لیزر در پزشکی ۱۴۰۱/ دوره ۱۹ / شماره (۲) / صفحات ۶۲-۳۲.

مقاله مروری

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

۱- عظیمه نوری‌زاده 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

نویسندهٔ مسئول: سعیده کوهستانی

پست الکترونیکی:

saeidehkoohestani@gmail.com

شماره تماس: .....

چکیده

تکنولوژی نوظهور اشعه‌ایکس مبتنی‌بر لیزر به مرور از فاز تحقیقاتی و آزمایشگاهی عبورکرده و درحال تبدیل‌شدن به‌عنوان یک عنصر حیاتی در بسیاری از کاربردهای مهم زندگی به‌خصوص کاربردهای پزشکی می باشد. با توجه به گسترش‌یافتن کاربردهای این تکنولوژی، مواردی همچون دسترس‌پذیری منابع تولید لیزر و همچنین پیدایش روش‌های جایگزین جهت تسهیل در تولید این پدیده اهمیت بسیاری یافته است. تنوع در چشمه‌های تولید اشعه‌ایکس مبتنی بر لیزر منجربه تولید اشعه‌ایکس با ویژگی‌های گسترده‌ای شده است. تغییر در طول موج و یا سطح انرژی اشعه‌ایکس کاربردهای متنوعی را ممکن ساخته است. در این مقاله سعی شده است تا در کنار مروری بر فناوری‌های مختلف تولید چشمه‌های اشعه‌ایکس مبتنی بر لیزر، کاربردهای بروز و مهم این تکنولوژی در فعالیت‌های پزشکی بررسی شود. در این تحقیق، تعداد قابل توجهی از منابع (بیش از ۱۷۰ مقاله پژوهشی، مروری و کتاب) مرتبط با فعالیت‌های صورت‌گرفته و درحال انجام برای بکارگیری این فناوری در علم پزشکی مرور شده‌اند تا چشم‌انداز روشنی از اهمیت توجه به چشمه‌های اشعه‌ایکس مبتنی بر لیزر برای خوانندگان حوزه‌های مرتبط مانند مهندسان 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

مقـدمه

اشعه‌ایکس یک تابش الکترومغناطیسی با انرژی بالا است که متناسب با انرژی خود در زمینه‌های مختلف کاربردهای زیادی دارد؛ مانند تشخیص و درمان پزشکی[۱]، رادیوگرافی صنعتی[۲]، اپتوالکترونیکی[۳،۴]، شیمی[۵]، و اهداف امنیتی[۶]. اشعه‌ایکس با انرژی بالا با محدوده انرژی ۶ تا ۱۲۰ کیلو الکترون‌ولت یعنی معادل ۲۰ نانومتر تا ۱ نانومتر به‌عنوان اشعه‌ایکس سخت[1] و اشعه‌ایکس با انرژی کم با طول موج ۳۰۰۰ نانومتر تا ۲۰ نانومتر اشعه‌ایکس نرم[2] نامیده می‌شود[۷]. اشعه‌ایکس سخت، اشعه‌های با نفوذ بالا هستند و با مرز پایینی از محدوده انرژی تابش گاما هم‌پوشانی دارند. این ویژگی‌ها آنها را برای استفاده در رادیوگرافی پزشکی و صنعتی مناسب می‌کند[۲]. بیشتر کاربردهای اشعه‌ایکس، بر الگوی جذب یکنواخت آن متکی است[۸]. اشعه‌ایکس با انرژی بالا، به محققان امکان تجزیه و تحلیل و تشخیص ویژگی‌های اتمی مواد مختلف[۹] و همچنین تصویربرداری از ساختارهای آنها[۱۰] را می‌دهد. اشعه‌ایکس نرم به راحتی در هوا و مواد جذب می‌شود. بنابراین کاربردهای آن با موارد استفاده اشعه‌ایکس سخت کاملاً متفاوت است[۱۱]. کاربرد مهم اشعه‌ایکس نرم، میکروسکوپ اشعه‌ایکس و توموگرافی سه‌بعدی ساختارها و ترکیبات نمونه‌های بیولوژیکی مانند سلول‌ها است[۱۲]. رایج‌ترین دستگاه برای تولید پرتوهای اشعه‌ایکس، تیوب اشعه‌ایکس است که طیف وسیعی از انرژی‌های اشعه‌ایکس را ازطریق پدیده ترمزی[3] تولید می‌کند[۱۳]. منبع مهم دیگر تولید اشعه‌ایکس، 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[4] معروف است[۱۴]. محدوده فرکانسی تابش‌های سنکروترون، اشعه‌ایکس تراهرتز تا سخت را شامل می‌شود و شدت آن به میزان قابل توجهی، بیشتر از شدت اشعه‌ایکس تولیدشده در تیوب‌ها است[۱۵]. منابع اشعه‌ایکس مبتنی بر سنکروترون، پیشرفت‌های زیادی در زمینه علم اشعه‌ایکس 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 اشعه‌ایکس نرم و سخت بازشد[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 اشعه‌ایکس مبتنی بر لیزر[5] 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 اشعه‌ایکس مبتنی‌بر لیزر، لیزرهای اشعه‌ایکس نرم بودند که در سال ۱۹۸۵ معرفی شدند[۶]. محدوده انرژی این ژنراتورهای شدت بالای اشعه‌ایکس، ممکن است به محدوده امواج فرابنفش، امواج ایکس نرم و سخت برسد. بسته به محدوده انرژی و کاربردهای مختلف آنها، می‌توان به بررسی ساختار دقیق هسته‌ای و حرکت الکترون‌ها را با رزولوشن زمانی بالا متناسب با حرکات الکترون پرداخت[۲۰] و از سریع‌ترین فرآیندهای شیمیایی مانند سنتز گیاهی[۲۱] و یا جزئیات یک ویروس در مقیاس اتمی، بدون آسیب‌رساندن به آنها، تصویربرداری و فیلمبرداری کرد[۲۲]. اساس این منابع، تابش یک ماده هدف از فویل نازک، الیاف یا مواد جامد و گاز با پالس لیزری با شدت بالا می‌باشد[۲۰]. مواد موجود در نقطه کانونی لیزر، بسیار گرم‌شده و یک پلاسمای بسیار ناهمگن روی سطح آن تشکیل می‌شود. سپس، از طریق یک فرایند غیرخطی، بخش قابل‌توجهی از انرژی لیزر ممکن است به جمعیت الکترون‌های فوق حرارتی منتقل شود. پس از گرم‌کردن مواد هدف جامد توسط پالس‌های لیزر، الکترون‌های فوق حرارتی به بیرون پرتاب می‌شوند. بار فضایی، یک میدان الکتریکی در سطح هدف ایجاد می‌کند و باعث می‌شود بخشی از الکترون‌های سریع به سمت هسته هدف عقب‌نشینی کنند، که در آن اشعه‌های ایکس غیرمنسجم ساطع می‌شوند[۲۳].

[1] Hard X-ray
[2] Soft X-ray
[3] Bremsstrahlung
[4] Synchrotron Radiation
[5] laser-based X-ray

هدف این مقاله، بررسی کامل و جامعی از چشمه‌های اشعه‌ایکس مبتنی بر لیزر می‌باشد. در این گردآوری سعی شده است تا بخش مهمی از کاربردهای این چشمه‌ها در پزشکی به‌ویژه تصویربرداری پزشکی و پرتودرمانی به خوبی معرفی شود و مزایایی که به‌کارگیری چشمه‌های اشعه‌ایکس مبتنی‌بر لیزر در حوزه پزشکی با خود به همراه داشته است مورد بحث قرار بگیرد. به این ترتیب، رویکردهای متفاوتی که تاکنون برای ایجاد اشعه‌ایکس مبتنی بر لیزر معرفی شده است، 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 تکنیک های مختلف پرداخته‌اند و یا مطالعه پژوهشی درخصوص ابداع و ارتقا این چشمه‌ها انجام داده‌اند مورد بررسی و مطالعه قرار گرفته است. از بین مقالات موجود، در کنار معیار معتبر بودن مجله و انتشارات آن، مقالاتی به‌عنوان مرجع انتخاب شد که اطلاعات جامع‌تر و به‌روزتری از این فناوری داشته باشند. مقالاتی که نسخه جدیدتری از آنها موجود بود جایگزین نسخه‌های قدیمی‌تر شد. سعی بر این بوده است تا اطلاعات 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 بیش‌از 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.

۲- روش‌های مختلف تولید اشعه‌ایکس مبتنی‌بر لیزر

براساس طول موج اشعه‌ایکس و انرژی متناظر با آن، اشعه‌ایکس تولیدشده براساس لیزر را می‌توان در چند دسته طبقه‌بندی کرد[۲۴]: اشعه‌ایکس با طیفی بین چند ده نانومتر تا 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[1] 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 مبتنی‌بر 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 سبب‌شده که اشعه‌ایکس تولیدشده برای کاربردهای عملی مناسب‌تر باشد. بنابراین، این منابع اشعه‌ایکس منسجم با فرکانس بالا را می‌توان در هفت گروه فنی طبقه‌بندی کرد: ۱- لیزر اشعه‌ایکس۲ [۷٬۲۴٬۳۳]؛ ۲- لیزر الکترون آزاد اشعه‌ایکس(X-FEL)۳ [۳۵-۱۰٬۱۹٬۲۷٬۲۸٬۳۳]؛ ۳- مولدهای هارمونیک بالا(HHG)٤ [۳۶-۴۰]؛ ۴- مولدهای پراکندگی

[1] water window
[2] X-Ray Laser
[3] X-Free Electron Laser (X-FEL)
[4] High Harmonic Generator (HHG)

کامپتون معکوس(ICS)[1] [۸،۴۱-۴۳]؛ ۵- پلاسمای تولیدشده با لیزر در کلاس مگاژول[2] [۴۴-۴۶]؛ ۶- پلاسماهای تولیدشده با لیزر در کلاس پتاوات[3] [۱۴،۴۴،۴۶] و ۷- شتاب‌دهنده میدان دنباله لیزری(LWFA)[4] [۱۳،۴۷،۴۸].

برای تولید طیف وسیعی از انرژی‌های اشعه‌ایکس در تکنیک‌های مختلف، از مواد هدف فعال، ساختار و انرژی‌های لیزر مختلفی استفاده می‌شود. به‌عنوان 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 مگاالکترون ولت، ممکن است از پلاسماهای تولیدشده با لیزر کلاس پتاوات نتیجه شود[۴۴،۴۶]. 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؛ ازجمله: دسترسی آسان‌تر، هزینه کمتر، طول پالس کوتاه‌تر و اندازه منبع کوچکتر. همان‌طورکه قبلاً نیز اشاره‌شد، پایه اصلی لیزرهای اشعه‌ایکس[5] 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 پر انرژی، 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 پرانرژی 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 انرژی تابشی برای کاربردهای مختلف مورد بررسی قرار گرفته‌اند که عبارتند از: محیط‌های گازی، محیط‌های مایع، محیط‌های جامد و محیط‌های مبتنی بر پلاسما[۱۹،۲۵،۵۲]. هر محیط، مزایا و معایب خود را دارد[۲۴،۵۳]. در مولدهای کوچک، پالس‌های لیزری با فرکانس بالا با انرژی کم یا متوسط در یک هدف جامد برای تولید اشعه‌ایکس با قدرت بالا استفاده می‌شوند و می‌توان با استفاده از پالس‌های لیزری زیر پیکوثانیه[۲۰]، یک اشعه‌ایکس کوتاه پرانرژی تولید کرد. این رویکردهای جدید ازنظر ابعاد کوچک، فراوانی در دسترس‌بودن، مقرون به‌صرفه‌بودن و رزولوشن زمانی بالاتر نسبت به نسخه‌های اولیه برتری دارند. ازآنجاکه 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[۷،۵۰]. باتوجه به اینکه بازده تبدیل پلاسما نسبت به مواد هدف گازی یا مایع، بالاتر است، برای رسیدن به انرژی بیشتر به‌منظور عبور چگالی بالاتری از اتم‌های یونیزه‌شده بزرگ، پلاسما به‌عنوان محیط فعال، انتخاب بهتری است[۵۴،۵۵]. منابع پلاسمایی تولیدشده با لیزر که به LPP[6] معروف هستند، به‌عنوان منابع بسیار روشن با شدت بالا[۱۸،۵۲،۵۶،۵۷] درنظر 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 منجربه بازده تبدیل بالا و درنتیجه، انرژی اشعه‌ایکس بالا می‌شود[۵۸]. مهمترین مرحله در ایجاد اشعه‌ایکس سخت از پلاسمای تولیدشده با لیزر، توانایی هدف در جذب خوب تابش‌های نوری و گرم‌کردن پلاسما است. این پلاسمای گرم‌شده، الکترون‌ها را تحریک می‌کند و درنهایت، منجربه تابش اشعه‌ایکس می‌شود[۵۹]. پس از آن، دستگاه در حالت اشباع کار می‌کند که بیشتر وارونگی جمعیت، به سیگنال‌های لیزری تبدیل می‌شود[۵۸]. انتشار منسجم در ناحیه نرم اشعه‌ایکس را می‌توان یا ازطریق وارونگی جمعیت و درنتیجه انتشار لیزر[۱۸،۶۰] و یا از طریق تولید هارمونیک‌های مرتبه بالا[۶۱،۶۲] به‌دست آورد. وارونگی جمعیت (در اکثر پیاده‌سازی‌ها) یا ازطریق تحریک الکترون‌های برخوردی (که برخورد بین الکترون‌ها و

[1] Inverse-Compton Scattering (ICS)
[2] MJ-class laser-produced plasmas
[3] PW-class laser-produced plasmas
[4] Laser-Wakefield Accelerator (LWFA)
[5] XRL
[6] Laser-produced plasma

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 اشعه‌ایکس 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. بااین‌حال، یکی از راه‌های افزایش درخشندگی آنها، قدرت بیشتر پالس لیزر می‌باشد. ازطرف‌دیگر، چگالی مواد هدف تأثیر زیادی بر شدت فوتون‌های نرم اشعه‌ایکس دارد؛ درحالی‌که اساساً میزان درخشندگی منبع با چگالی رابطه مستقیم دارد. بنابراین، درخشان‌ترین پلاسماها را می‌توان با مواد جامد به‌دست آورد. مواد مورد نظر روی سیلندرهای دوار[۵۶] یا نوارهایی قرار می‌گیرند که به‌سرعت درحال 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]. علاوه‌بر این، منابعی وجود دارند که از گازهای سرد در یک فاز جامد استفاده می‌کنند؛ مانند یک رشته آرگون که اشعه‌ایکس نرم را در محدوده طول موج ۲-۵ نانومتر ساطع می‌کند[۲۵]. 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 اشعه‌ایکس، لیزرهای الکترون آزاد[1] (FEL) است[۲۸،۳۴،۶۵]. لیزر الکترون آزاد اشعه‌ایکس[2] (X-FEL) به لطف پیشرفت در فناوری شتاب‌دهنده خطی امکان‌پذیر شده است. در دستگاه‌های X-FEL، برای به‌دست‌آوردن روشنایی بالا، ازطریق یک شتاب‌دهنده خطی و سپس برای تشدید این پرتو، آن را از داخل تعدادی ضرب‌کننده عبور می‌دهند. بنابراین، توسعه بیشتر بر این دوجنبه متمرکز است.

پیاده‌سازی‌های 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]. به‌طورکلی، تمام تلاش‌ها بر روی افزایش فرکانس امواج تولیدشده به سمت اشعه‌ایکس سخت متمرکز است. درعین‌حال، به کمک روش‌های مبتنی بر لیزرهای الکترون آزاد، عرض پرتو لیزر توانسته است با استفاده از فوکوس آینه‌های چندلایه به ۶ نانومتر کاهش یابد که قابلیت ارزشمندی در تصویربرداری از ساختارهای بسیار کوچک در حد اندازه‌های یک اتم محسوب می‌شود[۱۰،۳۴]. برای انجام این کار، یک لیزر فوق‌العاده درخشان اشعه‌ایکس با پالس بسیار کوتاه و سریع مورد نیاز است که در مقیاس نانومتری فوکوس شده باشد. لیزرهای الکترون آزاد از بهترین لیزرها ازنظر محدوده فرکانس قابل تنظیم، حداکثر دامنه و متوسط توان تابش هستند [۲۷،۶۷]. الکترون‌های تولیدشده به‌طور تصادفی در FEL را می‌توان در یک محفظه متشکل از یک امتداددهنده بلند تقویت کرد و درنهایت، یک پرتو شبه منسجم با شدت بالا بدون نیاز به آینه‌ها و دانه‌های کامل به‌دست آورد [۱۰،۲۸]. دستگاه X-FEL می‌تواند تابش‌هایی با انرژی در حدود گیگاوات و رزولوشن فمتوثانیه تولید کند[۶۸]. ترکیبی از این دو مزیت به X-FELها اجازه می‌دهد که حداکثر روشنایی را ۱۸۰ تا ۲۰۰ دسی‌بل بالاتر از ژنراتورهای سنکروترون معمولی تولید کنند[۲۳]. با توجه به این پیشرفت‌ها، روش‌های اشعه‌ایکس لیزر الکترون آزاد، جایگزین‌های مناسبی برای اشعه‌ایکس تولیدی توسط سنکروترون‌ها می‌باشد[۱۶،۶۹]. بااین‌حال، ظهور FELهای اشعه‌ایکس، به‌هیچ‌وجه، سایر منابع تابش سنکروترون را منسوخ نکرده است. برای برخی از کاربردها، ازجمله مواردی که نیاز به سطح بالایی از ثبات یا شار دارند، تابش سنکروترون می‌تواند جذاب‌تر از X-FEL باشد[۱۴،۷۰]. لیزرهای الکترون آزاد می‌توانند چندین حالت کار داشته باشند: نوسان‌ساز، تقویت‌کننده و انتشار خودبه‌خودی تقویت‌شده[۱۹،۲۷]. پیشرفت‌هایی در زمینه قابلیت‌های FEL اشعه‌ایکس در چندین زمینه در حال انجام است؛ از جمله: تولید اشعه‌های ایکس نرم کاملاً منسجم ازطریق تولید هارمونیک، بهبود انسجام اشعه‌ایکس سخت از طریق تکنیک خود کاشت و تولید پالس اشعه‌ایکس با مشخصات خاص برای هر کاربرد (مانند

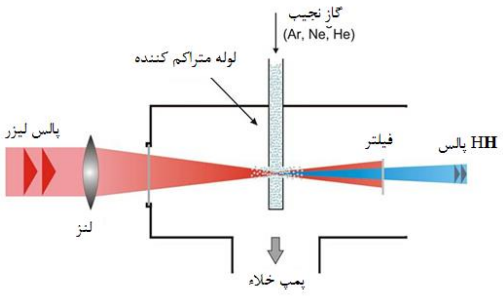
[1] Free-electron lasers
[2] X-ray Free Electron Laser

تولید اشعه‌ایکس چند رنگ یا چند پالس) [۳۸،۴۰]. توانایی ایجاد تشعشع در هارمونیک‌های بالاتر با فرکانس پایه، به‌ویژه برای تولید بالاترین انرژی فوتونی ممکن جنبه مهمی از FELهای با بهره بالا است [۴۰،۶۱]. یک لیزر الکترون آزاد مولد 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، منجربه اکتشافات مهمی از کشف ساختار DNA و پروتئین‌ها تا تجسم اتم‌ها، مولکول‌ها و مواد در سطح نانو شده است. این موفقیت‌های مستمر، باعث توسعه منابع 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، به‌دلیل عدم قرارگیری پروتئین‌ها به‌صورت یک توده منسجم تنها امکان تصویربرداری ۲۵ درصد از تعداد کل آنها فراهم می‌شد[۱۳۰]. ازجمله موارد استفاده از لیزرهای الکترون آزاد،استفاده از آنها در نشانگرهای زیستی جدید برای 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 [۱۳۱و۱۳۲]. اولین مورد استفاده از لیزر الکترون آزاد در تحقیقات گلن ادواردز و همکارانش در مرکز FEL دانشگاه واندربیلت در سال ۱۹۹۴ نشان داد که بافت‌های نرم ازجمله پوست، قرنیه و بافت مغز را می‌توان با استفاده از طول موج‌های FEL فروسرخ در حدود ۶/۴۵ میکرومتر با حداقل آسیب جانبی به بافت مجاور برید یا ازبین‌برد[۱۳۳]. این منجربه 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 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 موج های 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 فتوترمولیز انتخابی (گرم‌کردن 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 تشکیل‌شده 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 ماورای‌بنفش و حتی اشعه‌ایکس تبدیل کند. برای دستیابی به فرایند تبدیل فرکانس، می‌توان یک پرتو لیزر فمتوثانیه را روی یک هدف گازی، متمرکز کرد. به‌دلیل سادگی، اندازه مناسب و مقرون‌به‌صرفه‌بودن، HHG به‌طور چشمگیری به‌عنوان منبع تنظیم لیزری ماورای‌بنفش و اشعه‌ایکس به‌منظور جایگزینی برای منبع سنکروترون (که بسیار گرانتر و بزرگتر است) و لیزر الکترون آزاد استفاده می‌شود. در فرآیند تولید هارمونیک بالا، یک پرتو لیزر در یک محدوده مشخص، به سمت هدفی که می‌تواند گاز زنون باشد، متمرکز می‌شود[۲۵،۷۲]. در نیم چرخه اول، الکترون‌ها نور را جذب می‌کنند و برانگیخته می‌شوند؛ اما وقتی به نیمه چرخه دوم می‌رسد، الکترون‌ها تمایل دارند انرژی جذب‌شده خود را در قالب طیف وسیعی از تابش‌ها از دست بدهند. شماتیك نحوه تولید پرتو HH در 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 به‌عنوان ورودی FEL مورد استفاده قرار بگیرد[۳۶]. پالس‌های لیزر هارمونیک بالا، با حفظ ویژگی‌های مثبت خود مانند انسجام، همگرایی، قطبش و رزولوشن زمانی بالا، می‌توانند خود را با استفاده از روش برخورد در پلاسما تقویت کنند. علاوه‌براین، ویژگی پهنای خط باریک پلاسما می‌تواند انسجام تشعشعات آن را

افزایش دهد که برای تصویربرداری و تحقیق در مقیاس‌های چند نانومتری مناسب است[۵۳،۵۵]. به کمک روش تولید هارمونیک بالا می‌توان با کاهش مدت زمان پالس‌های لیزر، به تولید یک باند اشعه‌ایکس نرم رسید[۱۹،۵۵]. هرچند HHG در ناحیه طیفی اشعه‌ایکس نرم، تفاوت‌های قابل‌توجهی با تولید هارمونیک بالا در ناحیه فرابنفش دارد؛ اما به رویکردهای جدیدی برای تولید و مشخص‌کردن پالس‌های آتوثانیه نیاز است [۵۵،۷۳]. پالس‌های آتوثانیه‌ای، کاملاً منسجم و نرم اشعه‌ایکس، اکنون ازطریق تولید هارمونیک مرتبه بالا در دسترس هستند. بااین‌حال، انرژی خروجی برای کاربردهای مختلف، مانند آزمایش‌های غیرخطی پرتو ایکس نرم در مقیاس آتوثانیه، کاشت لیزرهای الکترون آزاد پرتو ایکس نرم، طیف‌سنجی‌های آتوثانیه و تصویربرداری تک شات کافی نیست [۳۶،۵۵]. در مقایسه با دیگر راه‌های نشان داده شده برای تولید پالس‌های آتوثانیه، HHG نسبت به آنها فشرده‌تر است و از مزایایی مانند هزینه نسبتاً کم، ثبات بالا و همگام‌سازی ذاتی با لیزر پیشران بهره می‌برد[۳۶،۷۳]. رزولوشن زمانی در حد آتوثانیه می‌تواند در بسیاری از کاربردها، مهم و قابل توجه باشد. دینامیک‌های مختلف فوق سریع، یکی از موضوعات تحقیقاتی جالب و مهم پدیده‌های غیرخطی ازطریق تفکیک زمانی آتوثانیه 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 فمتوثانیه به آتوثانیه، امکان ثبت بلادرنگ حرکات الکترون‌ها، اتم‌ها و مولکول‌ها را فراهم کرده است[۵۵]. علاوه‌براین، 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

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 ازجمله 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[1] با ترکیب میکروسکوپ‌های هارمونیک دوم و سوم، مطالعات متعددی را برای تصویربرداری از پوست در داخل بدن انجام داده‌اند. یکی از زمینه‌های مورد علاقه، تغییرات تصویر در مورفولوژی به‌دلیل افزایش سن است، جایی هارمونیک سوم و دوم به ترتیب مورفولوژی سلولی اپیدرم و کلاژن پوستی را تجسم می‌کنند. کنتراست هارمونیک سوم به‌طور خاص تغییرات متمایز در اندازه هسته، اندازه سلول، و تراکم سلولی را در اعماق مختلف ازجمله 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 درنهایت سازماندهی کلی خود را ازدست می‌دهند. علاوه‌بر 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].

[1] Sun

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

این رویکرد چندوجهی تجمع سلول‌های ملانوما را در اپیدرم در ملانوم و همچنین گره‌های سلول‌های تومور محصورشده توسط فیبرهای کلاژن در کارسینوم سلول پایه رنگدانه‌ای (BCC)[1] را نشان داد[۱۴۹].

هارمونیک سوم همچنین قادر به تصویربرداری از ساختارهای چربی در مغز است. برای مثال، گروت[2] 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 (به‌عنوان مثال، جنین) یا در تصویربرداری سطحی (به‌عنوان مثال، پوست) است[۱۵۱].

یکی از تلاش‌های عمده در طرح‌های جدید منبع اشعه‌ایکس، پراکندگی لیزر - کامپتون است که پراکندگی معکوس کامپتون / تامسون (ICS) نیز نامیده می‌شود. در این روش، اشعه‌ایکس 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 (درحد چند MeV)، برهم‌کنش می‌کند، ممکن است از الکترون پراکنده شود و به‌اندازه الکترون انرژی بگیرد. مزیت اصلی این منابع این است که می‌تواند اشعه‌ایکس شبیه تابش سنکروترون تولید کند؛ درحالی‌که برای انرژی یک پرتو ایکس معین، به انرژی پرتو الکترون کمتری در مقایسه با سنکروترون‌ها نیاز دارد و نیاز به شتاب‌دهنده الکترون را تا حد زیادی کاهش می‌دهد[۷۵]. اگرچه اوج روشنایی اشعه‌ایکس چنین منابعی، کمتر از چیزی است که می‌توان از منابع روشنایی بالا مانند سنکروترون‌ها یا لیزرهای الکترون آزاد به‌دست آورد؛ اما یکی از ویژگی‌های مهم این منابع، این است که فوتون‌های اشعه‌ایکس را با انرژی قابل تنظیم در محدوده طیفی گسترده‌ای فراهم می‌کند که می‌تواند به‌راحتی تا ۱۰۰ کیلوولت افزایش یابد[۴۳]. این منابع، هزینه کمتر و اندازه نسبتاً کوچکی دارند و به‌همین‌دلیل برای آزمایشگاه‌ها و مراکز درمانی مناسب‌تر و مقرون‌به‌صرفه‌تر هستند [۴۱،۴۲]. این منابع نیمه تک‌رنگ (چنددرصد پهنای باند) اشعه‌ایکس، بیشترین کاربرد را در تصویربرداری‌های پزشکی پیدا کرده‌اند[۴۲].

تولید اشعه‌ایکس و اشعه گاما براساس تابش سنکروترون از الکترون‌های آزاد، اساس بسیاری از علوم مدرن اشعه‌ایکس را تشکیل می‌دهد[۷۶]؛ اما این روش برای تولید انرژی فوتون مورد نظر، نیاز به انرژی بسیار بالا از پرتوهای الکترونی در مقیاس چند GeV دارد. باتوجه به محدودیت گرادیان‌های شتاب‌دهنده در شتاب‌دهنده‌های معمولی ذرات، رسیدن به انرژی بالای الکترون، به‌طور معمول، مستلزم استفاده از ابزارهایی است که بیش از ۱۰۰ متر طول دارند[۲۷،۴۲]. این منابع اشعه‌ایکس فشرده، کم‌هزینه و تک‌رنگ، براساس شتاب میدان بسیار بالا و دستگاه‌های ضرب‌کننده کوتاه دوره تولید می‌شوند که هزینه زیاد و تجهیزات با اندازه بزرگی نیاز دارد. هرچند توانسته‌اند کاربردهای مختلف پیشرفته اشعه‌ایکس اعم از تکنیک‌های جدید اشعه‌ایکس درمانی تا بررسی فعال مواد حساس را امکان‌پذیر 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 به‌دنبال آن نقطه برخورد برای پراکندگی کامپتون معکوس استفاده شود، ایجاد کرد[۴۲]. تحقیقات انجام‌شده نشان داده که استفاده از شتاب IFEL با فعل و انفعال ICS، قطاری از پالس‌های اشعه‌ایکس با شدت بسیار بالا را تولید می‌کند[۴۲،۷۷]. تحقیقات بسیاری در جهان برای به کارگیری تکنیک پراکندگی معکوس کامپتون به‌منظور تولید اشعه‌ایکس در زمینه‌های مختلف تحقیقی و کاربردی مانند میراث فرهنگی، تصویربرداری و درمان سرطان انجام شده است [۴۲،۴۳،۷۵].

همان‌طورکه قبلاً اشاره شد، مدت‌هاست که شتاب‌دهنده‌های خطی فرکانس رادیویی برای تولید پرتو ایکس با انرژی بالا استفاده می‌شوند. با ظهور لیزرهای پالس کوتاه (کمتر از ۱ پیکوثانیه) با شدت فوق‌العاده بالا (بیشتر از ۱۰۱۸ وات بر سانتی‌مترمربع)، روش جدیدی برای شتاب‌دادن الکترون به انرژی‌های بسیار بالا به نام شتاب‌دهنده میدان دنباله لیزری (LWFA) ایجاد شده است[۴۷].

[1] pigmented basal cell carcinoma (BCC)
[2] Groot

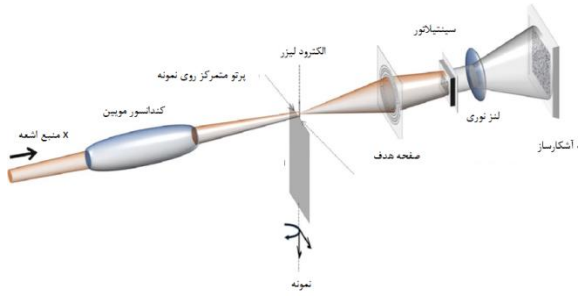
در این تکنیک، موج پلاسما را می‌توان تنها با یک پالس ایجاد کرد و توسط قطاری از پالس‌های یک لیزر قوی که در یک پلاسما ضعیف منتشر می‌شود، آن را هدایت کرد[۴۹]. این شتاب‌دهنده‌های لیزری، شتاب‌دهنده‌های ذرات مبتنی بر پلاسما با گرادیان شتاب بالا هستند که قادر به تولید پرتوهای الکترونی فوق نسبیتی می‌باشند. در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

۳- کاربرد منابع اشعه‌ایکس مبتنی بر لیزر در فعالیت‌های پزشکی

همان‌طورکه در مبحث قبل اشاره شد، چشمه‌های مولد اشعه‌ایکس مبتنی بر لیزر، می‌توانند چشمه‌های بسیار قدرتمند، با شدت بالا و طول موج‌های بسیار کوتاه باشند که این ویژگی چشمه‌ها می‌تواند گام بسیار مؤثری در گسترش و ارتقاء کاربردهای اشعه‌ایکس در حوزه‌های مختلف پژوهش، صنعت، زیست‌شناسی و پزشکی باشد. بسیاری از کاربردهای دیگر این نوع چشمه‌ها، همچنان در دست تحقیق و بررسی‌های بیشتر می‌باشد. به‌کارگیری نوع چشمه لیزر اشعه‌ایکس در هر یک از این کاربردها، تا حد زیادی به مشخصات آن دستگاه و مشخصات اشعه تولیدی آن چشمه ازجمله: ویژگی‌های طول موج کوتاه لیزر، شدت نور، واگرایی کم، طول پالس کوتاه و نرخ تکرار بالا بستگی دارد. این چشمه‌های در کاربردهای مختلف صنعتی، تحقیقاتی و زیست‌شناسی کاربردهای زیادی خواهد داشت. در این بخش از این مقاله، کاربردهای این دسته از چشمه‌ها در فعالیت‌های پزشکی و مزایایی وجود چشمه‌های اشعه‌ایکس مبتنی بر لیزر در حوزه پزشکی مورد بررسی قرار می‌گیرد. ازجمله کاربردهای عمده این چشمه‌ها در پزشکی و زیست‌شناسی که پایه بسیاری از مطالعات و یافته‌های پزشکی می‌باشد، می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: ۱- میکروسکوپی اشعه‌ایکس، ۲- هولوگرافی اشعه‌ایکس، ۳-رادیوگرافی‌های اشعه‌ایکس و ۴- پرتو درمانی اشعه‌ایکس.

۳-۱- میکروسکوپی اشعه‌ایکس

مطالعه سلول‌های زیستی و سلول‌های اندامك‌ها با استفاده از تصاویر فضایی با کیفیت و در شرایط طبیعی، موضوعی است که بسیاری از دانشمندان به آن علاقه دارند؛ به کمک اشعه‌ایکس مبتنی بر لیزر می‌توان به بررسی بسیاری از خصوصیات سلول‌ها و اجزای سلولی پرداخت. به‌عنوان مثال، یافتن و بررسی محل‌هایی از سیتوپلاسم که آنزیم‌های حل‌شدنی در آن قرار دارند یا بررسی نوع اتصال آنها به ساختار سلول یا آزادبودن آنها را می‌توان به کمک ویژگی‌های برجسته میکروسکوپی اشعه‌ایکس 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 به‌کارگیری منابع اشعه‌ایکس مبتنی بر لیزر امکان‌پذیر شده‌اند[۷۸]. برای رسیدن به این اهداف، قدرت تفکیك 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 اشعه‌ایکس ازبین خواهند رفت. اگر همدوسی به لیزر اشعه ایکس اضافه شود، تصویربرداری سه‌بعدی از ساختار اسکلت سلولی ممکن خواهد شد. در شکل ۲ نحوه عملکرد یك دستگاه ماکروسکوپی لیزر اشعه ایکس نشان داده شده است. در تحقیقات میکروسکوپی نوری بر روی موجودات زنده، به‌وضوحی به میزان ۵۰۰ آنگستروم رسیده‌اند که با استفاده از یك لیزر تولیدکنندهٔ پلاسمای ساطع‌کننده اشعه‌ایکس، ممکن شده است[۱۲]. بااین‌حال 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 یك الی ده میکرومتر می‌باشد [۳۹].

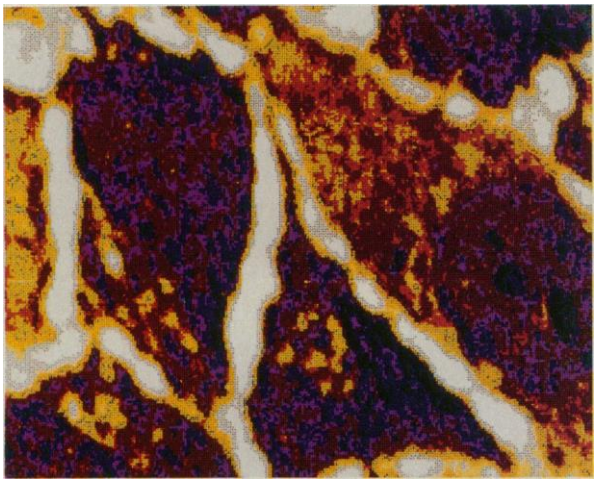


شکل ۲ : ساختار عملکرد یک نوع دستگاه ماکروسکوپی برای تصویربرداری سلول زنده

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، می‌توانند 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. علاوه‌بر آن، باید سیستم اندازه‌گیری و آشکارسازی مناسبی برای این منظور وجود داشته باشد و به عبارتی، اندرکنش میان پرتوهای ایکس و بازتابش از ماده با دقت 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، نمونهٔ زنده در قدرت تفکیک بالا (۱۰۰ آنگستروم)، دوز مرگ از پرتوهای ایکس را دریافت خواهد کرد. بااین‌حال، ساختارهای مناسب سلولی بدون تغییر باقی خواهند ماند[۸۱]. بنابراین با استفاده از میکروسکوپی با اشعه‌ایکس مبتنی بر لیزر می‌توان اطلاعاتی در مورد دوز آستانه کسب کرد. با وجود چشمه‌های اشعه‌ایکس مبتنی بر لیزر، پرتوهای ایکس با شدت و کانونی‌سازی مناسبی در دسترس هستند که فرصت‌های فوق‌العاده‌ای را در حوزه میکروسکوپی فراهم می‌کنند[۱٬۸۲].

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

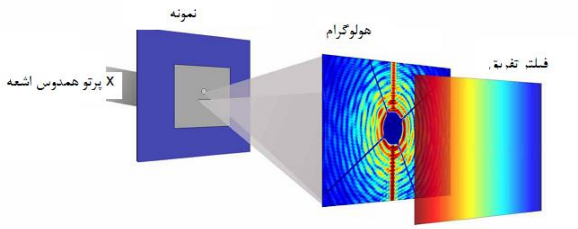


شکل ۳: نمونه تصویر حاصل از میکروسکوپی اشعه ایکس از یك سلول زنده با ابعاد حدود ۱۸ نانومتر [۲٤]

۳-۲- هولوگرافی اشعه‌ایکس

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

امروزه مطالعه همه‌جانبه برای بررسی مشکلات و امکانات خاص بیومیکروهولوگرافی با لیزرهای اشعه‌ایکس انجام شده است[۲۶]. هولوگرام‌های اشعه‌ایکس گرفته‌شده تا به امروز، اساساً از کمبود روشنایی کافی و انسجام تصویر رنج می‌برند که ناشی از تعداد کم فوتون‌ها در هر حالت فضایی است. برای رفع این مشکل، باید زمان در معرض قرارگرفتن را بسیار طولانی کرد[۳۶]. هولوگرام اشعه‌ایکس با استفاده از یک لیزر اشعه‌ایکس و یک آینه اشعه‌ایکس با کیفیت لیزر تقریباً معمولی ساخته می‌شود[۸۴]. روشنایی بالا و طول انسجام زیاد لیزرهای اشعه‌ایکس، پتانسیل لازم را برای ثبت تصاویر هولوگرافی سه‌بعدی با وضوح بالا در شرایط آزمایشگاهی از ریزساختارهای بیولوژیکی متفاوت فراهم کرده است[۸۴]. از زمان اولین نمایش لیزرهای اشعه‌ایکس، هولوگرافی اشعه‌ایکس و تداخل‌سنجی به شدت مورد مطالعه قرار گرفته است. آزمایش هولوگرافی اشعه‌ایکس نرم برای اولین بار توسط تربس و همکاران در سال ۱۹۸۷[۸۴] و با استفاده از لیزر اشعه‌ایکس سلنیوم نئون در طول موج ۲۰ نانومتر انجام شد. آزمایش مشابهی نیز توسط دیدو و همکاران در سال ۱۹۹۵ در دانشگاه اوزاکا انجام شد[۸۵]. آنها آزمایش‌های هولوگرافی خطی لیزری اشعه‌ایکس را با استفاده از لیزر ژرمانیوم نئون با شدت بالا در طول موج ۱۹/۶ نانومتر انجام دادند. این فرآیند، یک تصویربرداری دو مرحله‌ای است. در مرحله اول، هولوگرام به‌عنوان یک برهم‌نهی از تابش پراکنده از جسم و یک موج منسجم اضافی به نام موج مرجع ثبت می‌شود. به‌دلیل تداخل موج جسم با موج مرجع بدون اغتشاش در موقعیت آشکارساز، اطلاعات مربوط به تغییرات فاز در موج جسم به‌عنوان تغییرات شدت در هولوگرام کدگذاری می‌شود. درواقع، بدون موج مرجع، اطلاعات این فاز در فرآیند تشخیص ازبین می‌رفت[۸۵]. مرحله دوم تصویربرداری با بازسازی هولوگرام انجام می‌شود که درنتیجه، تصویری در فضای واقعی از جسم ایجاد می‌شود. بازسازی به‌صورت 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. علاوه‌بر این، تصویر دوم، به اصطلاح تصویر دوقلو، ایجاد می‌شود که یک کپی دقیق اما پیچیده از تصویر اول است. تصویر دوقلو به‌این‌دلیل به‌وجود می‌آید که رمزگذاری فازها در شدت هولوگرام، فقط تا یک مدول از π است. به‌عبارت‌دیگر، هم تصویر واقعی و هم تصویر دوقلو، الگوی شدت پراش یکسانی دارند[۸۶]. بعد از جمع‌آوری داده و با استفاده از منحنی‌های کالیبراسیون[۸۷]، فرآیند بازسازی شامل یک الگوریتم بازیابی فاز تکراری با تبدیل متوالی فرنل مانند صفر صورت می‌گیرد. در این نوع بازسازی‌های تصاویر، لبه‌های تیز، می‌توانند وضوحی بهتر از ۱ میکرومتر داشته باشند[۸۷]. ساختار یك دستگاه هولوگرافی اشعه‌ایکس در شکل ۴ نشان داده شده‌است.



شکل ٤: ساختار یك دستگاه هولوگرافی اشعه ایکس

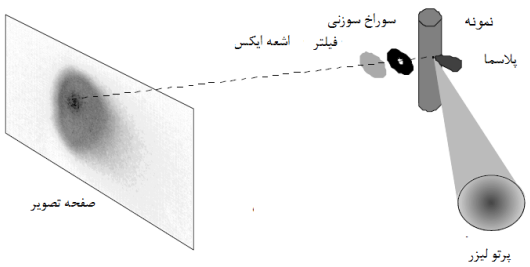
به‌طورکلی، به‌دلیل برهم‌کنش ضعیف پرتوهای ایکس با ماده و متکی‌بودن این روش به تداخل پرتوهای اشعه‌ایکس، هولوگرافی اشعه‌ایکس بستگی زیادی به منبع اشعه‌ایکس مورد استفاده دارد. توسعه هولوگرافی اشعه‌ایکس به‌ویژه با ظهور منابع تابش سنکروترون نسل سوم که برای اولین بار قادر به ارائه مقدار قابل توجهی از شار اشعه‌ایکس منسجم بودند، آغاز شد[۸۸]. ین‌حال، امروزه تمرکز 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 اشعه‌ایکس است. ثانیاً، اجتناب از هرگونه عنصر نوری بین نمونه و آشکارساز به منظور افزایش کارایی فرآیند تصویربرداری که آسیب تابشی نمونه را کاهش می‌دهد و ثالثاً کاهش تعداد و پیچیدگی عناصر نوری در مجاورت نمونه برای تحقق محیط‌های مختلف نمونه در فضای آزاد اطراف نمونه[۸۶]. با پیشرفت‌های صورت‌گرفته در حوزه تولید اشعه‌ایکس برای کاربردهای زیست‌شناسی، فناوری حاضر به وضوح ۴۰۰ آنگستروم ارتقا یافته است[۸۹]. این امر، اهمیت و برتری استفاده از یك پرتو ایکس مبتنی بر لیزر با مدت زمان عملکرد نانوثانیه را در زمینه مطالعه سلول‌های زنده به وضوح نشان می‌دهد. برای درک بهتر اساس زیست مولکولی در طبیعت زندگی، ارزیابی ماکرومولکول‌ها در بافت‌های زنده به‌صورت جداگانه (که امر بسیار

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

تصویربرداری هولوگرافی در تشخیص شرایط غیرطبیعی آناتومی که ممکن است به‌خاطر اختلالات مادرزادی و یا بیماری به‌وجود آمده باشد، نیز بسیار کاربردی است. به‌عنوان مثال، موقعیت‌یابی، تخمین شکل، اندازه و تحلیل تومورها باتوجه به ساختارهای معمولی ازجمله این کاربردهاست. نحوه تصویربرداری هولوگرافی برای ثبت تصاویر سه‌بعدی از اجسام نامنسجم به اواخر دهه ۱۹۶۰ میلادی برمی‌گردد[۹۳]. استراکرام هولوگرافی از یك ورق مالتیپلکس‌شده با مقدار شفافیت‌های مختلف تشکیل می‌شود. در گذشته، این تکنیك نیازمند نمونه‌برداری از حجم قابل توجهی از بدن بیمار بود که بعدها با دخالت تکنیك‌های توموگرافی، این میزان کاهش پیدا کرد. تاکنون از این تکنیك برای تولید تصاویر سه‌بعدی از مهره‌های ستون فقرات استفاده شده است[۹۴]. این تکنیك، 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 اشعه‌ایکس

اخیراً استفاده از چشمه‌های اشعه‌ایکس مبتنی بر لیزر با طول موج بالا در هر دو محیط کلینیکی و آکادمیك به‌طور چشم‌گیری رو به افزایش است. در روش‌های معمول تولید پرتوهای ایکس، برخورد جریان سریع الکترون‌ها به‌طور ناگهانی در آند، سبب رخ‌دادن پدیده ترمزی و تولید پرتوهای ایکس پیوسته می‌باشد که دارای طیف انرژی پیوسته‌ای هستند. نوع دیگر برخورد الکترون‌ها با آند، باعث برانگیخته‌شدن الکترون‌های آند و رفتن به ترازهای انرژی بالاتر می‌شود. در برگشت الکترون‌ها به ترازهای انرژی پایین‌تر، این تفاوت انرژی در قالب فوتون‌های ایکس مشخصه گسیل می‌شود. بنابراین، تابش اشعه‌ایکس ساطع شده، دارای طیفی پیوسته با چند پیک انرژی از تابش مشخصه است که انرژی آن به عدد اتمی آند بستگی دارد. همان‌طورکه توضیح داده شد، با پیشرفت‌های اخیر در 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 اشعه‌ایکس با اندازه نقطه کانونی بسیار کوچکتر نسبت به روش معمولی بمباران الکترونی آند در تیوب‌های اشعه‌ایکس در اختیار داشت. شماتیك رادیوگرافی با لیزر اشعه ایکس با استفاده از یك دوربین سوراخ سوزنی در شکل ۵ نمایش داده شده است. اندازه نقطه کانونی و بزرگنمایی هندسی، عدم‌وضوح هندسی را در رادیوگرافی تعیین می‌کند و از این نظر، داشتن نقطه کانونی هرچه کوچکتر، مزیت بزرگی در رادیوگرافی پزشکی، مخصوصاً در تصویربرداری ماموگرافی می‌باشد که توسط منابع اشعه‌ایکس مبتنی بر لیزر قابل وصول است. کوچکترین اندازه اسمی نقطه کانونی موجود در تیوب‌های اشعه‌ایکس معمولی، حدود ۰/۱ میلی‌متر است. بااین‌حال، اندازه واقعی ممکن است به‌طور قابل‌توجهی متفاوت باشد. همچنین ممکن است توزیع شدت در جهات مختلف میدان متفاوت باشد[۹۵].



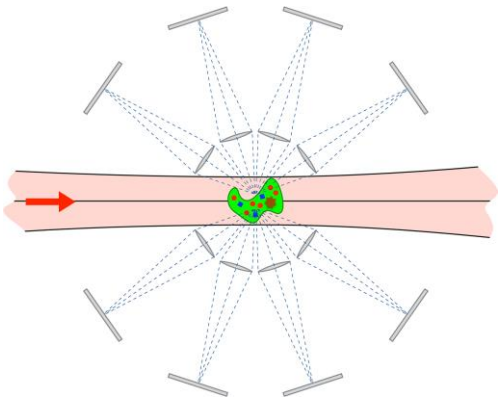
شکل ۵: شماتیك رادیوگرافی با لیزر اشعه ایکس با استفاده از یك دوربین سوراخ سوزنی

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

هولوگرافی اشعه‌ایکس مناسب بودند؛ اما با ارتقاء تکنیک‌های تولید اشعه‌ایکس مبتنی‌بر لیزر و تولید بیم‌های سخت‌تر با انرژی بالاتر، پنجره جدیدی برای به‌کارگیری این منابع در تصویربرداری‌های پزشکی باز شده است. بسیاری از کاربردهای اشعه‌ایکس در پزشکی مانند آنژیوگرافی به منابع اشعه‌ایکس با شدت بالا، تک‌انرژی‌بودن، واگرایی کم، همدوسی بالا و زمان مواجهه کوتاه (بین ۰/۱ تا چند میلی‌ثانیه) نیاز دارند[۹۶]. چشمه‌های اشعه‌ایکس و اشعه‌گاما مبتنی بر لیزر، این ویژگی‌ها را دارد. همچنین در کاربردهایی همچون سی تی 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- سی‌تی‌اسکن

توموگرافی کامپیوتری (سی‌تی‌اسکن) 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 به‌همراه دارد. اگرچه رادیوگرافی معمولی، قدیمی‌ترین و رایج‌ترین کاربرد اشعه‌ایکس می‌باشد، این رادیوگراف‌ها می‌توانند میکروساختارهایی را نشان دهند که در تشخیص‌های پزشکی بسیار بااهمیت هستند. در عوض، سی‌تی‌اسکن‌ها با ثبت تصویر در زوایای مختلف، یک نمایش سه‌بعدی از نمونه فراهم می‌کنند. نحوه اسکن نمونه در زوایای مختلف در یك دستگاه سی‌تی‌اسکن به‌منظور تصویرسازی سه‌بعدی در شکل ۷ نشان داده شده است.



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

یك نسخه دقیق دیگر از سی‌تی، میکروسی‌تی‌ها هستند که می‌توانند دقتی در حدود ۱۰۰ میکرومتر داشته باشند [۹۸]. اشعه‌ایکس 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 سی‌تی‌اسکن معمول، کنتراست تصویر از تغییرات در جذب مواد مختلف ناشی می‌شود[۹۸]. درنتیجه، میزان جذب، به ترکیب عنصری و چگالی مواد بستگی دارد که منجربه تضاد قوی بین ساختارهای استخوان و بافت می‌شود. ترکیب عنصری بافت‌های نرم، تقریباً مشابه است و کنتراست ناشی از تضعیف، ضعیف است. باتوجه به تنوع کم عناصر پایه بدن انسان، تکنیك کنتراست فاز می‌تواند اطلاعات بیشتری از سلول‌های زنده و جزئیات بافت‌ها فراهم کند و بر مشکلات رایج ناشی از تضعیف پرتو در تکنیك‌های تصویربرداری استاندارد، غلبه کند[۱۰۰]. با استفاده از منابع اشعه‌ایکس مبتنی بر لیزر، می‌توان از تکنیك‌های تصویربرداری کنتراست فاز و تصویربرداری با طیف انرژی دوگانه در رادیوگرافی‌ها و سی‌تی‌های پزشکی استفاده کرد. استفاده از تکنیك 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. بااستفاده‌از تصویرسازی توموگرافی، می‌توان محدوده مشخصی از تومور را به نمایش درآورد. لذا این تکنیك، می‌تواند در کاربردهای تشخیص سرطان‌ها به‌ویژه تشخیص سرطان پستان بسیار پراهمیت باشد که در آن، تشکیل بافت فیبروزی با استفاده از تضعیف اشعه‌ایکس به سختی قابل انجام است[۹۶]. تکنیک مؤثر دیگر در بازسازی تصاویر رادیوگرافی، تصویربرداری اشعه‌ایکس 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 اشعه‌ایکس در انرژی‌های

[1] K Edge Subtraction

میانگین متفاوت، کمی زیر و کمی بالاتر از لبه K جذب فوتوالکتریک ماده کنتراست، گرفته شد[۱۰۰]. با تفریق دو تصویر ایجادشده، یک تصویر تولید می‌شود که فقط ساختارهای با کنتراست را نشان می‌دهد؛ درحالی‌که سایر ساختارهای آناتومی یا استخوان‌ها ازبین‌می‌روند؛ زیرا تضعیف آنها اساساً در هر دو تصویر ثابت می‌ماند. این قابلیت می‌تواند در مواردی بسیار پراهمیت و قابل توجه باشد که در آن، ضعیف‌شدن بافت توسط یک ماده کنتراست افزایش یافته است که قبل از آن، از ساختارهای دیگر قابل تشخیص نبوده است. معمولاً، این موضوع در مورد ماده حاجب مبتنی‌بر ید و کلسیم در کلسیفیکاسیون یا سنگ کلیه مورد توجه است[۱۰۰]. اگرچه تاکنون تصویربرداری تفریق لبه K، با چشمه‌هایی چند انرژی و با استفاده از آرایش فیلترهای راس (Ross) [۱۰۳] یا آشکارساز شمارش فوتون چند سطری[۱۰۴]، در مقیاس آزمایشگاهی انجام شده است؛ اما این روش‌ها و این چشمه‌ها معایبی دارند. ازجمله جذب مقدار زیادی از شار اشعه‌ایکس در جفت فیلترها که منجربه طولانی‌شدن زمان تصویربرداری می‌شود. همچنین توسعه آشکارسازهای طیف‌سنجی پیکسلی دوبعدی، امکان تصویربرداری KES را فراهم می‌کند. بااین‌حال، 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 اشعه‌ایکس که دارای طیفی از اشعه هستند، تک‌انرژی بودن و شار بالای آن می‌باشد[۱۰۵]. چشمه‌های اشعه‌ایکس مبتنی‌بر لیزر، علاوه‌بر مزایایی مانند شار بالا و تک‌انرژی‌بودن، دارای سایزهای فشرده و کوچک نیز هستند. استفاده از منابع سنکروترونی در محیط‌های بالینی، بسیار مشکل‌بوده و تعمیر و نگهداری آنها نیز بسیار گران است. از طرفی با توجه به معماری مورد استفاده در این منابع، آنها برای استفاده در تصویربرداری از نمونه‌های کوچک و تصویربرداری‌های میکروسی‌تی مناسب نمی‌باشند[۱۰۰]؛ اما منابع ایکس مبتنی‌بر لیزر می‌توانند برای تصویربرداری از نمونه‌های بزرگ و کوچک نیز مورد استفاده قرار بگیرند و بکارگیری آنها را در کاربردهای سی‌تی‌اسکن پزشکی ساده‌تر و امکان‌پذیرتر می‌کند. تک‌انرژی بودن این چشمه‌ها باعث می‌شود که کیفیت تصویر و قدرت تفکیک بهبود پیدا کند و آرتیفکت‌های ناشی از سخت‌شدگی بیم در تصویر نیز رخ ندهد[۱۰۶]. چشمه‌های اشعه‌ایکس مبتنی‌بر لیزر بر پایه تکنیک پراکندگی معکوس کامپتون، می‌توانند ایده استفاده از تکنیک‌های تصویربرداری کنتراست فاز و تفریق لبه K را در فعالیت‌های کلینیکی به واقعیت تبدیل کنند.

۲-۳-۳- ماموگرافی

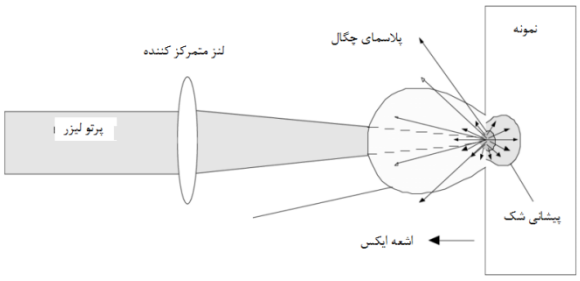
یکی از پرکاربردترین موارد استفاده از اشعه‌ایکس مبتنی بر لیزر در پزشکی، تشخیص سرطان پستان می‌باشد. در تصویربرداری‌های معمول ماموگرافی[1]، برخی از کمبودهای ذاتی این تیوب‌های اشعه‌ایکس، محدودیت‌های جدی برای این نوع تصویربرداری و تشخیص بیماری‌های پستان ایجاد می‌کند. یکی از مهمترین این محدودیت‌ها، اندازه نقطه کانونی می‌باشد. در ماموگرافی، رزولوشن مکانی بسیار پراهمیت است و به‌طور ویژه، به‌اندازه نقطه‌ای چشمه اشعه‌ایکس وابسته است. مشکل اتلاف گرما در تیوب‌های اشعه‌ایکس، یکی از محدودیت‌های این منابع در ایجاد اندازه‌های نقطه کانونی کوچک است[۱۰۷]. بزرگ شدن نقطه کانونی روی آند در تیوب‌های اشعه‌ایکس می‌تواند تحمل گرمایی این چشمه‌ها را افزایش دهد و شار اشعه‌ایکس بالاتری تولید کند؛ اما اندازه نقطه کانونی نیز افزایش‌یافته 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 اشعه‌ایکس، با تابش فوتون با لیزر برای ماموگرافی ممکن است بتواند بر این محدودیت‌ها غلبه کند. اندازه نقطه کانونی از مرتبه ده‌ها میکرومتر را می‌توان توسط منبع پلاسمای تولید شده توسط لیزر (LPP[2]) ایجاد کرد. LPP بر اثر برخورد یک پرتو فوتون مرئی یا مادون قرمز با سطوح جامدات ایجاد می‌شود. درحال‌حاضر، لیزرهای مدرن با توان بالا (بیش از ۱۰۱۹ وات بر سانتی‌مترمربع) را می‌توان برای تابش به منطقه هدفی به قطر ۵ میکرومتر به‌کار گرفت. این توان در مقایسه با چگالی توان ارائه‌شده توسط تیوب‌های

[1] Mammography
[2] Laser Produced Plasma

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

درواقع برای ماموگرافی از پالس لیزر با ۱۰۱۷ تا ۱۰۱۹ وات بر سانتی‌مترمربع حاصل از تارگت‌هایی مانند نقره و منیزیم استفاده می‌کنند. تشعشع حاصل، باریکه بسیار کوچکی به‌وجود می‌آورد که می‌تواند تصاویر ماموگرافی را نسبت به تیوب‌های اشعه‌ایکس قدیمی ازنظر وضوح و دقت بهبود بخشد. مهم‌ترین برتری این تکنیك، وجود متمرکز باریکه لیزر با پخش یکنواخت در میدان دید می‌باشد[۱۰۷،۱۰۸]. از منابع اشعه‌ایکس قابل تنظیم با باریکه‌های کوچك در ماموگرافی اشعه‌ایکس تك انرژی، برای به‌دست‌آوردن تصاویر سه‌بعدی یا CT نیز استفاده می‌شود. از ویژگی‌های این منبع جدید اشعه‌ایکس، مدت زمان بسیار کوتاه پالس پرتو ایکس (معمولاً در حدود ۱۲- ۱۰ثانیه) 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]. باتوجه به شدت بالای پالس لیزر، تصاویر پستان با استفاده از پالس‌های ۸ پیکوثانیه‌ای اشعه‌ایکس نمایان می‌شوند. این طول پالس کوتاه و درنتیجه دوز اشعه‌ایکس پایین منتشرشده، امکان نمایش بافت‌های موردنظر را بدون ایجاد آسیب‌های قابل توجه فراهم می‌سازد[۱۰۹]. اولین بار هرلین و همکارانش در سال ۱۹۹۳[۷۹] توانستند امکان استفاده از منابع اشعه‌ایکس مبتنی‌بر لیزر را برای تصویربرداری ماموگرافی با تابش یک لیزر تراوات به یک هدف جامد تانتالیوم نشان دهند. بعد از آن در سال ۱۹۹۷، کرول و همکارانش[۱۰۷] نیز استفاده از یک منبع اشعه‌ایکس LPP را در تصویربرداری ماموگرافی مورد بررسی و تحلیل قرار دادند. منابع اشعه‌ایکس پلاسمای تولید شده با لیزر LPP منبع اشعه‌ایکس مناسبی برای کاربرد احتمالی در ماموگرافی با تمرکز یک پرتو لیزر بر روی یک هدف مولیبدنی می‌باشند[۱۱۰].

در منبع LPP، اشعه‌ایکس از برهم‌کنش یک پرتو لیزر پرقدرت با یک هدف جامد تولید می‌شود. در شکل ۷ نحوه عملکرد یك دستگاه LPP نمایش داده شده است. این روش از جهات مختلفی با استفاده از یک تیوب اشعه‌ایکس سنتی متفاوت است. در تیوب‌های با آند دوار، بار حرارتی باید محدود شود؛ زیرا آند دوباره مورد استفاده قرار می‌گیرد. بنابراین، دمای آند باید زیر دمای ذوب آن 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 می‌تواند یک دیسک چرخان، یک صفحه شطرنجی، یک هدف «نوار» یا یک هدف «خود ترمیم شونده» به شکل فلز مایع باشد[۱۰۷]. در سه مورد قبلی، هدف بین هر شلیک یک قدم جابجا 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. دردسترس‌بودن 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. ازطرفی، استفاده از تکنیک بزرگنمایی در یک نقطه کانونی کوچک، می‌تواند قدرت تفکیک مکانی را بهبود بخشد.



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

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

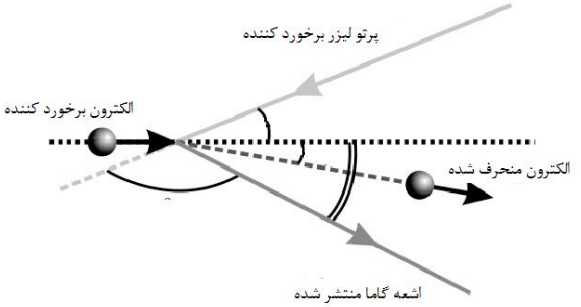
ایکس است[۱۰۷]. مقدار انرژی که به‌ازای آن، نسبت سیگنال به نویز به حداکثر می‌رسد، به شدت به ضخامت بافت فشرده پستان و ترکیبات بافت آن بستگی دارد. انرژی‌های پرتو ایکس در محدوده ۱۵-۱۸ کیلوالکترون‌ولت و ۲۱/۵-۲۵ کیلوالکترون‌ولت به‌ترتیب تقریبا برای پستان‌هایی با ضخامت ۲/۵ و ۸ سانتی‌متر مناسب است[۱۱۱]. می‌توان نشان داد که اگر از پرتوهای چندرنگی (چندانرژی) با توزیع انرژی فوتون مشخص استفاده شود، مانند آنچه که توسط یک تیوب اشعه‌ایکس مولیبدنی استاندارد تولید می‌شود، شار فوتون در باند بهینه برای یک پستان مشخص است [۱۰۷]. برای یک منبع اشعه‌ایکس 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 اشعه‌ایکس، 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، منجربه کمترین نوردهی ممکن برای بالاترین کنتراست ممکن برای یک ضخامت و ترکیب خاص پستان می‌شود[۱۰۷،۱۱۳] . افزایش نسبت سیگنال به نویز که با یک پرتو باریک طیفی به‌دست می‌آید، به‌دلیل حذف اثر سختی اشعه، حساسیت ماموگرافی را برای هر ضخامت پستان افزایش می‌دهد [۱۰۷،۱۱۴].

۴-۳- پرتودرمانی با شتاب‌دهنده‌های لیزری (فوتون و ذره درمانی)

درحال‌حاضر، پرتودرمانی به‌عنوان یک جزء کلیدی در مدیریت بیماران سرطانی شناخته شده است که به تنهایی یا در ترکیب با سایر درمان‌ها، عمدتاً شامل جراحی، شیمی درمانی، ایمونوتراپی و هورمون‌درمانی استفاده می‌شود. حدود ۵۰ درصد از بیماران سرطانی، به‌طورکلی تحت نوعی درمان پرتودرمانی قرار می‌گیرند. با درنظر گرفتن نیاز روزافزون جهانی به دستگاه‌های پرتودرمانی که اخیراً توسط کارگروه جهانی پرتودرمانی برای کنترل سرطان تأکید شده است، توسعه شتاب‌دهنده‌های مبتنی بر لیزر با مزایای عملی بالقوه آنها، می‌تواند تأثیر زیادی در بهبود روند درمان سرطان‌های مختلف داشته باشد. از زمان اختراع پرتودرمانی سرطان، هدف اصلی آن به حداکثر رساندن دوز پرتوهای کشنده به حجم تومور و درعین‌حال صفر نگه‌داشتن دوز برای بافت‌های سالم اطراف بوده است. متأسفانه، منابع تابشی معمولی (اشعه گاما، ایکس، الکترون، پروتون و نوترون) که برای دهه‌های اخیر استفاده می‌شوند، ازجمله پرتوهای چندگانه یا مدوله‌شده، ناگزیر اکثر دوز خود را در جلو یا پشت تومور به‌جا می‌گذارند، درنتیجه 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 پرانرژی از ذرات مانند الکترون[۱۱۵] و پروتون[۱۱۶] و یا فوتون‌های پرانرژی مانند گاما و ایکس[۱۱۷]، و مادون قرمز[۲۹] می‌باشد.

تابش اشعه گاما با انرژی بالا در درمان سرطان بسیار پرکابرد و موثر است. با توسعه سریع فناوری لیزر، تولید پرتوهای گاما براساس برهمکنش‌های لیزر - پلاسما توجه قابل توجهی را در دهه گذشته به خود جلب کرده است. برخلاف منابع پرتو گاما 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 پرانرژی در یک فاصله بسیار کوتاه منجر شوند. علاوه‌بر این، منبع اشعه گاما مبتنی بر لیزر دارای ویژگی‌های منحصربه‌فردی مانند مدت زمان بسیار کوتاه، درخشندگی فوق‌العاده بالا و ابعاد کوچک است. اندازه منبع کوچک به‌طور بالقوه امکان تحقق یک منبع پرتو گاما رومیزی با وضوح مکانی - زمانی بسیار بالاتر از منابع معمولی را فراهم می‌کند [۱۱۷]. یکی از تکنیک‌های مورد استفاده برای تولید گاماهای پرانرژی پراکندگی معکوس کامپتون است. پراکندگی کامپتون، براساس برخورد بین یک پرتو الکترونی شتاب‌دار میدان دنباله لیزری و یک پالس لیزر ضدانتشار دیگر، یا یک پالس لیزر منعکس‌شده توسط یک آینه پلاسما به‌عنوان تکنیکی برای تولید پرتوهای گاما با درخشندگی و انرژی بالا درنظر گرفته 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 درحد چند MeV با درخشندگی بالا می‌تواند تولید شود. بااین‌حال، به‌دلیل

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



شکل ۸: نحوه تولید پرتو گاما به روش پراکندگی کامپتون

درحالی‌که کاربردهای زیست پزشکی متعددی از لیزرهای فوق سریع ایجاد شده است، اما به‌کارگیری آنها در تولید پرتوهای غیریونیزان درکاربردهای پرتودرمانی تومورهایی که در فواصل ماکروسکوپی داخل بافت انسانی قرار دارند رایج نیست. هرچند استفاده از پرتوهای غیریونیزان مانند مادون قرمز در پرتودرمانی به‌دلیل قابلیت های از لیزرهای مدرن با طول موج بلند که توان بالایی دارند و می توانند پالس‌های با چگالی انرژی بالا ارائه دهند، 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 کنترل‌شده، ذخیره کرد، بدون اینکه دوز زیادی در جلو یا پشت حجم هدف به‌جا گذاشته شود[۲۹]. پالس‌های لیزر مادون‌قرمز از طریق رشته‌های لیزری، بهمن‌هایی از الکترون‌های کم‌انرژی با چگالی بالا تولید می‌کنند، پدیده‌ای که منجربه چگالی انرژی فضایی و نرخ دوز زمانی می‌شود که هر دو از مقادیری که قبلا گزارش شده‌اند حتی برای قوی‌ترین سیستم‌های پرتودرمانی بالینی، چند مرتبه بالاتر است. علاوه‌برآن، نوع آسیب 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 به‌طوری‌که میدان الکترومغناطیسی آن به شدت به هم می‌خورد و خواص نوری محیط را تغییر می دهد. این پدیده، تعامل غیرخطی لیزر، درحال‌حاضر در درمان‌های سرطان می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد[۲۹].

امروزه پرتودرمانی، بیشتر با استفاده از فوتون‌های پرتو گاما انجام می‌شود. هادرون‌درمانی[1]، درحال‌حاضر به‌دلیل هزینه‌های بالا به‌صورت 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. درواقع، کاربرد بالینی الکترون‌ها در حال حاضر، عمدتاً محدود به پرتودرمانی درون‌عملیاتی[2] (IORT) است که از الکترون‌هایی با انرژی حدود ۱۰ مگاولت برای رساندن دوز به تومورها در عمق‌های چندمیلی‌متری 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 دو دهه گذشته، پتانسیل پرتودرمانی الکترونی برای تومورهای عمقی نیز باتوجه به پیشرفت‌های احتمالی بیشتر شتاب‌دهنده‌های پرانرژی، مبتنی بر RF [۱۲۲] یا مبتنی بر لیزر[۱۲۳]، مورد بررسی قرار گرفته است. به‌عنوان مثال، بازالوا و همکارانش در سال ۲۰۱۵ [۱۲۴] توسعه یک طراحی درمان با الکترون‌های بسیار پر انرژی در محدوده حداکثر ۲۰۰ مگاولت را گزارش کرده‌اند که در آن، نتایج شبیه‌سازی‌های مونت کارلو، توزیع دوز مشابه یا برتر را در سرطان‌های کودکان، ریه و پروستات در

[1] Hadron Therapy
[2] Internal Operation Radiotherapy (IOPT)

مقایسه با برنامه‌های VMAT[1] 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[2] (LPA)، استفاده کردند. نتایج آنها نشان داد که منابع LPA درواقع به‌عنوان یک راه‌حل منحصربه‌فرد برای ارائه یک پرتو الکترونی بسیار پرانرژی با یک ردپایی کاهش‌یافته در مقایسه با شتاب‌دهنده‌های RF معمولی مورد تأکید است.

پرتودرمانی با الکترون‌های انرژی بسیار بالا برای چند دهه به‌عنوان یک رویکرد مؤثر برای بهبود توزیع دوز در مقایسه با پرتودرمانی مبتنی بر فوتون معمولی، مورد توجه قرار گرفته است. ازآنجاکه تأمین الکترون‌های با انرژی بسیار بالا در درمان نیازمند شتاب‌دهنده‌های بزرگ می‌باشد، در عمل، به‌دلیل فقدان شتاب‌دهنده‌های مقیاس بیمارستانی با مانع مواجه شده‌است[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 تحویل‌شده به هدف تا ۱/۶ گری بوده که با چندصد شلیک انجام و بازه آن توسط اجزای ثانویه شتاب‌دهنده LPA محدود می‌شده است. شتاب‌دهنده لیزرپلاسما (LPA) الکترون‌های نسبیتی تولید می‌کند که از مکانیسم شتاب‌دهنده میدان دنباله لیزری (LWFA) استفاده 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 منجربه فشردگی شدید می‌شود که درنهایت منجربه کاهش هزینه‌ها و همچنین پتانسیل برای دسترسی بسیار گسترده‌تر نسبت به شتاب‌دهنده‌های معمولی مبتنی‌بر RF[3] می‌شود[۱۱۵]. ازاین‌نظر، در میان تمام کاربردهای ممکن، بهره‌برداری از منابع LPA در زیست‌شناسی و پزشکی، باتوجه به برنامه‌ها و پروتکل‌های جدیدی که باید تصور شود و دستگاه‌های جدیدی که در کاربردهای پزشکی به‌کار 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]. علاوه‌براین، مرحله شتاب الکترون که فقط از یک دستگاه در مقیاس سانتی‌متر تشکیل شده است، همراه با سهولت نسبی هدایت پرتو لیزر، ویژگی‌هایی مانند قابلیت سرویس‌دهی به ایستگاه‌های پرتودرمانی مختلف با استفاده از یک پیشران لیزر یا فشردگی ساختارهای حفاظت پرتویی را نیز امکان‌پذیر می‌کند[۱۱۵].

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

[1] Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT)
[2] Laser Plasma Accelerator (LPA)
[3] Radiofrequency

جدول ۱: کاربردهای لیزر اشعه‌ایکس در حوزه زیستی - پزشکی بسته به نوع منبع تولید اشعه‌ایکس

روش تولید اشعه‌ایکس	کاربرد	طول موج مناسب	تحقیقات انجام‌شده (پژوهشی - کاربردی)
لیزر اشعه‌ایکس	• میکروسکوپ اشعه‌ایکس • توموگرافی سه- بعدی ساختارها و ترکیبات نمونه‌های بیولوژیکی مانند سلول‌ها • هولو گرافی • پرتو درمانی • رادیو گرافی • تجزیه و تحلیل و تشخیص ویژگی‌های اتمی مواد مختلف و تصویربرداری از ساختارهای آنها	۱۰ نانومتر تا ۰/۲ نانومتر (اشعه‌ایکس نرم)- ۲۰ نانومتر تا ۱ نانومتر (اشعه‌ایکس 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 ٤) تصویربرداری از ساختار سلول و بازآرایی اسکلت سلولی در هنگام تقسیم سلولی[۷۹] ۵) دست‌یابی به تصاویر ویروس‌ها، DNA و RNA [۱۰] ٦) تصویربرداری از بخش‌های داخلی بدن و نمونه‌های زیستی با وضوح بسیار بالا بدون نیاز به آماده‌سازی نمو[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 به‌ویژه تشخیص سرطان پستان بسیار و تشکیل بافت فیبروزی)[۹۶] ۱٤) تصویربرداری اشعه‌ایکس 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 اشعه‌ایکس	• تصویربرداری از ساختارهای بسیار کوچک در حد اندازه‌های یک اتم • ایجاد حالت‌های فوق برانگیخته از ماده یا بررسی ساختار یک زیست مولکول واحد • مطالعات میکروسکوپی نمونه‌های زنده • هولوگرافی اشعه‌ایکس از ساختارهای نانوسایز مانند 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	ناحیهٔ IR دور μm 400-100=λ یا در فرابنفش خلاء λ<100 nm	۱) ارائه اثر انگشت ساختاری مولکول‌های کوچک در نمونه‌های بیولوژیکی، مانند خون یا ادرار [۱۳۱و۱۳۲] ۲) برداشتن یا ازبین‌بردن بافت‌های نرم از جمله پوست، قرنیه و بافت مغز با حداقل آسیب جانبی به بافت مجاور [۱۳۴] ۳) برداشتن تومورهای مغزی مننژیوما [۱۳۴] ٤) برش غلاف عصب بینایی برای فنستراسیون [۱۳۵] ۵) ذوب چربی‌ها بدون آسیب رساندن به پوست [۱۳۶] ٦) گرم‌کردن بافت‌ها با استفاده از نور(شامل تخریب انتخابی لیپیدهای سبوم برای درمان آکنه ، سلولیت، چربی بدن ، پلاک های چربی تشکیل‌شده در شریان‌ها و درمان آترواسکلروز و بیماری قلبی

مولدهای هارمونیک بالا	• تصویربرداری و تحقیق در مقیاس‌های چند نانومتری • امکان ثبت بلادرنگ حرکات الکترون‌ها، اتم‌ها و مولکول‌ها • امکان تصویربرداری استاتیکی و دینامیکی با وضوح ده‌ها نانومتر	۱۰ نانومتر تا ۰/۲ نانومتر (اشعه ایکس نرم) و در محدوده فرابنفش ۱۰۰ تا ۴۰۰ نانومتر	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 اندام هایی مانند تخمدان، دهانه رحم ، ریه، کبد و کلیه [۱۳۸-۱۴۶] ۲) تصویر برداری توزیع ساختاری در سلول ها و بافت ها مثلا، غشای سلولی[۱۴۷] ۳) بررسی تغییرات تصویر در مورفولوژی به دلیل افزایش سن[۱۴۸] ٤) تجزیه و تحلیل مجازی غیر تهاجمی بیوپسی سرطان پوست[۱۴۹] ٥) تشخیص تجمع سلول‌های ملانوما در اپیدرم در ملانوم و همچنین گره‌های سلول‌های تومور محصورشده توسط فیبرهای کلاژن در کارسینوم سلول پایه رنگدانه‌ای [۱۵۰] ٦) 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]
مولدهای پراکندگی کامپتون معکوس	• تصویربرداری‌های پزشکی • تصویربرداری دینامیک		۱) تصویربرداری و درمان سرطان [۴۲و۴۳و۷۵]
پلاسمای تولید شده با لیزر درکلاس مگاژول	• میکروسکوپی اشعه‌ایکس (تحقیقات میکروسکوپی نوری بر روی موجودات‌زنده) • ماموگرافی	ناحیه مرئی یا مادون قرمز	۱) تصویربرداری میکروسکوپی اشعه ایکس از یك سلول زنده با ابعاد حدود ۱۸ نانومتر[۵۸] ۲) تشخیص سرطان پستان[۱۰۷و۱۰۸] ۳) تشخیص کلسیفیکاسیون‌های کوچک و ویژگی‌های ساختاری توده‌های غیرطبیعی بافت نرم[۱۰۷]
پلاسمای تولید شده با لیزر درکلاس پتاوات	• تحقیقات میکروسکوپی نوری بر روی موجودات زنده • پرتودرمانی درون‌عملیاتی (IORT)		۱) رساندن دوز پرتو مناسب به تومورها در عمق‌های چند میلی‌متری بلافاصله پس از جراحی آن[۱۲۰] ۲) درمان تومورهای عمیق[۱۲۱]
شتاب دهنده لیزر ویکفیلد	• تصویربرداری غیرمخرب کنتراست فاز اشعه‌ایکس • توموگرافی مواد ناهمگن • تصویربرداری با وضوح بالا از ریزساختارهای پیچیده	نمونه‌های ضخیم و ناهمگن	۱) محافظت از بافت های سالم را از تابش های بی جهت[۱۱۵-۱۱۷] ۲) درمان سرطان[۱۱۷] ۳) پرتودرمانی الکترونی برای تومورهای عمقی[۱۲۴] ۴) درمان سرطان‌های کودکان، ریه و پروستات[۱۲۴] ۵) رساندن دوز پرتو مناسب به تومورها در عمق‌های بالا[۱۲۵و۱۲۶]

همان‌طورکه مشاهده می‌شود در جدول شماره ۱ کلیه کاربردهای لیزر اشعه‌ایکس در حوزه زیستی - پزشکی بسته به نوع منبع تولید اشعه‌ایکس دسته‌بندی شده‌اند. همچنین دسته ای از فعالیت‌های برجسته و ویژه‌ای که مربوط به زمینه‌های اشاره شده می‌باشند با ذکر منبع بیان شده‌اند. در ادامه جمع‌بندی از مباحث مطرح‌شده 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، تک‌انرژی‌بودن، 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. همان‌طورکه 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 قابل‌توجهی از عناصر سنگین، مانند استخوان‌ها، با منابع اشعه‌ایکس معمولی مانند تیوب‌های اشعه‌ایکس، کنتراست به اندازه کافی بالا و خوبی را نشان می‌دهند؛ درحالی‌که بافت‌های نرم برای تصویربرداری چالش‌برانگیزتر هستند[۱۰۰]. درواقع، ساختارهای دقیق بافت‌های نرم در تصاویر به‌دست‌آمده، با تکنیک‌های معمول جذب اشعه‌ایکس به‌خوبی دیده نمی‌شوند. به‌منظور افزایش دقت در نمایش ساختار بافت‌های نرم، می‌توان از تکنیک‌هایی مانند KES [۱۰۴] یا تصویربرداری کنتراست فاز[۱۰۹،۱۲۷] استفاده کرد. همان‌طورکه 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 شتاب‌دهنده‌هایی که دارای ویژگی‌های بیم مناسبی هستند و پرتوهای ایکس درخشان در محدوده چند کیلوالکترون‌ولت در فرکانس‌های مگاهرتز فراهم می‌کنند، گزینه انتخابی برای این کاربردها باشند. اما منابع سنکروترونی اندازه بزرگی دارند و همین امر، استفاده آنها در کاربردهای کیلینیکی و بالینی را محدود می‌کند.

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

تصویر تا حد زیادی بهبود پیدا کند [۱۰۷].

ازطرفی اشعه‌های ایکس مبتنی‌بر لیزر نرم که توسط تکنیک‌هایی مانند X-FEL تولید می‌شوند، برتری ویژه‌ای را برای بررسی‌کردن 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 به‌وجودآمدن آسیب در ساختار نمونه جلوگیری کنند. بنابراین استفاده از این نوع لیزر، گزینه مناسبی برای بررسی دینامیك سلول‌های زنده همچون پروتئین‌ها و نانوساختارها می‌باشد. علاوه‌براین، باتوجه به دقت زمانی بالا درحد فمتوثانیه، X-FELها می‌توانند تغییرات در ابعاد اتم را نیز تشخیص دهند[۲۷]. اخیراً زمینه‌های چالش‌برانگیز جدیدی در تصویربرداری با استفاده از X-FEL به‌وجود آمده است که ازجمله آن می‌توان به بررسی تغییرات آنزیم‌ها و کشف ساختار آنها اشاره کرد[۱۹].

در بین تکنیك‌های تصویربرداری با کمك اشعه‌ایکس مبتنی‌بر لیزر که در زیست‌پزشکی کاربرد دارند، میکروسکوپی اشعه‌ایکس 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 تکنیك هستند. با استفاده از رادیوگرافی ایکس می‌توان به نتایج قابل مقایسه با میکروسکوپ‌های الکترونی، حتی با کنتراست بالاتر، دست یافت [۱۸]. میکرسکوپ‌های 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.

درنتیجه، این روش، تصاویر با عمق نفوذ بالاتری را می‌تواند به نمایش بگذارد [۱۸،۱۲۸]. همان‌طورکه اشاره شد، مهم‌ترین کاربرد رادیوگرافی با اشعه‌ایکس نرم، بررسی مولکولی سلول‌ها و بافت‌هایی برای تفسیر DNA، RNA و پروتئین‌ها می‌باشد [۱۲۸].

همه این کاربردها، بخش کوچکی از قابلیت اشعه‌ایکس مبتنی‌بر 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. علاوه‌براین، 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 یك ابزار قدرتمند، روزبه‌روز جایگاه مهم‌تر و نقش بیشتری در زندگی ما پیدا خواهد کرد و به‌خصوص پیشرفت‌های پزشکی مهمی را به ثمر خواهد رساند.

References:

1. Halbhuber K-J, König K. Modern laser scanning microscopy in biology, biotechnology and medicine. Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger. 2003 Jan;185(1):1–20.
2. Armstrong CD, Brenner CM, Jones C, Rusby DR, Davidson ZE, Zhang Y, et al. Bremsstrahlung emission from high power laser interactions with constrained targets for industrial radiography. High Power Laser Science and Engineering. 2019;7(e24).
3. Barone V. Computational strategies for spectroscopy: from small molecules to nano systems. John Wiley & Sons; 2012. 594 p.
4. 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.
5. Ajito K, Ueno Y. THz chemical imaging for biological applications. IEEE Transactions on Terahertz Science and Technology. 2011 Sep;1(1):293–300.
6. Hecht J. The History of the X-ray Laser. Optics and Photonics News. 2008 May 1;19(5):26.
7. Elton RC. Lasers, X-Ray. In: Encyclopedia of Physical Science and Technology. Elsevier; 2003. p. 511–21.
8. Hwang Y. Characterization and Applications of Laser-Compton X-ray Source. [UC Irvine]; 2018.
9. 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.
10. Rossbach J, Schneider JR, Wurth W. 10 years of pioneering X-ray science at the Free-Electron Laser FLASH at DESY. Vol. 808, Physics Reports. Elsevier B.V.; 2019. p. 1–74.
11. Suckewer S, Skinner C. Soft x-ray lasers and their applications. Science. 1990 Mar 30;247(4950):1553–7.
12. Gimenez Y, Busser B, Trichard F, Kulesza A, Laurent JM, Zaun V, et al. 3D Imaging of Nanoparticle Distribution in Biological Tissue by Laser-Induced Breakdown Spectroscopy. Scientific Reports. 2016 Jul 20;6.
13. Underwood CID, Baird CD, Murphy CD, Armstrong CD, Thornton C, Finlay OJ, et al. Development of control mechanisms for a laser wakefield accelerator-driven bremsstrahlung x-ray source for advanced radiographic imaging. Plasma Physics and Controlled Fusion. 2020 Oct 1;62(12).
14. 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.
15. 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.
16. Kim K-J, Huang Z, Lindberg R. Synchrotron Radiation and Free-Electron Lasers. Cambridge: Cambridge University Press; 2017.
17. Nagler B. X-ray sources: Tabletop X-ray lasers. Vol. 6, Nature Photonics. 2012. p. 719–20.
18. Giulietti D, Gizzi LA. X-ray emission from laser-produced plasmas. Rivista del Nuovo Cimento della Societa Italiana di Fisica. 1998;21(10):1–93.
19. Bergman U, Yachandra VK, Yano J. X-ray free electron lasers: applications in materials, chemistry and biology. Vol. 18. Royal Society of Chemistry; 2017.
20. Brauckmann SK. X-ray generation by high intensity laser pulses. [Düsseldorf]; 2018.

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. Schmüser P, Dohlus M, Rossbach J, Behrens C. Free-Electron Lasers in the Ultraviolet and X-Ray Regime. Cham: Springer International Publishing; 2014. (Springer Tracts in Modern Physics; vol. 258).

24. Suckewer S, Jaegĺe 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, Nejdl J. X-Ray Lasers 2018. Kozlová M, Nejdl J, editors. Cham: Springer International Publishing; 2020. (Springer Proceedings in Physics; vol. 241).

47. Hussein AE, Senabulya N, Ma Y, Streeter MJV, Kettle B, Dann SJD, et al. 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.

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

85. Daido H, Schulz MS, Murai K, Kodama R, Yuan G, Goto J, et al. Subnanosecond In-Line Soft X-Ray Holography Using Germanium Laser in the 20 nm Wavelength Region. Journal of X-Ray Science and Technology. 1995;5(1):105–20.

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 Synchroton X-rays. Dordrecht: Springer Netherlands; 1988. p. 487–507.

91. Arfelli F, Assante M, Bonvicini V, Bravin A, Cantatore G, Castelli E, et al. Low-dose phase contrast x-ray medical imaging. Physics in Medicine and Biology. 1998 Oct 1;43(10):2845–52.

92. Gorkhover T, Ulmer A, Ferguson K, Bucher M, Maia FRNC, Bielecki J, et al. Femtosecond X-ray Fourier holography

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

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. 2012Feb;22(2):350–7.

115. Labate L, Palla D, Panetta D, Avella F, Baffigi F, Brandi F, et al. Toward an effective use of laser-driven very high energy electrons for radiotherapy: Feasibility assessment of multi-field and intensity modulation irradiation schemes. Scientific Reports. 2020 Dec 1;10(1).

116. Murakami M, Hishikawa Y, Miyajima S, Okazaki Y, Sutherland KL, Abe M, et al. Radiotherapy using a laser proton accelerator. In: AIP Conference Proceedings. AIP; 2008. p. 275–300.

117. Huang TW, Kim CM, Zhou CT, Cho MH, Nakajima K, Ryu CM, et al. Highly efficient laser-driven Compton gamma-ray source. New Journal of Physics. 2019 Jan 9;21(1).

118. Ledingham KWD, Bolton PR, Shikazono N, Ma CMC. Towards laser driven hadron cancer radiotherapy: A review of progress. Vol. 4, Applied Sciences (Switzerland). MDPI AG; 2014. p. 402–43.

119. Bulanov SV, Esirkepov TZ, Khoroshkov VS, Kuznetsov AV, Pegoraro F. Oncological hadrontherapy with laser ion accelerators. Physics Letters A. 2002 Jul;299(2–3):240–7.

120. Righi S, Karaj E, Felici G, di Martino F. Dosimetric characteristics of electron beams produced by two mobile accelerators, Novac7 and liac, for intraoperative radiation therapy through monte carlo simulation. Journal of Applied Clinical Medical Physics. 2013;14(1):6–18.

121. Papiez L, DesRosiers C, Moskvin V. Very High Energy Electrons (50 – 250 MeV) and Radiation Therapy. Technology in Cancer Research & Treatment. 2002;1(2):105–10.

122. Palma B, Bazalova-Carter M, Hårdemark B, Hynning E, Qu B, Loo BW, et al. Assessment of the quality of very high-energy electron radiotherapy planning. Radiotherapy and Oncology. 2016 Apr 1;119(1):154–8.

123. Glinec Y, Faure J, Malka V, Fuchs T, Szymanowski H, Oelfke U. Radiotherapy with laser-plasma accelerators: Monte Carlo simulation of dose deposited by an experimental quasimonoenergetic electron beam. Medical Physics. 2006;33(1):155–62.

124. Bazalova-Carter M, Qu B, Palma B, Hårdemark B, Hynning E, Jensen C, et al. Treatment planning for radiotherapy with very high-energy electron beams and comparison of VHEE and VMAT plans. Medical Physics. 2015 May 1;42(5):2615–25.

125. Esarey E, Schroeder CB, Leemans WP. Physics of laser-driven plasma-based electron accelerators. Reviews of Modern Physics. 2009;81(3):1229–85.

126. Albert F, Thomas AGR. Applications of laser wakefield accelerator-based light sources. Vol. 58, Plasma Physics and Controlled Fusion. Institute of Physics Publishing; 2016.

127. Mayo SC, Stevenson AW, Wilkins SW. In-Line Phase-Contrast X-ray Imaging and Tomography for Materials Science. Materials. 2012 May 24;5(12):937–65.

128. Burger K, Ilicic K, Hunger A, Dierolf M, Gunther B, Schmid E, et al. Microbeam radiation therapy at a laser-based compact synchrotron x-ray source. In: 2017 Conference on Lasers and Electro-Optics Europe & European Quantum Electronics Conference (CLEO/Europe-EQEC). IEEE; 2017. p. 1–1.

129. Ishikawa T. Accelerator-based X-ray sources: synchrotron radiation, X-ray free electron lasers and beyond. Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences. 2019 Jun 17;377(2147):20180231.

130. Chapman Henry N., Caleman Carl, Timneanu Nicusor, Diffraction before destruction. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. 2014; 369 (1647): 20130313.

131. Kuhlbrandt W., The Resolution Revolution. Science. 2014; 343 (6178): 1443–1444.

132. Sobolev Egor, Zolotarev Sergei, Giewekemeyer Klaus, Bielecki Johan, Okamoto Kenta, Reddy Hemanth K. N., Andreasson Jakob, Ayyer Kartik, Barak Imrich, Bari Sadia, Barty Anton, Megahertz single-particle imaging at the European XFEL. Communications Physics. 2020;3(1):97.

133. Edwards, G.; Logan, R.; Copeland, M.; Reinisch, L.; Davidson, J.; Johnson, B.; MacIunas, R.; Mendenhall, M.; Ossoff, R.; Tribble, J.; Werkhaven, J.; O'Day, D. (1994). "Tissue ablation by a free-electron laser tuned to 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, article014504,2019.

150. S. Witte, A. Negrean, J. C. Lodder et al., "Label-free live brain imaging and targeted patching with third-harmonic generation microscopy," Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 108, no. 15, pp. 5970–5975, 2011.

151. W. Liang, G. Hall, B. Messerschmidt, M. J. Li, and X. Li, "Nonlinear optical endomicroscopy for label-free functional histology in vivo," Light: Science & Applications, vol. 6, no. 11, article e17082, 2017.