدت بالای اشعه ایکس، ممکن است به محدوده امواج فرابنفش، امواج ایکس نرم و سخت برسد. بسته به محدوده انرژی و کاربردهای مختلف آنها، می‌توان به بررسی ساختار دقیق هسته‌ای و حرکت الکترون‌ها را با رزولوشن زمانی بالا متناسب با حرکات الکترون پرداخت [۲۰] و از سریع‌ترین فرایندهای 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 گرم شده و یک پلاسمای بسیار ناهمگن روی سطح آن تشکیل می‌شود. سپس، از طریق یک فرایند غیرخطی، بخش قابل توجهی از انرژی لیزر ممکن است به جمعیت الکترون‌های فوق حرارتی منتقل شود. پس از گرم کردن 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 می‌شود بخشی از الکترون‌های سریع به سمت هسته هدف عقب‌نشینی کنند، که در آن اشعه‌های ایکس غیرمنسجم ساطع می‌شوند [۲۳].

¹ Hard X-ray² Soft X-ray³ Bremsstrahlung⁴ Synchrotron Radiation⁵ laser-based X-ray

۲- روش‌های مختلف تولید اشعه‌ایکس مبتنی بر 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 ۰/۲ 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 طیفی جذاب از اشعه‌ایکس نرم، پنجره آب^۱ است که به‌ترتیب 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، طیفی شفاف است؛ بنابراین اشعه‌ایکس با این طول موج، برای مطالعات میکروسکوپی نمونه‌های زنده مناسب است [۲۶]. طول موج اشعه‌ایکس کمتر از ۱ نانومتر، اشعه‌ایکس کیلوولت نامیده می‌شود؛ که در آن، انرژی فوتون فراتر از یک کیلو الکترون ولت است [۲۵]. برای اشعه‌ایکس فراتر از انرژی فوتون سه کیلو الکترون ولت، هوا تقریباً شفاف است و این پرتو لیزر اشعه‌ایکس می‌تواند کاربردهای جالبی پیدا کند. توسعه این نوع از لیزرهای اشعه‌ایکس، 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 می‌شود.

باتوجه به افزایش تحقیقات و کاربردهای عملی پرتوهای اشعه‌ایکس [۱۱'۲۸-۳۲]، توسعه منابع اشعه‌ایکس مبتنی بر لیزر، توجه زیادی را به خود جلب کرده است. روش‌ها و محیط‌های فعال مختلفی برای ساخت منابع اشعه‌ایکس مبتنی بر لیزر استفاده شده است. تکنیک‌ها برای افزایش خواص پرتوهای ایکس تولیدشده (مانند انسجام مکانی و زمانی، محدوده انرژی گسترده و شدت شار بالا) بهبودیافته و سبب شده 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 اشعه‌ایکس^۲ [۷'۲۴'۳۳]؛ ۲- لیزر الکترون آزاد اشعه‌ایکس (X-FEL) [۳'۳۳'۲۸'۲۷'۱۹'۱۰'۳۵]؛ ۳- مولدهای هارمونیک بالا (HHG) [۴'۳۶]؛ ۴- مولدهای پراکندگی

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 مبتنی بر 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، به‌طور خلاصه در بخش ۲ مرور می‌شوند. 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 تکنیک‌های 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 تئوری این چشمه‌ها از کتاب‌ها و مقالات با نویسندگان باتجربه در این حوزه و قابل اعتماد گردآوری شود. عمده‌ترین کلیدواژه‌های مورد جستجو، "اشعه‌ایکس مبتنی بر لیزر"، "تکنیک‌های تولید اشعه‌ایکس به کمک لیزر"، "لیزر الکترون 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 بیش از ۱۴ ماه زمان صرف کرده‌اند تا متن حاضر اطلاعات روان و نسبتاً جامعی را درخصوص معرفی این‌گونه چشمه‌های اشعه‌ایکس و کاربردهای هیجان‌انگیز آنها در حوزه پزشکی فراهم آورد.

¹ water window

² X-Ray Laser

³ X-Free Electron Laser (X-FEL)

⁴ High Harmonic Generator (HHG)

انرژی تابشی برای کاربردهای مختلف مورد بررسی قرار گرفته‌اند که عبارتند از: محیط‌های گازی، محیط‌های مایع، محیط‌های جامد و محیط‌های مبتنی بر پلاسما [۱۹۰۲۵۵۲]. هر محیط، مزایا و معایب خود را دارد [۲۴۰۵۳]. در مولدهای کوچک، پالس‌های لیزری با فرکانس بالا با انرژی کم یا متوسط در یک هدف جامد برای تولید اشعه‌ایکس با قدرت بالا استفاده می‌شوند و می‌توان با استفاده از پالس‌های لیزری زیر پیکوثانیه [۲۰]، یک اشعه‌ایکس کوتاه پرنرژی تولید کرد. این رویکردهای جدید از نظر ابعاد کوچک، فراوانی در دسترس بودن، مقرون به صرفه بودن و رزولوشن زمانی بالاتر نسبت به نسخه‌های اولیه برتری دارند. از آنجاکه دسترسی به ابعاد نانومتر یا حتی زیر نانومتر مواد در تحقیقات و کاربردهای اشعه‌ایکس اهمیت بسزایی دارد، روش‌های متنوعی برای تولید اشعه‌ایکس مبتنی بر لیزر توسعه یافته است که قادر به تولید طول موج‌های کوتاه‌تر و با سرعت بیشتر هستند [۷۰۵]. با توجه به اینکه بازده تبدیل پلاسما نسبت به مواد هدف گازی یا مایع، بالاتر است، برای رسیدن به انرژی بیشتر به منظور عبور چگالی بالاتری از اتم‌های یونیزه شده بزرگ، پلاسما به عنوان محیط فعال، انتخاب بهتری است [۵۴۰۵۵]. منابع پلاسمایی تولیدشده با لیزر که به LPP^۱ معروف هستند، به عنوان منابع بسیار روشن با شدت بالا [۱۸۰۵۲۰۵۶۰۵۷] در نظر گرفته می‌شوند. 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 محیط، تابش لیزر جذب بالایی دارد و منجر به بازده تبدیل بالا و در نتیجه، انرژی اشعه‌ایکس بالا می‌شود [۵۸]. مهمترین مرحله در ایجاد اشعه‌ایکس سخت از پلاسمای تولیدشده با لیزر، توانایی هدف در جذب خوب تابش‌های نوری و گرم کردن پلاسما است. این پلاسمای گرم‌شده، الکترون‌ها را تحریک می‌کند و در نهایت، منجر به 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 با از طریق وارونگی جمعیت و در نتیجه انتشار لیزر [۱۸۰۶۰] و یا از طریق تولید هارمونیک‌های مرتبه بالا [۶۱۰۶۲] به دست آورد. وارونگی جمعیت (در اکثر پیاده‌سازی‌ها) یا از طریق تحریک الکترون‌های برخوردی (که برخورد بین الکترون‌ها و

کامپتون معکوس (ICS)^۱ [۴۳-۸۰۴۱]؛ ۵- پلاسمای تولیدشده با لیزر در کلاس مگاژول^۲ [۴۶-۴۴]؛ ۶- پلاسماهای تولیدشده با لیزر در کلاس پتاوات^۳ [۱۴۰۴۴۰۴۶] و ۷- شتاب‌دهنده میدان دنباله لیزری (LWFA)^۴ [۱۳۰۴۷۰۴۸].

برای تولید طیف وسیعی از انرژی‌های اشعه‌ایکس در تکنیک‌های مختلف، از مواد هدف فعال، ساختار و انرژی‌های لیزر مختلفی استفاده می‌شود. به عنوان مثال، یک پرتوی اشعه‌ایکس یک کیلو الکترون ولتی، می‌تواند با استفاده از لیزرهای اشعه‌ایکس یا روش‌های تولید هارمونیک بالا ایجاد شود [۱۶]. با استفاده از پلاسماهای تولیدشده با لیزر کلاس مگاژول یا منابع کامپتون معکوس می‌توان فوتون‌هایی با انرژی ده‌ها کیلو الکترون ولت ایجاد کرد. اشعه‌ایکس با انرژی مگا الکترون ولت، ممکن است از پلاسماهای تولیدشده با لیزر کلاس پتاوات نتیجه شود [۴۴۰۴۶]. تولید پرتوهای اشعه‌ایکس گیگا الکترون ولت نیز با استفاده از تکنیک شتاب‌دهنده میدان دنباله لیزری امکان‌پذیر است [۴۹].

استفاده از تکنیک مبتنی بر لیزر برای ساخت منابع اشعه‌ایکس، مزایای زیادی برای محققان و کاربران دارد؛ از جمله: دسترسی آسان‌تر، هزینه کمتر، طول پالس کوتاه‌تر و اندازه منبع کوچکتر. همان‌طور که قبلاً نیز اشاره شد، پایه اصلی لیزرهای اشعه‌ایکس^۵ همان اصل کار لیزرهای معمولی است [۵۰]. آنها به یک محیط تقویت‌کننده که در حالت وارونگی جمعیت قرار گیرد و پمپی مانند لامپ فلش، لیزر یا جریان الکتریکی برای تولید الکترون‌های پرنرژی، نیاز دارند. سپس یک فوتون انرژی اضافه سیستم را آزاد می‌کند و این انرژی اضافی 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 اشعه‌ایکس، فرایند انتقال باید به اندازه کافی پرنرژی باشد؛ یعنی تفاوت انرژی بین دو حالت در حد انرژی مربوط به اشعه‌ایکس باشد. محیط‌های فعال مختلف، نقش مهمی در محدوده انرژی اشعه‌ایکس ساطع‌شده دارد [۵۱]. چندین محیط فعال برای رسیدن به طول موج مطلوب 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

یون‌ها، حالت‌های یونی برانگیخته را در مکانیزمی ایجاد می‌کند که شبیه وارونگی جمعیت در لیزر یون نوری آرگون است) حاصل می‌شود، 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 کمتر ایجاد می‌کند [۱۷]. انسجام اشعه ایکس نرم معمولاً توسط دو رزولوشن زمانی و مکانی در نظر گرفته می‌شود [۳۷]. رزولوشن زمانی پالس لیزر در محدوده چند فمتوثانیه تا چند نانوثانیه است و انرژی آنها محدوده‌ای از چندین میلی‌ژول تا چندین کیلو ژول را پوشش می‌دهد. در مقایسه با سنکروترون‌ها و لیزرهای الکترون آزاد (که در ادامه توضیح داده خواهد شد)، درخشش منابع پلاسما تولیدشده توسط لیزر، چندین مرتبه کمتر است. با این حال، یکی از راه‌های افزایش درخشندگی آنها، قدرت بیشتر پالس لیزر می‌باشد. از طرف دیگر، چگالی مواد هدف تأثیر زیادی بر شدت فوتون‌های نرم اشعه ایکس دارد؛ درحالی‌که اساساً میزان درخشندگی منبع با چگالی رابطه مستقیم دارد. بنابراین، درخشان‌ترین پلاسماها را می‌توان با مواد جامد به دست آورد. مواد مورد نظر روی سیلندرهای دوار [۵۶] یا نوارهایی قرار می‌گیرند که به سرعت در حال حرکت هستند [۱۸] و نرخ تکرار حداکثر تا ۱ کیلوهرتز را ارائه می‌دهند. از مواد هدف مناسب می‌توان به طلا یا قلع اشاره کرد که می‌توانند تابش‌هایی در طول موج ۱۳/۵ نانومتر تولید کنند [۲۴، ۶۳]. علاوه بر این، منابعی وجود دارند که از گازهای سرد در یک فاز جامد استفاده می‌کنند؛ مانند یک رشته آرگون که اشعه ایکس نرم را در محدوده طول موج ۲-۵ نانومتر ساطع می‌کند [۲۵]. اندازه‌های قابل دستیابی پلاسما با اهداف جامد، نسبتاً کوچک و در حدود چند ده میکرومتر است [۶۴].

یکی دیگر از تکنیک‌های قابل توجه برای تولید اشعه ایکس، لیزرهای الکترون آزاد^۱ (FEL) است [۲۸، ۳۴، ۶۵]. لیزر الکترون آزاد اشعه ایکس^۲ (X-FEL) به لطف پیشرفت در فناوری شتاب‌دهنده خطی امکان‌پذیر شده است. در دستگاه‌های X-FEL، برای به دست آوردن روشنایی بالا، از طریق 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.

پایه‌سازی‌های جدید و انعطاف‌پذیر X-FEL، به این روش اجازه می‌دهد تا با هر کاربرد خاصی مانند فیزیک شیمی و علوم زیستی سازگار باشد. می‌توان از FEL برای پرکردن شکاف در مناطق طیفی که منابع منسجم در دسترس نبوده، استفاده کرد [۱۹] و از آنها برای تولید هر طول موج بهره برد [۶۶]. به طور کلی، تمام تلاش‌ها بر روی افزایش فرکانس امواج تولیدشده به سمت اشعه ایکس سخت متمرکز است. در عین حال، 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 تصویربرداری از ساختارهای بسیار کوچک در حد اندازه‌های یک اتم محسوب می‌شود [۱۰، ۳۴]. برای انجام این کار، یک لیزر فوق‌العاده درخشان اشعه ایکس با پالس بسیار کوتاه و سریع مورد نیاز است که در مقیاس نانومتری فوکوس شده باشد. لیزرهای الکترون آزاد از بهترین لیزرها از نظر محدوده فرکانس قابل تنظیم، حداکثر دامنه و متوسط توان تابش هستند [۲۷، ۶۷]. الکترون‌های تولیدشده به طور تصادفی در FEL را می‌توان در یک محفظه متشکل از یک امتداددهنده بلند تقویت کرد و در نهایت، یک پرتو شبه منسجم با شدت بالا بدون نیاز به آینه‌ها و دانه‌های کامل به دست آورد [۱۰، ۲۸]. دستگاه X-FEL می‌تواند تابش‌هایی با انرژی در حدود گیگاوات و رزولوشن فمتوثانیه تولید کند [۶۸]. ترکیبی از این دو مزیت به X-FEL اجازه می‌دهد که حداکثر روشنایی را ۱۸۰ تا ۲۰۰ دسی‌بل بالاتر از ژنراتورهای سنکروترون معمولی تولید کنند [۲۳]. با توجه به این پیشرفت‌ها، روش‌های اشعه ایکس لیزر الکترون آزاد، جایگزین‌های مناسبی برای اشعه ایکس تولیدی توسط سنکروترون‌ها می‌باشد [۱۶، ۶۹]. با این حال، ظهور FELهای اشعه ایکس، به هیچ وجه، سایر منابع تابش سنکروترون را منسوخ نکرده است. برای برخی از کاربردها، از جمله مواردی که نیاز به سطح بالایی از ثبات یا شار دارند، تابش سنکروترون می‌تواند جذاب‌تر از X-FEL باشد [۱۴، ۷۰]. لیزرهای الکترون آزاد می‌توانند چندین حالت کار داشته باشند: نوسان‌ساز، تقویت‌کننده و انتشار خودبه‌خودی تقویت‌شده [۱۹، ۲۷]. پیشرفت‌هایی در زمینه قابلیت‌های FEL اشعه ایکس در چندین زمینه در حال انجام است؛ از جمله: تولید اشعه‌های ایکس نرم کاملاً منسجم از طریق تولید هارمونیک، بهبود انسجام اشعه ایکس سخت از طریق تکنیک خود کاشت و تولید پالس اشعه ایکس با مشخصات خاص برای هر کاربرد (مانند

¹ Free-electron lasers² X-ray Free Electron Laser

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 چربی‌ها بدون آسیب‌رساندن به پوست روی آن پیشنهاد کرد. در طول موج‌های مادون قرمز، آب موجود در بافت توسط لیزر گرم می‌شود، اما در طول موج‌های مربوط به ۹۱۵، ۱۲۱۰ و ۱۷۲۰ نانومتر، لیپیدهای زیرسطحی به طور متفاوتی از آب گرم می‌شدند. کاربردهای احتمالی این فوتومولیز انتخابی (گرم کردن بافت‌ها با استفاده از نور) شامل تخریب انتخابی لیپیدهای سبوم برای درمان آکنه و همچنین هدف قرار دادن سایر چربی‌های مرتبط با سلولیت و چربی بدن و همچنین پلاک‌های چربی تشکیل شده در شریان‌ها است که می‌تواند 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 ماورای بنفش و حتی اشعه‌ایکس تبدیل کند. برای دستیابی به فرایند تبدیل فرکانس، می‌توان یک پرتو لیزر فمتوثانیه را روی یک هدف گازی، متمرکز کرد. به دلیل سادگی، اندازه مناسب و مقرون به صرفه بودن، HHG به طور چشمگیری به عنوان منبع تنظیم لیزری ماورای بنفش و اشعه‌ایکس به منظور جایگزینی برای منبع سنکروترون (که بسیار گرانتر و بزرگتر است) و لیزر الکترون آزاد استفاده می‌شود. در فرآیند تولید هارمونیک بالا، یک پرتو لیزر در یک محدوده مشخص، به سمت هدفی که می‌تواند گاز زنون باشد، متمرکز می‌شود [۲۵۷۲]. در نیم چرخه اول، الکترون‌ها نور را جذب می‌کنند و برانگیخته می‌شوند؛ اما وقتی به نیمه چرخه دوم می‌رسد، الکترون‌ها تمایل دارند انرژی جذب شده خود را در قالب طیف وسیعی از تابش‌ها از دست بدهند. شماتیک نحوه تولید پرتو HH در شکل ۱ نمایش داده شده است. فرکانس قطع انتشار HHG، متناسب با حداکثر انرژی مجازی است که هر الکترون می‌تواند جذب کند. این سیگنال می‌تواند 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، می‌تواند خود را با استفاده از روش برخورد در پلاسما تقویت کنند. علاوه بر این، ویژگی پهنای خط باریک پلاسما می‌تواند انسجام تشعشعات آن را

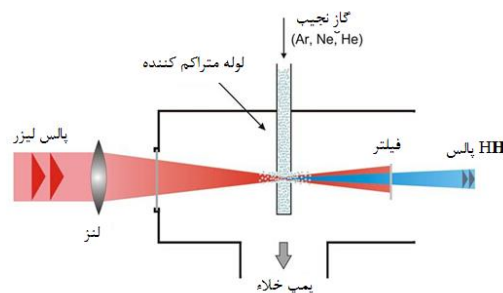
تولید اشعه‌ایکس چند رنگ یا چند پالس [۳۸۴۰]. توانایی ایجاد تشعشع در هارمونیک‌های بالاتر با فرکانس پایه، به‌ویژه برای تولید بالاترین انرژی فوتونی ممکن جنبه مهمی از FEL‌های بهره‌بردار است [۴۰۶۱]. یک لیزر الکترون آزاد مولد اشعه‌ایکس سخت در پیکربندی نوسان‌ساز، می‌تواند پرتوهای اشعه‌ایکس بسیار پایداری را با خلوص طیفی فوق‌العاده بالا و میانگین روشنایی بالا تولید کند [۳۸].

پیشرفت‌ها در علم و فناوری اشعه‌ایکس، منجر به 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 لیزری الکترون آزاد اشعه‌ایکس شده است که 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 سریع ۰/۱ تا ۱۰ فمتوثانیه منسجم از یک دستگاه در مقیاس رومیزی، با استفاده از فرآیند نوری غیرخطی شدید تولید هارمونیک مرتبه بالا است [۷۱]. منابع لیزری الکترون آزاد اشعه‌ایکس می‌توانند امکان تصویربرداری از پروتئین‌ها را با استفاده از کریستالوگرافی فراهم سازد. این مطلب از آن جهت قابل توجه است که در تصویربرداری با تکنیک‌های معمولی، به دلیل عدم قرارگیری پروتئین‌ها به صورت یک توده منسجم تنها امکان تصویربرداری ۲۵ درصد از تعداد کل آنها فراهم می‌شد [۱۳۰]. از جمله موارد استفاده از لیزرهای الکترون آزاد، استفاده از آنها در نشانگرهای زیستی جدید برای بیماری‌های متابولیک است. با استفاده از انتخاب‌پذیری و حساسیت هنگام ترکیب طیف‌سنجی یونی مادون قرمز و طیف‌سنجی جرمی، دانشمندان می‌توانند اثر انگشت ساختاری مولکول‌های کوچک در نمونه‌های بیولوژیکی، مانند خون یا ادرار، ارائه دهند [۱۳۱ و ۱۳۲]. اولین مورد استفاده از لیزر الکترون آزاد در تحقیقات گلن ادواردز و همکارانش در مرکز FEL دانشگاه واندربیلست 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 از بین برد [۱۳۳]. این منجر به جراحی‌هایی بر روی انسان شد، از سال ۱۹۹۹، کوپلند 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

اولین نسل هارمونیک‌های بالا در سال ۱۹۷۷ با برهمکنش پالس‌های 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 فیبریلار ایده‌آل است. درحالی‌که سایر پروتئین‌های ساختاری مانند لامینین کلاژن غیرفیبریلار، فیبرونکتین و الاستین با این 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 از جمله تاندون، پوست، قرنیه، عروق خونی و استخوان و همچنین در استرومای داخلی نظیر اندام‌هایی مانند تخمدان، دهانه رحم، ریه، 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 می‌شود [۱۴۶].

سان و همکارانش^۱ 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 از جمله لایه شاخی، لایه گرانولوزوم، لایه خاردار و لایه پایه 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 در نهایت سازماندهی کلی خود را از دست می‌دهند. علاوه بر این، مورفولوژی کراتینوسیت پایه معیار امتیازدهی 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 بیوپسی سرطان پوست موفقیت‌آمیز بود [۱۴۸].

افزایش دهد که برای تصویربرداری و تحقیق در مقیاس‌های چند نانومتری مناسب است [۵۳۰۵۵]. به کمک روش تولید هارمونیک بالا می‌توان با کاهش مدت زمان پالس‌های لیزر، به تولید یک باند اشعه‌ایکس نرم رسید [۱۹۰۵۵]. هرچند HHG در ناحیه طیفی اشعه‌ایکس نرم، تفاوت‌های قابل‌توجهی با تولید هارمونیک بالا در ناحیه فرابنفش دارد؛ اما به رویکردهای جدیدی برای تولید و مشخص‌کردن پالس‌های آتوئانه نیاز است [۵۵۰۷۳]. پالس‌های آتوئانه‌ای، کاملاً منسجم و نرم اشعه‌ایکس، اکنون از طریق تولید هارمونیک مرتبه بالا در دسترس هستند. بااین‌حال، انرژی خروجی برای کاربردهای مختلف، مانند آزمایش‌های غیرخطی پرتو ایکس نرم در مقیاس آتوئانه، کاشت لیزرهای الکترون آزاد پرتو ایکس نرم، طیف‌سنجی‌های آتوئانه و تصویربرداری تک شات کافی نیست [۳۶۰۵۵]. در مقایسه با دیگر راه‌های نشان داده شده برای تولید پالس‌های آتوئانه، HHG نسبت به آنها فشرده‌تر است و از مزایایی مانند هزینه نسبتاً کم، ثبات بالا و همگام‌سازی ذاتی با لیزر پيشران بهره می‌برد [۳۶۰۷۳]. رزولوشن زمانی در حد آتوئانه می‌تواند در بسیاری از کاربردها، مهم و قابل توجه باشد. دینامیک‌های مختلف فوق سریع، یکی از موضوعات تحقیقاتی جالب و مهم پدیده‌های غیرخطی از طریق تفکیک زمانی آتوئانه است. به‌عنوان مثال، در این خصوص، پالس‌های اشعه‌ایکس به‌دلیل عمق نفوذ بسیار عمیق‌تر برای بررسی فرایند غیرخطی جذب دو فوتون، می‌توانند مفیدتر از پالس‌های فرابنفش عمل کنند [۳]. کاهش مدت زمان پالس از فم‌توئانه به آتوئانه، امکان ثبت بلادرنگ حرکات الکترون‌ها، اتم‌ها و مولکول‌ها را فراهم کرده است [۵۵]. علاوه بر این، واگرایی کم و قابلیت تولید نور با انسجام فضایی کامل، پراش و تصویربرداری استاتیکی و دینامیکی را با وضوح ده‌ها نانومتر ممکن ساخته است [۷۴].



شکل ۱: شماتیک نحوه تولید پرتو HH

¹ Sun

می‌تواند به راحتی تا ۱۰۰ کیلوولت افزایش یابد [۴۳]. این منابع، هزینه کمتر و اندازه نسبتاً کوچکی دارند و به همین دلیل برای آزمایشگاه‌ها و مراکز درمانی مناسب‌تر و مقرون به صرفه‌تر هستند [۴۱، ۴۲]. این منابع نیمه تکرنگ (چند درصد پهنای باند) اشعه ایکس، بیشترین کاربرد را در تصویربرداری‌های پزشکی پیدا کرده‌اند [۴۲].

تولید اشعه ایکس و اشعه گاما براساس تابش سنکروترون از الکترون‌های آزاد، اساس بسیاری از علوم مدرن اشعه ایکس 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 شتاب‌دهنده‌های معمولی ذرات، رسیدن به انرژی بالای الکترون، به طور معمول، مستلزم استفاده از ابزارهایی است که بیش از ۱۰۰ متر طول دارند [۲۷، ۴۲]. این منابع اشعه ایکس فشرده، کم هزینه و تکرنگ، براساس شتاب میدان بسیار بالا و دستگاه‌های ضرب کننده کوتاه دوره تولید می‌شوند که هزینه زیاد و تجهیزات با اندازه بزرگی نیاز دارد. هرچند توانسته‌اند کاربردهای مختلف پیشرفته اشعه ایکس اعم از تکنیک‌های جدید اشعه ایکس درمانی تا بررسی فعال مواد حساس را امکان پذیر کنند [۴۲]. اما منابعی با چنین فشردگی را می‌توان با یک روش تمام نوری که از یک شتاب‌دهنده با گرادیان لیزری براساس لیزر الکترون آزاد معکوس (IFEL) استفاده می‌کند و به دنبال آن نقطه برخورد برای پراکندگی کامپتون معکوس استفاده شود، ایجاد کرد [۴۲]. تحقیقات انجام شده نشان داده که استفاده از شتاب IFEL با فعل و انفعال ICS، قطاری از پالس‌های اشعه ایکس با شدت بسیار بالا را تولید می‌کند [۴۲، ۷۷]. تحقیقات بسیاری در جهان برای به کارگیری تکنیک پراکندگی کامپتون به منظور تولید اشعه ایکس در زمینه‌های مختلف تحقیقی و کاربردی مانند میراث فرهنگی، تصویربرداری و درمان سرطان انجام شده است [۴۲، ۴۳، ۷۵].

همان‌طور که قبلاً اشاره شد، مدت هاست 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 فوق العاده بالا (بیشتر از ۱۰^{۱۸} وات بر سانتی متر مربع)، روش جدیدی برای شتاب دادن الکترون به انرژی‌های بسیار بالا به نام شتاب‌دهنده میدان دنباله لیزری (LWFA) ایجاد شده است [۴۷].

در اینجا، آنها توانستند سیتوپلاسم سلولی کراتینوسیت‌ها، ملانوسیت‌ها، گلبول‌های قرمز و فیرو بلاست‌ها از طریق هارمونیک سوم و کلاژن و الیاف الاستین به ترتیب توسط هارمونیک دوم و اتوفلورسانس شناسایی کنند.

این رویکرد چندوجهی تجمع سلول‌های ملانوما را در اپیدرم در ملانوم و همچنین گره‌های سلول‌های تومور محصور شده توسط فیبرهای کلاژن در کارسینوم سلول پایه رنگدانه‌ای (BCC)^۱ 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 [۱۵۰]. موارد دیگر استفاده از هارمونیک‌ها بررسی سازمان سلولی در ریز محیط بافتی در تعدادی از اختلالات (به عنوان مثال، جنین) یا در تصویربرداری سطحی (به عنوان مثال، پوست) است [۱۵۱].

یکی از تلاش‌های عمده در طرح‌های جدید منبع اشعه ایکس، پراکندگی لیزر - کامپتون است که پراکندگی معکوس کامپتون / تاسون (ICS) نیز نامیده می‌شود. در این روش، اشعه ایکس با پراکندگی کامپتون نور لیزر توسط یک پرتو الکترون تولید می‌شود. هنگامی که یک فوتون با الکترونی که انرژی جنبشی آن در مقایسه با انرژی فوتون زیاد است (در حد چند MeV)، برهم‌کنش می‌کند، ممکن است از الکترون پراکنده شود و به اندازه الکترون انرژی بگیرد. مزیت اصلی این منابع این است که می‌تواند اشعه ایکس شبیه تابش سنکروترون تولید کند؛ درحالی‌که برای انرژی یک پرتو ایکس معین، به انرژی پرتو الکترون کمتری در مقایسه با سنکروترون‌ها نیاز دارد و نیاز به شتاب‌دهنده الکترون را تا حد زیادی کاهش می‌دهد [۷۵]. اگرچه اوج روشنایی اشعه ایکس چنین منابعی، کمتر از چیزی است که می‌توان از منابع روشنایی بالا مانند سنکروترون‌ها یا لیزرهای الکترون آزاد به دست آورد؛ اما یکی از ویژگی‌های مهم این منابع، این است که فوتون‌های اشعه ایکس را با انرژی قابل تنظیم در محدوده طیفی گسترده‌ای فراهم می‌کند که

^۱ pigmented basal cell carcinoma (BCC)

^۲ Groot

۳-۱- میکروسکوپی اشعه ایکس

مطالعه سلول‌های زیستی و سلول‌های اندامک‌ها با استفاده از تصاویر فضایی با کیفیت و در شرایط طبیعی، موضوعی است که بسیاری از دانشمندان به آن علاقه دارند؛ به کمک اشعه ایکس مبتنی بر لیزر می‌توان به بررسی بسیاری از خصوصیات سلول‌ها و اجزای سلولی پرداخت. به عنوان مثال، یافتن و بررسی محل‌هایی از سیتوپلاسم که آنزیم‌های حل‌شدنی در آن قرار دارند یا بررسی نوع اتصال آنها به ساختار سلول یا آزاد بودن آنها را می‌توان به کمک ویژگی‌های برجسته میکروسکوپی اشعه ایکس مبتنی بر لیزر انجام داد [۲۱]. بررسی ساختارهای تجمعی پروتئینی، درون سلول‌های زنده و چگونگی سازمان‌دهی ساختار غشای لیپیدی توسط اسکلت سلولی، موضوعاتی هستند که به لطف وجود و به کارگیری منابع اشعه ایکس مبتنی بر لیزر امکان‌پذیر شده‌اند [۷۸]. برای رسیدن به این اهداف، قدرت تفکیک زمانی، حداقل باید کمتر از مقیاس زمانی میلی‌ثانیه باشد؛ تنها در این شرایط، تصویربرداری از ساختار سلول و بازآرایی اسکلت سلولی در هنگام تقسیم سلولی، ممکن خواهد بود [۷۹]. مشکلات تجربی همانند نوسانات و تغییرات مکانی، توسط تابش لیزر اشعه ایکس از بین خواهند رفت. اگر همدوسی به لیزر اشعه ایکس اضافه شود، تصویربرداری سه‌بعدی از ساختار اسکلت سلولی ممکن خواهد شد. در شکل ۲ نحوه عملکرد دستگاه ماکروسکوپی لیزر اشعه ایکس نشان داده شده است. در تحقیقات میکروسکوپی نوری بر روی موجودات زنده، به وضوحی به میزان ۵۰۰ آنگستروم رسیده‌اند که با استفاده از یک لیزر تولیدکننده پلاسمای ساطع‌کننده اشعه ایکس، ممکن شده است [۱۲].

باین‌حال با استفاده از میکروسکوپ الکترونی می‌توان به بهبودی ۱۰۰ برابر دست یافت؛ اما با استفاده از این میکروسکوپ، نمی‌توان سلول‌های خیس یا زنده را مطالعه کرد. زیرا الکترون‌ها (برخلاف پرتوهای ایکس) نمی‌توانند به ضخامت سلول‌های زنده نفوذ کنند و سلول زنده باید در فضای آزاد باقی بماند. معمولاً ضخامت سلول‌های زنده در محدوده یک الی ده میکرومتر می‌باشد [۳۹].

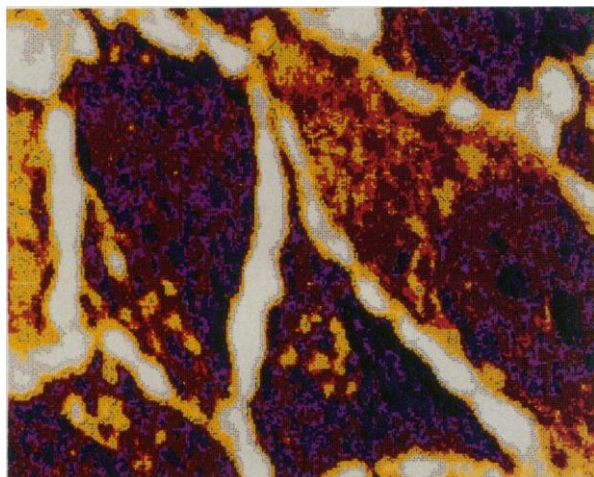
در این تکنیک، موج پلاسما را می‌توان تنها با یک پالس ایجاد کرد و توسط قطاری از پالس‌های یک لیزر قوی که در یک پلاسما ضعیف منتشر می‌شود، آن را هدایت کرد [۴۹]. این شتاب‌دهنده‌های لیزری، شتاب‌دهنده‌های ذرات مبتنی بر پلاسما با گرادیان شتاب بالا هستند که قادر به تولید پرتوهای الکترونی فوق‌نسبیتی می‌باشند. در 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 غیرمخرب کنتراست فاز اشعه ایکس و توموگرافی مواد ناهمگن می‌تواند مناسب باشد. پرتوهای ایکس تولیدی از شتاب‌دهنده میدان دنباله لیزری می‌تواند جایگزینی برای منابع سنکروترون معمولی برای تصویربرداری با وضوح بالا از ریزساختارهای پیچیده فراهم کند.

۳- کاربرد منابع اشعه ایکس مبتنی بر لیزر در فعالیت‌های پزشکی

همان‌طور که در مبحث قبل اشاره شد، چشمه‌های مولد اشعه ایکس 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 اشعه ایکس در حوزه‌های مختلف پژوهش، صنعت، زیست‌شناسی و پزشکی باشد. بسیاری از کاربردهای دیگر این نوع چشمه‌ها، همچنان در دست تحقیق و بررسی‌های بیشتر می‌باشد. به کارگیری نوع چشمه لیزر اشعه ایکس در هر یک از این کاربردها، تا حد زیادی به مشخصات آن دستگاه و مشخصات اشعه تولیدی آن چشمه از جمله: ویژگی‌های طول موج کوتاه لیزر، شدت نور، واگرایی کم، طول پالس کوتاه و نرخ تکرار بالا بستگی دارد. این چشمه‌های 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 اشعه ایکس مبتنی بر لیزر در حوزه پزشکی مورد بررسی قرار می‌گیرد. از جمله کاربردهای عمده این چشمه‌ها در پزشکی و زیست‌شناسی که پایه بسیاری از مطالعات و یافته‌های پزشکی می‌باشد، می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: ۱- میکروسکوپی اشعه ایکس، ۲- هولوگرافی اشعه ایکس، ۳- رادیوگرافی‌های اشعه ایکس و ۴- پرتو درمانی اشعه ایکس.

اشعه‌ایکس مبتنی بر لیزر، پرتوهای ایکس با شدت و کانونی‌سازی مناسبی در دسترس هستند که فرصت‌های فوق‌العاده‌ای را در حوزه میکروسکوپی فراهم می‌کنند [۱۸۲].

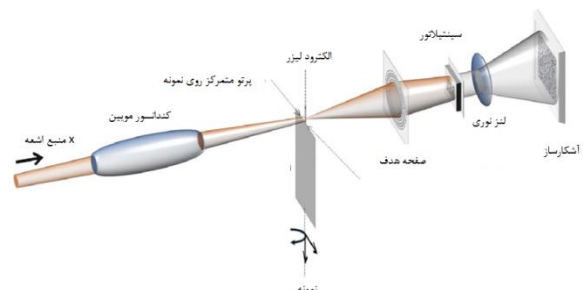
از بین چشمه‌های ایکس مبتنی بر لیزر، چشمه‌های ایکس نرم که طول موجی بین ۴/۴ نانومتر تا ۲/۳ نانومتر دارند، برای مطالعات میکروسکوپی نمونه‌های زنده بسیار مناسب عمل می‌کنند؛ زیرا اشعه‌ایکس با این طول موج نسبت به آب شفاف است [۲۴]. نمونه تصویر حاصل از میکروسکوپی اشعه ایکس از یک سلول زنده با ابعاد حدود ۱۸ نانومتر 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 به منظور میکروسکوپی با این رنج طول موج مورد استفاده قرار بگیرند [۳۴].



شکل ۳: نمونه تصویر حاصل از میکروسکوپی اشعه ایکس از یک سلول زنده با ابعاد حدود ۱۸ نانومتر [۲۴]

۲-۳- هولوگرافی اشعه ایکس

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]. در واقع، یک هولوگرام اشعه‌ایکس می‌تواند تصاویر سه‌بعدی با تفکیک زمانی بالا از یک سلول زنده ارائه دهد.

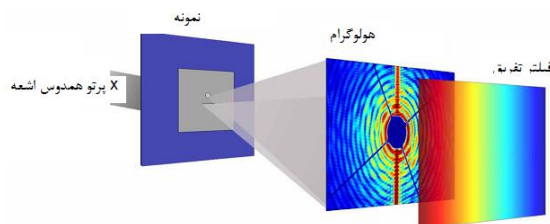


شکل ۲: ساختار عملکرد یک نوع دستگاه ماکروسکوپی برای تصویربرداری سلول زنده

با استفاده از اشعه‌ایکس می‌توان قدرت تفکیک را در تحقیقات افزایش داده و به حدود ۰/۰۱ میکرومتر (۱۰۰ آنگستروم) دست یافت [۸۰]. این قدرت تفکیک برای دستیابی به تصاویر ویروس‌ها، DNA و RNA کافی خواهد بود. میکروسکوپی پرتوهای ایکس، می‌تواند شکاف موجود میان روش‌های نوری و الکترونی را پوشش دهند و روش‌های کلاسیکی را تکمیل کنند. در میکروسکوپی برخورد با پرتوهای ایکس، نمونه توسط پرتو ایکس مبتنی بر لیزر مورد تابش قرار می‌گیرد. در این شرایط، هیچ‌گونه 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. علاوه بر 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 اندازه‌گیری شود. آسیب ناشی از تابش‌ها، یکی از مهمترین مسائل در میکروسکوپی و تصویربرداری کیفیت بالا با استفاده از اشعه‌ایکس است. با استفاده از این روش و حتی با قدرت تفکیک متوسط نیز می‌توان سلول‌های زنده را مشاهده کرد. با این حال، اگر منبع اشعه ایکس مبتنی بر لیزر وجود داشته باشد، به احتمال زیاد، نمونه زنده در قدرت تفکیک بالا (۱۰۰ آنگستروم)، دوز مرگ از پرتوهای ایکس را دریافت خواهد کرد. با این حال، ساختارهای مناسب سلولی بدون تغییر باقی خواهند ماند [۸۱]. بنابراین با استفاده از میکروسکوپی با اشعه‌ایکس مبتنی بر لیزر می‌توان اطلاعاتی در مورد دوز آستانه کسب کرد. با وجود چشمه‌های

رمزگذاری فازها در شدت هولوگرام، فقط تا یک مدول از π است. به عبارت دیگر، 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 بازبازی 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 اشعه ایکس در شکل ۴ نشان داده شده است.

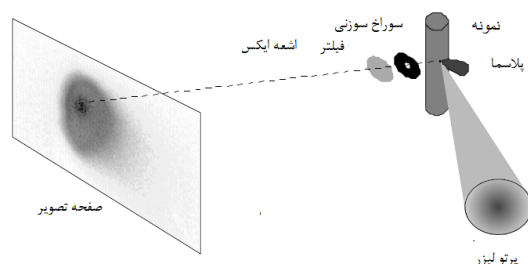


شکل ۴: ساختار یک دستگاه هولوگرافی اشعه ایکس

به طور کلی، به دلیل برهم کنش ضعیف پرتوهای ایکس با ماده و متکی بودن این روش به تداخل پرتوهای اشعه ایکس، هولوگرافی اشعه ایکس بستگی زیادی به منبع اشعه ایکس مورد استفاده دارد. توسعه هولوگرافی اشعه ایکس به ویژه با ظهور منابع تابش سنکروترون نسل سوم که برای اولین بار قادر به ارائه مقدار قابل توجهی از شار اشعه ایکس منسجم بودند، آغاز شد [۸۸]. این حال، امروزه تمرکز تجربی برای یافتن تصحیح انحراف لنز به جنبه‌های دیگر تغییر کرده است. اولاً، بازسازی تابع موج کامل شامل امکان کنتراست فاز است که اغلب قوی‌تر از کنتراست جذبی در محدوده اشعه ایکس 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 صورت گرفته در حوزه تولید اشعه ایکس برای کاربردهای زیست‌شناسی، فناوری حاضر به وضوح ۴۰۰ آنگستروم ارتقا یافته است [۸۹]. این امر، اهمیت و برتری استفاده از یک پرتو ایکس مبتنی بر لیزر با مدت زمان عملکرد نانو ثانیه را در زمینه مطالعه سلول‌های زنده به وضوح نشان می‌دهد. برای درک بهتر اساس زیست مولکولی در طبیعت زندگی، ارزیابی ماکرومولکول‌ها در بافت‌های زنده به صورت جداگانه (که امر بسیار

امروزه مطالعه همه جانبه برای بررسی مشکلات و امکانات خاص بیومیکرو هولوگرافی با لیزرهای اشعه ایکس انجام شده است [۲۶]. هولوگرام‌های اشعه ایکس گرفته شده 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 [۳۶]. هولوگرام اشعه ایکس با استفاده از یک لیزر اشعه ایکس و یک آینه اشعه ایکس با کیفیت لیزر تقریباً معمولی ساخته می‌شود [۸۴]. روشنایی بالا و طول انسجام زیاد لیزرهای اشعه ایکس، پتانسیل لازم را برای ثبت تصاویر هولوگرافی سه بعدی با وضوح بالا در شرایط آزمایشگاهی از ریزساختارهای بیولوژیکی متفاوت فراهم کرده است [۸۴]. از زمان اولین نمایش لیزرهای اشعه ایکس، هولوگرافی اشعه ایکس و تداخل سنجی به شدت مورد مطالعه قرار گرفته است. آزمایش هولوگرافی اشعه ایکس نرم برای اولین بار توسط تربس و همکاران در سال ۱۹۸۷ [۸۴] و با استفاده از لیزر اشعه ایکس 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 اشعه ایکس 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 به عنوان یک برهم نهی از تابش پراکنده از جسم و یک موج منسجم اضافی به نام موج مرجع ثبت می‌شود. به دلیل تداخل موج جسم با موج مرجع بدون اغتشاش در موقعیت آشکارساز، اطلاعات مربوط به تغییرات فاز در موج جسم به عنوان تغییرات شدت در هولوگرام کدگذاری می‌شود. در واقع، بدون موج مرجع، اطلاعات این فاز در فرآیند تشخیص از بین می‌رفت [۸۵]. مرحله دوم تصویربرداری با بازسازی هولوگرام انجام می‌شود که در نتیجه، تصویری در فضای واقعی از جسم ایجاد می‌شود. 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 می‌شود و تصویر جسم را تولید می‌کند. علاوه بر این، تصویر دوم، به اصطلاح تصویر دوقلو، ایجاد می‌شود که یک کپی دقیق اما پیچیده از تصویر اول است. تصویر دوقلو به این دلیل به وجود می‌آید که

می‌شود. در برگشت الکترون‌ها به ترازهای انرژی پایین‌تر، این تفاوت انرژی در قالب فوتون‌های ایکس مشخصه گسیل می‌شود. بنابراین، تابش اشعه ایکس ساطع شده، دارای طیفی پیوسته با چند پیک انرژی از تابش مشخصه است که انرژی آن به عدد اتمی آند بستگی دارد. همان‌طور که توضیح داده شد، با پیشرفت‌های اخیر در فناوری لیزر، پالس‌های لیزری با قدرت فوق‌العاده کوتاه در محدوده تراوات و با نرخ تکرار تا ۱۰ هرتز را می‌توان با هزینه‌های معقول با سیستم‌های لیزر تولید کرد. در این روش، می‌توان منابع تولید اشعه ایکس با اندازه نقطه کانونی بسیار کوچکتر نسبت به روش معمولی بمباران الکترونی آند در تیوب‌های اشعه ایکس در اختیار داشت. شماتیک رادیوگرافی با لیزر اشعه ایکس با استفاده از یک دوربین سوراخ سوزنی در شکل ۵ نمایش داده شده است. اندازه نقطه کانونی و بزرگنمایی هندسی، عدم وضوح هندسی را در رادیوگرافی تعیین می‌کند و از این نظر، داشتن نقطه کانونی هرچه کوچکتر، مزیت بزرگی در رادیوگرافی پزشکی، مخصوصاً در تصویربرداری ماموگرافی می‌باشد که توسط منابع اشعه ایکس مبتنی بر لیزر قابل وصول است. کوچکترین اندازه اسمی نقطه کانونی موجود در تیوب‌های اشعه ایکس معمولی، حدود ۰/۱ میلی‌متر است. با این حال، اندازه واقعی ممکن است به طور قابل توجهی متفاوت باشد. همچنین ممکن است توزیع شدت در جهات مختلف میدان متفاوت باشد [۹۵].



شکل ۵: شماتیک رادیوگرافی با لیزر اشعه ایکس با استفاده از یک دوربین سوراخ سوزنی

امکان‌سنجی منبع اشعه ایکس مبتنی بر لیزر برای رادیولوژی تشخیصی، اولین بار توسط هرلین و همکارانش بررسی شد [۷۹]. تولید اولین تکنیک‌های تولید اشعه ایکس مبتنی بر لیزر معمولاً به تولید اشعه ایکس نرم ختم می‌شد که برای کاربردهای تصویربرداری پزشکی محدودیت ایجاد می‌کردند و بیشتر برای میکروسکوپی و

دشواری است)، بسیار اهمیت دارد [۹۰]. علاوه بر این، اتم‌های درگیر، دارای ضریب شکست بسیار کوچکی در طول موج‌های اشعه ایکس هستند. از این رو، در ارزیابی‌های صورت گرفته با منابع اشعه ایکس معمولی، کنتراست ضعیفی مشاهده می‌شود. با یک اشعه ایکس مبتنی بر لیزر همدوس، جبهه موج از هر پراکندگی در اتم تأثیر می‌پذیرد؛ به طوری که تغییرات جبهه موج پراکنده ناشی از تغییرات اندک در ضریب شکست را می‌توان با استفاده از یک میکروسکوپ کنتراست فاز مشاهده کرد [۹۱]. هولوگرام‌های اشعه ایکس، امکان تصویرسازی سه بعدی از این اتم‌ها را نیز فراهم می‌سازد [۹۲]. منابع اشعه ایکس الکترون آزاد (X-FEL) می‌توانند به منظورهای هولوگرافی اشعه ایکس از ساختارهای نانوسایز مانند سلول‌های زنده گزینه مناسبی باشند [۲۲].

تصویربرداری هولوگرافی در تشخیص شرایط غیرطبیعی آناتومی که ممکن است به خاطر اختلالات مادرزادی و یا بیماری به وجود آمده باشد، نیز بسیار کاربردی است. به عنوان مثال، موقعیت یابی، تخمین شکل، اندازه و تحلیل تومورها با توجه به ساختارهای معمولی از جمله این کاربردهاست. نحوه تصویربرداری هولوگرافی برای ثبت تصاویر سه بعدی از اجسام نامنسجم به اواخر دهه ۱۹۶۰ میلادی برمی‌گردد [۹۳]. استراکرام هولوگرافی از یک ورق مالتیپلکس شده با مقدار شفافیت‌های مختلف تشکیل می‌شود. در گذشته، این تکنیک نیازمند نمونه‌برداری از حجم قابل توجهی از بدن بیمار بود که بعدها با دخالت تکنیک‌های توموگرافی، این میزان کاهش پیدا کرد. تاکنون از این تکنیک برای تولید تصاویر سه بعدی از مهره‌های ستون فقرات استفاده شده است [۹۴]. این تکنیک، نیازمند انرژی بالای فوتون در محدوده گاما می‌باشد. بنابراین باید از منابع لیزر اشعه گاما که دارای نفوذ بالا می‌باشند، در این تکنیک استفاده کرد [۳۳].

۳-۳- رادیوگرافی‌های اشعه ایکس

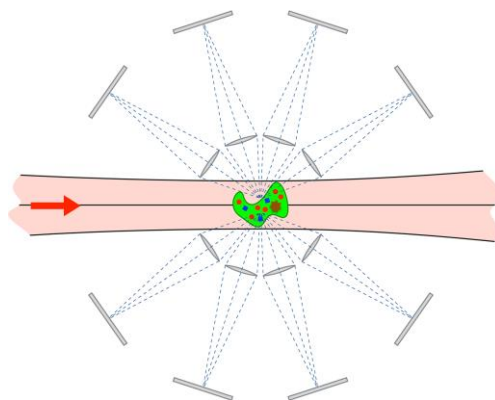
اخیراً استفاده از چشمه‌های اشعه ایکس مبتنی بر لیزر با طول موج بالا در هر دو محیط کلینیکی و آکادمیک به طور چشم‌گیری رو به افزایش است. در روش‌های معمول تولید پرتوهای ایکس، برخورد جریان سریع الکترون‌ها به طور ناگهانی در آند، سبب رخ دادن پدیده ترمزی و تولید پرتوهای ایکس پیوسته می‌باشد که دارای طیف انرژی پیوسته‌ای هستند. نوع دیگر برخورد الکترون‌ها با آند، باعث برانگیخته شدن الکترون‌های آند و رفتن به ترازهای انرژی بالاتر

يك نسخه دقیق دیگر از سی‌تی، میکروسی‌تی‌ها هستند که می‌توانند دقتی در حدود ۱۰۰ میکرومتر داشته باشند [۹۸]. اشعه ایکس مبتنی بر لیزر سرعت بالا، گزینه مناسبی برای کاربرد در میکروسی‌تی‌ها 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 تابشی، دقت ابعادی و زمانی و کنتراست بهبود می‌بخشد [۹۹]. درواقع در تصویرسازی توموگرافی سی‌تی اسکن معمول، کنتراست تصویر از تغییرات در جذب مواد مختلف ناشی می‌شود [۹۸]. در نتیجه، میزان جذب، به ترکیب عنصری و چگالی مواد بستگی دارد که منجر به تضاد قوی بین ساختارهای استخوان و بافت می‌شود. ترکیب عنصری بافت‌های نرم، تقریباً مشابه است و کنتراست ناشی از تضعیف، ضعیف است. با توجه به تنوع کم عناصر پایه بدن انسان، تکنیک کنتراست فاز می‌تواند اطلاعات بیشتری از سلول‌های زنده و جزئیات بافت‌ها فراهم کند و بر مشکلات رایج ناشی از تضعیف پرتو در تکنیک‌های تصویربرداری استاندارد، غلبه کند [۱۰۰]. با استفاده از منابع اشعه ایکس مبتنی بر لیزر، می‌توان از تکنیک‌های تصویربرداری کنتراست فاز و تصویربرداری با طیف انرژی دوگانه در رادیوگرافی‌ها و سی‌تی‌های پزشکی استفاده کرد. استفاده از تکنیک رادیوگرافی کنتراست فاز، می‌تواند کناره‌های پراشی ناشی از نوسان ناگهانی در تغییر فاز را آشکار کرده و به این ترتیب، جزئیات بسیار بیشتری از ساختار بافت و محدوده آسیب بافتی را مشخص کند. با استفاده از تصویرسازی توموگرافی، می‌توان محدوده مشخصی از تومور را به نمایش درآورد. لذا این تکنیک، می‌تواند در کاربردهای تشخیص سرطان‌ها به‌ویژه تشخیص سرطان پستان بسیار پراهمیت باشد که در آن، تشکیل بافت فیبروزی با استفاده از تضعیف اشعه ایکس به سختی قابل انجام است [۹۶]. تکنیک مؤثر دیگر در بازسازی تصاویر رادیوگرافی، تصویربرداری اشعه ایکس تفاضلی می‌باشد [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 می‌شوند. در تصویربرداری با تفریق لبه K^1 (KES)، که اولین بار توسط جاکوبسین در سال ۱۹۵۳ ارائه شد [۱۰۲]، دو تصویر اشعه ایکس در انرژی‌های

هولوگرافی اشعه ایکس مناسب بودند؛ اما با ارتقاء تکنیک‌های تولید اشعه ایکس مبتنی بر لیزر و تولید بیم‌های سخت‌تر با انرژی بالاتر، پنجره جدیدی برای به‌کارگیری این منابع در تصویربرداری‌های پزشکی باز شده است. بسیاری از کاربردهای اشعه ایکس در پزشکی مانند آنژیوگرافی به منابع اشعه ایکس با شدت بالا، تک‌انرژی بودن، واگرایی کم، همدوسی بالا و زمان مواجهه کوتاه (بین ۰/۱ تا چند میلی‌ثانیه) نیاز دارند [۹۶]. چشمه‌های اشعه ایکس و اشعه گاما مبتنی بر لیزر، این ویژگی‌ها را دارد. همچنین در کاربردهایی همچون سی‌تی اسکن، نیاز به افزایش دقت و حساسیت تصویر وجود دارد. مولدهای پراکندگی کامپتون معکوس می‌توانند گزینه مناسبی برای کاربردهای تصویربرداری پزشکی باشند.

۱-۳-۳- سی‌تی اسکن

توموگرافی کامپیوتری (سی‌تی اسکن) یکی از مهم‌ترین تکنیک‌های تصویربرداری در تشخیص بالینی است. از زمان توسعه آن در سال ۱۹۷۳ توسط هانسفیلد [۹۷]، پیشرفت‌های فنی زیادی تاکنون در این فناوری ایجاد شده است که افزایش روزافزون کاربردهای بالینی آن را به همراه دارد. اگرچه رادیوگرافی معمولی، قدیمی‌ترین و رایج‌ترین کاربرد اشعه ایکس می‌باشد، این رادیوگراف‌ها می‌توانند میکروساختارهایی را نشان دهند که در تشخیص‌های پزشکی بسیار بااهمیت هستند. در عوض، سی‌تی اسکن‌ها با ثبت تصویر در زوایای مختلف، یک نمایش سه‌بعدی از نمونه فراهم می‌کنند. نحوه اسکن نمونه در زوایای مختلف در یک دستگاه سی‌تی اسکن به منظور تصویرسازی سه‌بعدی در شکل ۷ نشان داده شده است.



شکل ۶: نحوه اسکن در زوایای مختلف جسم در یک دستگاه سی‌تی اسکن جهت تصویر سازی سه بعدی

¹ K Edge Subtraction

بیم در تصویر نیز رخ ندهد [۱۰۶]. چشمه‌های اشعه ایکس مبتنی بر 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

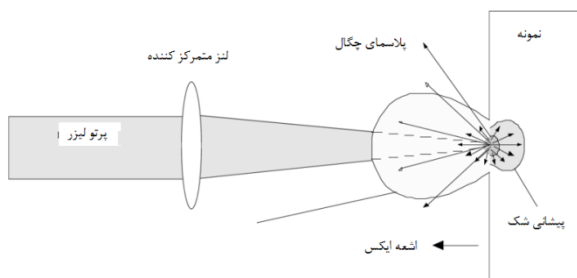
یکی از پرکاربردترین موارد استفاده از اشعه ایکس مبتنی بر لیزر پزشکی، تشخیص سرطان پستان می‌باشد. در تصویربرداری‌های معمول ماموگرافی^۱، برخی از کمبودهای ذاتی این تیوب‌های اشعه ایکس، محدودیت‌های جدی برای این نوع تصویربرداری و تشخیص بیماری‌های پستان ایجاد می‌کند. یکی از مهمترین این محدودیت‌ها، اندازه نقطه کانونی می‌باشد. در ماموگرافی، رزولوشن مکانی بسیار پراهمیت است و به‌طور ویژه، به‌اندازه نقطه‌ای چشمه اشعه ایکس وابسته است. مشکل اتلاف گرما در تیوب‌های اشعه ایکس، یکی از محدودیت‌های این منابع در ایجاد اندازه‌های نقطه کانونی کوچک است [۱۰۷]. بزرگ شدن نقطه کانونی روی آند در تیوب‌های اشعه ایکس می‌تواند تحمل گرمایی این چشمه‌ها را افزایش دهد و شار اشعه ایکس بالاتری تولید کند؛ اما اندازه نقطه کانونی نیز افزایش یافته و رزولوشن را به شدت کاهش می‌دهد. اندازه نقطه کانونی نسبتاً بزرگ، استفاده از تکنیک بزرگنمایی در ماموگرافی را نیز با مشکل جدی روبرو می‌کند. همچنین، توانایی تشخیص کلسیفیکاسیون‌های کوچک و ویژگی‌های ساختاری توده‌های غیرطبیعی بافت نرم را که هر دو در تشخیص سرطان پستان بسیار مهم هستند، محدود می‌کند [۱۰۷]. بنابراین، بدیهی است که باید از یک نقطه کانونی تا حد امکان کوچک استفاده کرد. یک منبع اشعه ایکس، 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 می‌شود. در حال حاضر، لیزرهای مدرن با توان بالا (بیش از ۱۰۱۹ وات بر سانتی‌متر مربع) را می‌توان برای تابش به منطقه هدفی به قطر ۵ میکرومتر به کار گرفت. این توان در مقایسه با چگالی توان ارائه شده توسط تیوب‌های

میانگین متفاوت، کمی زیر و کمی بالاتر از لبه K جذب فوتوالکتریک ماده کنتراست، گرفته شد [۱۰۰]. با تفریق دو تصویر ایجاد شده، یک تصویر تولید می‌شود که فقط ساختارهای با کنتراست را نشان می‌دهد؛ درحالی‌که سایر ساختارهای آناتومی یا استخوان‌ها از بین می‌روند؛ زیرا تضعیف آنها اساساً در هر دو تصویر ثابت می‌ماند. این قابلیت می‌تواند در مواردی بسیار پراهمیت و قابل توجه باشد که در آن، ضعیف شدن 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 مبتنی بر 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 روش‌ها و این چشمه‌ها معایبی دارند. از جمله جذب مقدار زیادی از شار اشعه ایکس در جفت فیلترها که منجر به طولانی شدن زمان تصویربرداری می‌شود. همچنین توسعه آشکارسازهای طیف سنجی پیکسلی دوبعدی، امکان تصویربرداری KES را فراهم می‌کند. باین حال، در برخی از این کاربردها، نمونه با طیف پرتوی بسیار گسترده‌تر از آنچه برای سطح انرژی‌های انتخاب شده لازم است، تابش می‌شود که همین امر، سبب ایجاد دوز تابش غیرضروری می‌شود [۱۰۰]. در گذشته، تصویربرداری KES معمولاً در سنکروترون‌ها انجام می‌شد. مزیت سنکروترون‌ها نسبت به تیوب‌های اشعه ایکس که دارای طیفی از اشعه هستند، تک انرژی بودن و شار بالای آن می‌باشد [۱۰۵]. چشمه‌های اشعه ایکس مبتنی بر لیزر، علاوه بر مزایایی مانند شار بالا و تک انرژی بودن، دارای سایزهای فشرده و کوچک نیز هستند. استفاده از منابع سنکروترونی در محیط‌های بالینی، بسیار مشکل بوده 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 تصویربرداری‌های میکروسی‌تی مناسب نمی‌باشند [۱۰۰]؛ اما منابع ایکس مبتنی بر لیزر می‌توانند برای تصویربرداری از نمونه‌های بزرگ و کوچک نیز مورد استفاده قرار بگیرند و بکارگیری آنها را در کاربردهای سی‌تی اسکن پزشکی ساده‌تر و امکان‌پذیرتر می‌کند. تک انرژی بودن این چشمه‌ها باعث می‌شود که کیفیت تصویر و قدرت تفکیک بهبود پیدا کند و آرتیفاکت‌های ناشی از سخت‌شدگی

¹ Mammography

² Laser Produced Plasma

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 می‌شود. 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 می‌شود تا در هر شلیک، سطح جدیدی نمایان شود. اندازه گام با اندازه دهانه ایجاد شده توسط برهم‌کنش لیزر و هدف تعیین می‌شود [۱۰۷]. برای کار با سرعت تکرار بالا، یک سیستم موقعیتیابی هدف به صورت کامپیوتری با استفاده از لیزر تراز در یک حلقه بازخورد نوری به‌منظور به‌حداقل رساندن اندازه نقطه کانونی مؤثر ضروری است [۱۰۷]. منابع LPP می‌توانند اندازه نقطه کانونی بسیار 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 توجهی بهبود می‌بخشد؛ بلکه می‌تواند امکان انجام ماموگرافی با بزرگنمایی بالا را نیز فراهم کند و اثر پرتوهای پراکنده بر تصویر را نیز به حداقل برساند [۱۰۷]. عدم نیاز به گرید و ایجاد فاصله بین بیمار و تصویر، موجب کاهش هزینه‌ها و اثرات مخرب گرید بر تصویر می‌شود. از طرفی، استفاده از تکنیک بزرگنمایی در یک نقطه کانونی کوچک، می‌تواند قدرت تفکیک مکانی را بهبود بخشد.



شکل ۷: شماتیک 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

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

درواقع برای ماموگرافی از پالس لیزر با ۱۰۱۷ تا ۱۰۱۹ وات بر سانتی‌متر مربع حاصل از تارگت‌هایی مانند نقره و منیزیم استفاده می‌کنند. تشعشع حاصل، باریکه بسیار کوچکی به‌وجود می‌آورد که می‌تواند تصاویر ماموگرافی را نسبت به تیوب‌های اشعه ایکس قدیمی از نظر وضوح و دقت بهبود بخشد. مهم‌ترین برتری این تکنیک، وجود متمرکز باریکه لیزر با پخش یکنواخت در میدان دید می‌باشد [۱۰۸، ۱۰۷]. از منابع اشعه ایکس قابل تنظیم با باریکه‌های کوچک در ماموگرافی اشعه ایکس تک انرژی، برای به‌دست‌آوردن تصاویر سه‌بعدی یا CT نیز استفاده می‌شود. از ویژگی‌های این منبع جدید اشعه ایکس، مدت زمان بسیار کوتاه پالس پرتو ایکس (معمولاً در حدود ۱۲-۱۰ ثانیه) است که توسط ساختار زمانی پالس لیزر تعیین می‌شود. ویژگی دیگر آن نیز، قطر نقطه کانونی بسیار کوچک است که توسط قطر پرتو لیزر روی هدف مشخص می‌شود [۱۰۷]. با توجه به شدت بالای پالس لیزر، تصاویر پستان با استفاده از پالس‌های ۸ پیکوثانیه‌ای اشعه ایکس نمایان می‌شوند. این طول پالس کوتاه و در نتیجه دوز اشعه ایکس 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 اشعه ایکس مبتنی بر لیزر را برای تصویربرداری ماموگرافی با تابش یک لیزر تراوات به یک هدف جامد تانتالیوم نشان دهند. بعد از آن در سال ۱۹۹۷، کروول و همکارانش [۱۰۷] نیز استفاده از یک منبع اشعه ایکس LPP را در تصویربرداری ماموگرافی مورد بررسی و تحلیل قرار دادند. منابع اشعه ایکس پلاسمای تولید شده با لیزر LPP منبع اشعه ایکس مناسبی برای کاربرد احتمالی در ماموگرافی با تمرکز یک پرتو لیزر بر روی یک هدف مولیدنی می‌باشند [۱۱۰].

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

درعین حال صفر نگه داشتن دوز برای بافت‌های سالم اطراف بوده است. متأسفانه، منابع تابشی معمولی (اشعه گاما، ایکس، الکترون، پروتون و نوترون) که برای دهه‌های اخیر استفاده می‌شوند، از جمله پرتوهای چندگانه یا مدوله شده، ناگزیر اکثر دوز خود را در جلو یا پشت تومور به جا می‌گذارند، در نتیجه به بافت سالم آسیب می‌رسانند و سال‌ها باعث سرطان‌های ثانویه می‌شوند. یک تکنیک که می‌تواند دقت پرتودرمانی را افزایش داده و بافت‌های سالم را از تابش‌های بی‌جهت بهتر محافظت کند، استفاده از شتاب‌دهنده‌های لیزری برای تولید بیم‌های پرنرژی از ذرات مانند الکترون [۱۱۵] و پروتون [۱۱۶] و یا فوتون‌های پرنرژی مانند گاما و ایکس [۱۱۷]، و مادون قرمز [۲۹] می‌باشد.

تابش اشعه گاما با انرژی بالا در درمان سرطان بسیار پرکاربرد 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 معمولی مبتنی بر شتاب‌دهنده‌های 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 پرنرژی در یک فاصله بسیار کوتاه منجر شوند. علاوه بر 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 مکانی - زمانی بسیار بالاتر از منابع معمولی را فراهم می‌کند [۱۱۷]. یکی از تکنیک‌های مورد استفاده برای تولید گاما‌های پرنرژی 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 منعکس شده توسط یک آینه پلاسما به‌عنوان تکنیکی برای تولید پرتوهای گاما با درخشندگی و انرژی بالا در نظر گرفته می‌شود [۱۱۷]. زیرا از افزایش دوگانه داپلر انرژی فوتون لیزر توسط الکترون‌های نسبیتی بهره می‌برد. نحوه تولید پرتو گاما به روش پراکندگی کامپتون در شکل ۸ نمایش داده شده است. در این تکنیک، پرتوهای گاما در حد چند MeV با درخشندگی بالا می‌تواند تولید شود. با این حال، به دلیل

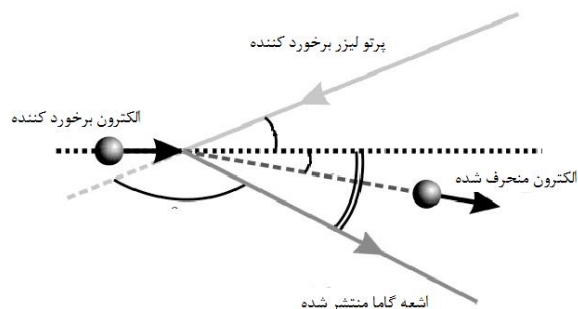
ایکس است [۱۰۷]. مقدار انرژی که به‌ازای آن، نسبت سیگنال به نویز به حداکثر می‌رسد، به شدت به ضخامت بافت فشرده پستان و ترکیبات بافت آن بستگی دارد. انرژی‌های پرتو ایکس در محدوده ۱۵-۱۸ کیلوالکترون‌ولت و ۲۱/۵-۲۵ کیلوالکترون‌ولت به‌ترتیب تقریباً برای پستان‌هایی با ضخامت ۲/۵ و ۸ سانتی‌متر مناسب است [۱۱۱]. می‌توان 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 می‌شود، شار فوتون در باند بهینه برای یک پستان مشخص است [۱۰۷]. برای یک منبع اشعه ایکس مبتنی بر لیزر، بهینه‌سازی کیفیت پرتو را می‌توان با استفاده از یک کریستال تک‌رنگ خمیده، درخشندگی بالا، در پیکربندی دایره رولند با خروجی ثابت به بهترین نحو انجام داد [۱۱۲]. انعکاس براگ از ساختارهای تناوبی فضایی، مانند کریستال‌ها، برای فیلترکردن یک باند باریک حدود ۰/۰۲-۱ کیلوالکترون‌ولت از اشعه ایکس، می‌تواند یک پرتو مخروطی ایجاد کند که از یک نقطه کانونی مجازی ثابت به‌صورت فضایی منتشر می‌شود [۱۰۷]. با این تکنیک‌ها، انرژی متوسط پرتو را می‌توان دقیقاً بر روی یک بیمار خاص تنظیم کرد. بنابراین، منجر به 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 باریک طیفی به‌دست می‌آید، به دلیل حذف اثر سختی اشعه، حساسیت ماموگرافی را برای هر ضخامت پستان افزایش می‌دهد [۱۰۷، ۱۱۴].

۳-۴- پرتودرمانی با شتاب‌دهنده‌های لیزری (فوتون و ذره درمانی)
در حال حاضر، 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 هورمون درمانی استفاده می‌شود. حدود ۵۰ درصد از بیماران سرطانی، به‌طور کلی تحت نوعی درمان پرتودرمانی قرار می‌گیرند. با در نظر 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 سرطان‌های مختلف داشته باشد. از زمان اختراع پرتودرمانی سرطان، هدف اصلی آن به حداکثر رساندن دوز پرتوهای کشنده به حجم تومور و

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 می‌دهد به طوری که میدان الکترومغناطیسی آن به شدت به هم می‌خورد و خواص نوری محیط را تغییر می‌دهد. این پدیده، تعامل غیرخطی لیزر، در حال حاضر در درمان‌های سرطان می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد [۲۹].

امروزه پرتودرمانی، بیشتر با استفاده از فوتون‌های پرتو گاما انجام می‌شود. هادرون درمانی^۱، در حال حاضر به دلیل هزینه‌های بالا به صورت بسیار محدود انجام می‌شود؛ هرچند تحقیقات در زمینه هادرون‌تراپی مبتنی بر لیزر نیز ادامه دارد [۱۱۸، ۱۱۹]. الکترون‌های 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 بالینی فعلی تولید می‌شود. در واقع، کاربرد بالینی الکترون‌ها در حال حاضر، عمدتاً محدود به پرتودرمانی درون عملیاتی^۲ (IORT) است که از الکترون‌هایی با انرژی حدود ۱۰ مگاولت برای رساندن دوز به تومورها در عمق‌های چند میلی‌متری بلافاصله پس از برداشتن جراحی آن استفاده می‌کند [۱۲۰]. از اواخر دهه نود، نیاز به استفاده از الکترون‌های بسیار پرانرژی، انرژی بالاتر از ۵۰ تا ۱۰۰ مگاولت و حداکثر انرژی تا ۲۵۰ مگاولت، در اکثر موارد درمان تومورهای عمیق احساس شد [۱۲۱]. در طی دوده گذشته، پتانسیل پرتودرمانی الکترونی برای تومورهای عمقی نیز با توجه به پیشرفت‌های احتمالی بیشتر شتاب‌دهنده‌های پرانرژی، مبتنی بر RF [۱۲۲] یا مبتنی بر لیزر [۱۲۳]، مورد بررسی قرار گرفته است. به عنوان 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

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



شکل ۸: نحوه تولید پرتو گاما به روش پراکندگی کامپتون

در حالی که کاربردهای زیست پزشکی متعددی از لیزرهای فوق سریع ایجاد شده است، اما به کارگیری آنها در تولید پرتوهای غیر یونیزان در کاربردهای پرتودرمانی تومورهایی که در فواصل ماکروسکوپی داخل بافت انسانی قرار دارند رایج نیست. هرچند استفاده از پرتوهای غیر یونیزان مانند مادون قرمز در پرتودرمانی به دلیل قابلیت‌های از لیزرهای مدرن با طول موج بلند که توان بالایی دارند و می‌توانند پالس‌های با چگالی انرژی بالا ارائه دهند، می‌تواند بسیار جالب باشد [۲۹]. دوزها و نرخ‌های دوز این 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 کنترل شده، ذخیره کرد، بدون اینکه دوز زیادی در جلو یا پشت حجم هدف به جا گذاشته شود [۲۹]. پالس‌های لیزر مادون قرمز از طریق رشته‌های لیزری، بهمن‌هایی از الکترون‌های کم انرژی با چگالی بالا تولید می‌کنند، پدیده‌ای که منجر به چگالی انرژی فضایی و نرخ دوز زمانی می‌شود که هر دو از مقداری که قبلاً گزارش شده‌اند حتی برای قوی‌ترین سیستم‌های پرتودرمانی بالینی، چند مرتبه بالاتر است. علاوه بر آن، نوع آسیب

¹ Hadron Therapy

² Internal Operation Radiotherapy (IORT)

می‌کنند. با افزایش چشمگیر حداکثر انرژی الکترون و رساندن دوز به عمق‌های بالا، پیشرفت شگفت‌انگیزی در دهه گذشته در زمینه پرتودرمانی ایجاد شده است [۱۲۵، ۱۲۶]. یکی از ویژگی‌های امیدوارکننده کلیدی منابع LPA به گرادیان شتاب بالای آنها متکی است که منجر به فشردگی شدید می‌شود که در نهایت منجر به کاهش هزینه‌ها و همچنین پتانسیل برای دسترسی بسیار گسترده‌تر نسبت به شتاب‌دهنده‌های معمولی مبتنی بر RF^۳ می‌شود [۱۱۵]. از این نظر، در میان تمام کاربردهای ممکن، بهره‌برداری از منابع LPA در زیست‌شناسی و پزشکی، با توجه به برنامه‌ها و پروتکل‌های جدیدی که باید تصور شود و دستگاه‌های جدیدی که در کاربردهای پزشکی به کار می‌روند، این تکنولوژی را بسیار جذاب کرده است. از نقطه نظر عملی، یک سیستم لیزری LPA کلاس ۱۰۰ تراوات، قادر به هدایت الکترون‌هایی با انرژی تا صدها مگا الکترون‌ولت است [۱۱۵]. علاوه بر این، 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 پیران لیزر یا فشردگی ساختارهای حفاظت پرتویی را نیز امکان‌پذیر می‌کند [۱۱۵]. به منظور نمایش بهتر از آنچه در این مقاله اشاره شده است در جدول ۱ سعی شده است تا مباحث اصلی مطرح شده به طور اختصار نمایش داده شود.

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 در واقع به عنوان یک راه حل منحصربه‌فرد برای ارائه یک پرتو الکترونی بسیار پرانرژی با یک ردپایی کاهش یافته در مقایسه با شتاب‌دهنده‌های RF معمولی مورد تأکید است.

پرتودرمانی با الکترون‌های انرژی بسیار بالا برای چند دهه به عنوان یک رویکرد مؤثر برای بهبود توزیع دوز در مقایسه با پرتودرمانی مبتنی بر فوتون معمولی، مورد توجه قرار گرفته است. از آنجاکه تأمین الکترون‌های با انرژی بسیار بالا در درمان نیازمند شتاب‌دهنده‌های بزرگ می‌باشد، در عمل، به دلیل فقدان شتاب‌دهنده‌های مقیاس بیمارستانی با مانع مواجه شده است [۱۱۵]. LPA به عنوان یک گزینه ممکن پیشنهاد شده است [۱۱۵]. مطالعات گذشته نشان داده که این گونه شتاب‌دهنده‌ها می‌تواند برای رساندن دوز مناسب به تومورهای در عمق بین ۵ تا ۱۰ سانتی‌متر با وضوح میلی‌متر مناسب باشد [۱۱۵]. دوز تحویل شده به هدف تا ۱/۶ گری بوده که با چند صد شلیک انجام و بازه آن توسط اجزای ثانویه شتاب‌دهنده LPA محدود می‌شده است. شتاب‌دهنده لیزر پلاسما (LPA) الکترون‌های نسبی تولید می‌کند که از مکانیسم شتاب‌دهنده میدان دنباله لیزری (LWFA) استفاده

^۳ Radiofrequency

^۱ Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT)

^۲ Laser Plasma Accelerator (LPA)

جدول ۱: کاربردهای لیزر اشعه ایکس در حوزه زیستی - پزشکی بسته به نوع منبع تولید اشعه ایکس			
روش تولید اشعه ایکس	کاربرد	طول موج مناسب	تحقیقات انجام شده (پژوهشی - کاربردی)
لیزر اشعه ایکس	• میکروسکوپ اشعه ایکس • توموگرافی سه-بعدی ساختارها و ترکیبات نمونه‌های بیولوژیکی مانند سلول‌ها • هولوگرافی • پرتو درمانی • رادیوگرافی • تجزیه و تحلیل و تشخیص ویژگی‌های اتمی مواد مختلف و تصویربرداری از ساختارهای آنها	۱۰ نانومتر تا ۰/۲ نانومتر (اشعه ایکس نرم) - ۲۰ نانومتر تا ۱ نانومتر (اشعه ایکس سخت)	۱) مطالعات میکروسکوپی نمونه‌های زنده [۲۶] ۲) یافتن و بررسی محل‌هایی از سیتوپلاسم که آنزیم‌های حل‌شدنی در آن یا بررسی نوع اتصال آنها به ساختار سلول یا آزادبودن آنها [۲۱] ۳) بررسی ساختارهای تجمعی پروتئینی، درون سلول‌های زنده و چگونگی [۷۸] سازمان‌دهی ساختار غشای لیپیدی توسط اسکلت سلولی ۴) تصویربرداری از ساختار سلول و بازآرایی اسکلت سلولی در هنگام تقسیم سلولی [۷۹] ۵) دستیابی به تصاویر ویروس‌ها، DNA و RNA [۱۰] ۶) تصویربرداری از بخش‌های داخلی بدن و نمونه‌های زیستی با وضوح بسیار بالا بدون نیاز به آماده‌سازی نمونه [۲۶] ۷) ثبت تصاویر هولوگرافی سه بعدی با وضوح بالا در شرایط آزمایشگاهی از ریزساختارهای بیولوژیکی [۸۴] ۸) درک بهتر اساس زیست مولکولی در طبیعت زندگی، ارزیابی ماکرومولکول‌ها در بافت‌های زنده به صورت جداگانه [۹۰] ۹) تشخیص شرایط غیرطبیعی آناتومی که ممکن است به خاطر اختلالات مادرزادی و یا بیماری (موقعیت‌یابی، تخمین شکل، اندازه و تحلیل تومورها با توجه به ساختارهای معمولی) [۹۳] ۱۰) ثبت تصاویر سه بعدی از اجسام نامنسجم (تصاویر سه بعدی از مهره‌های ستون فقرات) [۹۴] ۱۱) آنژیوگرافی [۹۶] ۱۲) نمایش سه بعدی از نمونه با ثبت تصویر در زوایای مختلف (سی تی اسکن و میکروسی تی) [۹۸] ۱۳) رادیوگرافی کنتراست فاز (کشف جزئیات بسیار بیشتری از ساختار بافت و محدوده آسیب بافتی با استفاده از تصویرسازی توموگرافی، نمایش محدوده مشخصی از تومور (تشخیص سرطان‌ها به ویژه تشخیص سرطان پستان بسیار و تشکیل بافت فیروزی) [۹۶] ۱۴) تصویربرداری اشعه ایکس تفاضلی (قابل تشخیص شدن بافت ضعیف توسط یک ماده کنتراست از ساختارهای (استفاده از ماده حاجب مبتنی بر ید و کلسیم در کلسیفیکاسیون یا سنگ کلیه) [۱۰۰] ۱۵) ماموگرافی [۱۰۷-۱۱۰]
لیزر الکترون آزاد اشعه ایکس	• 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 اشعه ایکس از ساختارهای نانوسایز مانند سلول‌های زنده • بررسی دینامیک سلول‌های زنده همچون پروتئین‌ها و نانوساختارها و تغییرات در ابعاد اتم • بررسی تغییرات آنزیم‌ها و کشف ساختار آنها • استفاده از آنها در نشانگرهای زیستی جدید برای بیماری‌های متابولیک	$\lambda < 100 \text{ nm}$ $\lambda = 100 - 400 \mu\text{m}$ IR دور $\lambda > 100 \text{ nm}$	۱) ارائه اثر انگشت ساختاری مولکول‌های کوچک در نمونه‌های بیولوژیکی، مانند خون یا ادرار [۱۳۱ و ۱۳۲] ۲) برداشتن یا از بین بردن بافت‌های نرم از جمله پوست، قرنیه و بافت مغز با حداقل آسیب جانبی به بافت مجاور [۱۳۴] ۳) برداشتن تومورهای مغزی مننژیوما [۱۳۴] ۴) برش غلاف عصب بینایی برای فنستراسیون [۱۳۵] ۵) ذوب چربی‌ها بدون آسیب رساندن به پوست [۱۳۶] ۶) گرم کردن بافت‌ها با استفاده از نور (شامل تخریب انتخابی لیپیدهای سبوم برای درمان آکنه، سلولیت، چربی بدن، پلاک‌های چربی تشکیل‌شده در شریان‌ها و درمان آترواسکلروز و بیماری قلبی

۱) بررسی تغییرات کلاژن در طیف وسیعی از آسیب‌شناسی بافت‌های همبند از جمله تاندون، پوست، قرنیه، عروق خونی و استخوان و همچنین در استرومای داخلی نظیر اندام‌هایی مانند تخمدان، دهانه رحم، ریه، کبد و کلیه [۱۳۸-۱۴۶] ۲) تصویربرداری توزیع ساختاری در سلول‌ها و بافت‌ها مثلاً، غشای سلولی [۱۴۷] ۳) بررسی تغییرات تصویر در مورفولوژی به دلیل افزایش سن [۱۴۸] ۴) تجزیه و تحلیل مجازی غیرتهاجمی بیوپسی سرطان پوست [۱۴۹] ۵) تشخیص تجمع سلول‌های ملانوما در اپیدرم در ملانوم و همچنین گره‌های سلول‌های تومور محصورشده توسط فیبرهای کلاژن در کارسینوم سلول پایه رنگدانه‌ای [۱۵۰] ۶) تصویربرداری از ساختارهای چربی در مغز، نورون‌ها، ساختارهای ماده سفید و رگ‌های خونی ۷) بررسی سازمان سلولی در ریز محیط بافتی در تعدادی از اختلالات (به عنوان مثال، جنین) یا در تصویربرداری سطحی (به عنوان مثال، پوست) [۱۵۱]	۱۰ نانومتر تا ۱۰۰ میکرومتر (اشعه ایکس نرم) و محدوده فرابنفش ۴۰۰ تا ۱۰۰ نانومتر	- تصویربرداری و تحقیق در مقیاس‌های چند نانومتری - امکان ثبت بلادرنگ حرکات الکترون‌ها، اتم‌ها و مولکول‌ها - امکان تصویربرداری استاتیکی و دینامیکی با وضوح ده‌ها نانومتر	مولدهای هارمونیک بالا
۱) تصویربرداری و درمان سرطان [۴۲ و ۴۳ و ۷۵]		- تصویربرداری‌های پزشکی - تصویربرداری دینامیک	مولدهای پراکندهگی کامپتون معکوس
۱) تصویربرداری میکروسکوپی اشعه ایکس از یک سلول زنده با ابعاد حدود ۱۸ نانومتر [۵۸] ۲) تشخیص سرطان پستان [۱۰۷ و ۱۰۸] ۳) تشخیص کلسیفیکاسیون‌های کوچک و ویژگی‌های ساختاری توده‌های غیرطبیعی بافت نرم [۱۰۷]	نیمه میکرومتری تا مادون قرمز	- میکروسکوپی اشعه ایکس (تحقیقات میکروسکوپی نوری-بر روی موجودات زنده) - ماموگرافی	پلاسمای تولید شده با لیزر در کلاس 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 در کلاس پتاوات
۱) محافظت از بافت‌های سالم را از تابش‌های بی‌جهت [۱۱۵-۱۱۷] ۲) درمان سرطان [۱۱۷] ۳) پرتودرمانی الکترونی برای تومورهای عمیق [۱۲۴] ۴) درمان سرطان‌های کودکان، ریه و پروستات [۱۲۴] ۵) رساندن دوز پرتو مناسب به تومورها در عمق‌های بالا [۱۲۵ و ۱۲۶]	۱۰۰ میکرومتر تا ۱۰۰ سانتیمتر	- تصویربرداری غیرمخرب کنتراست فاز اشعه ایکس - توموگرافی مواد ناهمگن - تصویربرداری با وضوح بالا از ریزساختارهای پیچیده	شباب دهنده لیزر و یکفیلد

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

در مقابل، به لطف پیشرفت چشمگیر در فناوری لیزر که در سال‌های گذشته صورت گرفته است، منابع اشعه‌ایکس مبتنی بر 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]. همان‌طور که در این مقاله توضیح داده شد، این منابع لیزری، قادر به تولید اشعه‌های ایکس با شدت بالا و پراثری با ویژگی‌های قابل مقایسه با پرتوهای موجود در منابع نور سنکروترون بزرگ با کسری از هزینه و ابعادی حدوداً چند مرتبه کوچکتر هستند [۱۲۹]. در دسترس بودن پرتوهای اشعه‌ایکس تک انرژی با قابلیت تنظیم انرژی تولیدشده از طریق منابع فشرده با هزینه متوسط و فضای محدود که می‌تواند در کلینیک‌ها و آزمایشگاه‌ها نصب شود، منجر به پیشرفت قابل توجهی در کیفیت اطلاعات قابل دستیابی از تصویربرداری‌ها شده است. همچنین امکان تصویربرداری با تکنیک‌های KES و کنتراست فاز از نمونه‌های بیولوژیکی که در حال حاضر عمدتاً محدود هستند، فراهم کرده و محدودیت‌های تصویربرداری‌های معمول در بررسی ساختار بافت‌های نرم مانند پستان را پوشش داده است. مدت زمان پالس بسیار کوتاه چنین منابع پرتو ایکس و درعین حال، روشنایی بالای آنها، چشم‌اندازهایی را برای کاربردهای جدید در تصویربرداری μ CT پویا باز می‌کند [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 بین تومورها 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 تک‌انرژی بودن و نقطه کانونی بسیار کوچک، مزیت بسیار مهمی است که در ماموگرافی، کیفیت تصاویر را به‌طور چشمگیری بهبود خواهد بخشید. علاوه بر آن، قابلیت تنظیم برای ضخامت و تراکم بافت پستان برای هر بیمار، اجازه می‌دهد تا کنتراست و وضوح

همان‌طور که مشاهده می‌شود در جدول شماره ۱ کلیه کاربردهای لیزر اشعه‌ایکس در حوزه زیستی - پزشکی بسته به نوع منبع تولید اشعه‌ایکس دسته‌بندی شده‌اند. همچنین دسته‌ای از فعالیت‌های برجسته و ویژه‌ای که مربوط به زمینه‌های اشاره شده می‌باشند با ذکر منبع بیان شده‌اند. در ادامه جمع‌بندی از مباحث مطرح شده آورده شده است.

۴- بحث و نتیجه‌گیری

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، تک‌انرژی بودن، شدت، اندازه نقطه کانونی چشمه، مدت زمان پالس و درخشش، نقش اساسی در کیفیت اطلاعات قابل دستیابی در برهم‌کنش ماده و فوتون ایفا می‌کند. یک حوزه مهم مورد توجه، به‌کارگیری خصوصیت برخورد اشعه‌ایکس با ماده در کاربردهای مختلف پزشکی و زیست‌پزشکی می‌باشد. کاربردهای مختلف تصویربرداری و درمانی اشعه‌ایکس و گاما در پزشکی، از ضروریات این حوزه می‌باشد. در این مقاله، مرور مختصری بر تکنیک‌های تولید اشعه‌ایکس و گاما مبتنی بر لیزر انجام گرفت و برخی از مهمترین کاربردهای مختلف این منابع در حوزه پزشکی معرفی و تشریح شد. همان‌طور که بیان شد، طیف وسیعی از نواحی تشریحی را می‌توان 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 متراکم، حاوی بخش قابل توجهی از عناصر سنگین، 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 تصویربرداری چالش برانگیزتر هستند [۱۰۰]. در واقع، ساختارهای دقیق بافت‌های نرم در تصاویر به‌دست آمده، با تکنیک‌های معمول جذب اشعه‌ایکس به خوبی دیده نمی‌شوند. به‌منظور افزایش دقت در نمایش ساختار بافت‌های نرم، می‌توان از تکنیک‌هایی مانند KES [۱۰۴] یا تصویربرداری کنتراست فاز [۱۰۹، ۱۲۷] استفاده کرد. همان‌طور 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 می‌شود

در نتیجه، این روش، تصاویر با عمق نفوذ بالاتری را می‌تواند به نمایش بگذارد [۱۸'۱۲۸]. همان‌طور که اشاره شد، مهم‌ترین کاربرد رادیوگرافی با اشعه ایکس نرم، بررسی مولکولی سلول‌ها و بافت‌هایی برای تفسیر DNA، RNA و پروتئین‌ها 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. به‌طور قطع، بخش اعظمی از قابلیت‌های این پدیده، هنوز ناشناخته مانده و استفاده از آن برای کاربردهای دیگر، نیاز به مطالعات و تحقیقات بیشتر دارد. علاوه بر این، مطالعات بیشتری نیاز است تا محدودیت‌های مربوط به چشمه‌های تولید اشعه X را رفع کند. آنچه که مشخص است، چشمه‌های پرتوی مبتنی بر لیزر، به‌عنوان يك ابزار قدرتمند، روزبه‌روز جایگاه مهم‌تر و نقش بیشتری در زندگی ما پیدا خواهد کرد و به‌خصوص پیشرفت‌های پزشکی مهمی را به ثمر خواهد رساند.

تصویر تا حد زیادی بهبود پیدا کند [۱۰۷]. از طرفی اشعه‌های ایکس مبتنی بر لیزر نرم که توسط تکنیک‌هایی مانند X-FEL تولید می‌شوند، برتری ویژه‌ای را برای بررسی کردن مولکول‌ها دارد [۲۷]. اولین برتری، دقت زمانی بالا و همسان‌سازی جهت انتشار باریکه نوری است که مطالعه بر روی مولکول‌ها را ممکن می‌سازد. دومین برتری، کاهش اثرات مخرب ناشی از برخورد تابش با شدت بالا می‌باشد [۱۹]. پرتوهای تولیدی منابع X-FEL‌ها می‌توانند همزمان با پراش در نمونه، از به‌وجود آمدن آسیب در ساختار نمونه جلوگیری کنند. بنابراین استفاده از این نوع لیزر، گزینه مناسبی برای بررسی دینامیک سلول‌های زنده همچون پروتئین‌ها و نانوساختارها می‌باشد. علاوه بر این، باتوجه به دقت زمانی بالا در حد فمتوثانیه، X-FEL‌ها می‌توانند تغییرات در ابعاد اتم را نیز تشخیص دهند [۲۷]. اخیراً زمینه‌های چالش برانگیز جدیدی در تصویربرداری با استفاده از X-FEL به‌وجود آمده است که از جمله آن می‌توان به بررسی تغییرات آنزیم‌ها و کشف ساختار آنها اشاره کرد [۱۹].

در بین تکنیک‌های تصویربرداری با کمک اشعه ایکس مبتنی بر لیزر که در زیست‌پزشکی کاربرد دارند، میکروسکوپی اشعه ایکس نیز اهمیت زیادی دارد. میکروسکوپ‌های الکترونی نیز در این حوزه فعال هستند؛ اما عدم نفوذ الکترون در عمق، نرخ تضعیف بالا و نیاز به آماده‌سازی، از جمله معایب استفاده از این تکنیک هستند. با استفاده از رادیوگرافی ایکس می‌توان به نتایج قابل مقایسه با میکروسکوپ‌های الکترونی، حتی با کنتراست بالاتر، دست یافت [۱۸]. میکروسکوپ‌های الکترونی می‌توانند بافتی به ضخامت ۵ انگستروم را نمایش دهند؛ اما اشعه‌های ایکس، عمق نفوذ بالایی دارند و نرخ تضعیف آنها در مواد کمتر می‌باشد.

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.
- 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).
- 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.
- 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 inner-shell laser at 1.5-ångström wavelength pumped by an X-ray free-electron laser. *Nature*. 2015 Aug 26;524(7566):446–9.
- 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.
- 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.
- Nagler B. 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.
- Bergman U, Yachandra VK, Yano J. X-ray free electron lasers: applications in materials, chemistry and biology. Vol. 18, *Royal Society of Chemistry*; 2017.
- Brauckmann SK. X-ray generation by high intensity laser pulses. [Düsseldorf]; 2018.

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*. 2016 Dec 15; 540(7633):453–7.
22. Chapman HN. Annual Review of Biochemistry X-Ray Free-Electron Lasers for the Structure and Dynamics of Macromolecules. 2018;
23. Schmöser 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.
26. 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). Cell Press; 2021.
28. Mcneil BWJ, Thompson NR. X-ray free-electron 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 Associated Equipment*. 2020 Dec 11; 983.
31. 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.
34. 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):S799–819.
35. Pellegrini C. The history of X-ray free-electron 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. Oliva E, Zeitoun P, Fajardo M, Lambert G, Ros D, Sebban S, et al. Comparison of natural and forced amplification regimes in plasma-based soft-x-ray lasers seeded by high-order harmonics. *Physical Review A - Atomic, Molecular, and Optical Physics*. 2011 Jul 13; 84(1).
38. 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).
46. Kozlová M, Nejd J. *X-Ray Lasers 2018*. Kozlová M, Nejd 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. Laser-wakefield accelerators for high-resolution X-ray 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.
50. 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.
53. Spence JCH. X-Ray Lasers in Biology Structure and Dynamics. In: *Advances in Imaging and Electron Physics*. Academic Press Inc.; 2017. p. 103–52.
54. 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.

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.
58. 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. High-order 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.
67. 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.
70. 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).
71. 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 Thomson-scattering 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. Free-electron laser inverse-Compton interaction x-ray source. *Physical Review Accelerators and Beams*. 2019 Apr 29;22(4).
76. 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.
78. 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.
80. Chellappan K v., Erden E, Urey H. Laser-based 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 laser-based 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 X-ray Holography with an X-ray Laser. *Science*. 1987 Oct 23;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.
86. 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.
87. 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.
88. Tegze M, Faigel G, Marchesini S, Belakhovsky M, Ulrich O. Imaging light atoms by X-ray holography. *Nature*. 2000 Sep;407(6800):38–38.
89. 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 Synchrotron 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 laser-based 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 phase-contrast 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 rays from the National Synchrotron Light Source. Vol. 56, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*. 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. Collettini F, Martin JC, Diekmann F, 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*. 2012 Feb;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. 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, Moskvina 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.

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.; MacLunas, R.; Mendenhall, M.; Ossoff, R.; Tribble, J.; Werkhaven, J.; O'Day, D. (1994). "Tissue ablation by a free-electron laser tuned to the amide II band". *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 backward-collected 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 two-photon 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 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, article 014504, 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.