

PROMIENIOWANIE SYNCHROTRONOWE W BIOLOGII I MEDYCYNIE

J.B. Pelka *

Institute of Physics, Polish Academy of Sciences, Al. Lotników 32/46, PL 02-668 Warsaw, Poland

Keywords: biomedical beamlines, X-ray imaging, radiotherapy, in-vivo imaging, molecular medicine

**) e-mail: pelkay@ifpan.edu.pl*

Streszczenie: W artykule przedstawiono obecny stan zastosowań promieniowania synchrotronowego w dziedzinie medycyny i biologii. Porównano istniejące i projektowane synchrotrony oraz linie konstruowane pod kątem specyfiki radiologii biomedycznej. Omówiono najczęściej stosowane synchrotronowe metody obrazowania, diagnostyki i radioterapii.

Synchrotron radiation in biology and medicine.

Abstract: This work is focused on a present status of SR sources and applications in medicine and biology to imaging, diagnostics and radiotherapy. A concise review of chosen typical synchrotron techniques is shown with a discussion of their specific properties.

1. Wstęp

Na czele najważniejszych wyzwań nauki i technologii stoją te, które są związane z kondycją zdrowotną człowieka, z jakością jego indywidualnego i społecznego bytu. Postęp jaki dokonuje się od lat w dziedzinie medycyny poparty osiągnięciami nauk biologicznych, fizyki i chemii stworzył solidne podstawy do znaczącego zwiększenia średniej długości ludzkiego życia. Widać to wyraźnie szczególnie w państwach Unii Europejskiej, Japonii i w Stanach Zjednoczonych Ameryki. Stało się to możliwe dzięki zrozumieniu istoty wielu procesów patologicznych zakłócających funkcjonowanie organizmów żywych i wprowadzeniu nowych skutecznych technik leczenia. Opracowanie racjonalnych sposobów profilaktyki i szerokie rozpropagowanie środowiskowych i indywidualnych zasad „zdrowego życia” jest innym, nie mniej ważnym skutkiem tej ponad stuletniej rewolucji w naukach biomedycznych.

Jednak na wiele chorób, mimo olbrzymiego wysiłku badawczego, nadal nie ma dosyć skutecznych terapii. Wraz z wydłużeniem życia, wyodrębniły się grupy tzw. chorób „cywilizacyjnych” i „trzeciego wieku”, zajmujących w statystykach zachorowalności i umieralności pierwsze pozycje. Należą do nich m. in. nowotwory, miażdżycy i jej konsekwencje (wylewy i zatory różnych narządów, przede wszystkim serca i mózgu), choroba Alzheimera, choroby metaboliczne (np. cukrzyca) i wiele, wiele innych. Dzisiaj umiemy skutecznie przedłużyć życie, lecz nie mamy dobrych narzędzi, by to dłuższe życie przebiegało w zdrowiu. Struktura demograficzna świata, łatwość i masowość przemieszczania się ludzi nawet na wielkie odległości (dwa miliardy pasażerów samolotów rocznie!), powszechne stosowanie substancji i technologii o nieznannej interakcji ze środowiskiem i z organizmem człowieka, zwiększa poważnie ryzyko, że mutacyjna ruletka ewolucji patogenów przyspieszy, a zrodzony w jej wyniku wysoce zaraźliwy wirus czy bakteria błyskawicznie rozniosą się wywołując pandemię.

To, jak sprawnie będziemy umieli stawić czoło wymienionym i innym groźnym wyzwaniom zależy od dalszego

postępu w zrozumieniu szczegółów procesów fizjologicznych, mechanizmów prowadzących do choroby, interakcji leków z organizmem, w opracowaniu skutecznych leków i terapii, w rozwoju precyzyjnych, nieinwazyjnych i tanich technik diagnostycznych. W tym celu niezbędne jest zastosowanie najnowocześniejszych i najsilniejszych instrumentów, jakie do tej pory wynaleziono. Należą do nich źródła promieniowania synchrotronowego.

Rola promieniowania synchrotronowego we współczesnej nauce i technologii jest nie do przecenienia. Dziś na całym świecie pracuje ok. 70-80 dużych synchrotronów wytwarzających setki wiązek promieniowania o własnościach nieosiągalnych przez wiązki z innych źródeł światła. Nie ma liczącego się w nauce i technologii państwa, które nie dysponowałoby przynajmniej jednym działającym synchrotronem. Wśród wielkiej różnorodności eksperymentów wykorzystujących promieniowanie synchrotronowe dominują obecnie badania z zakresu fizyki materii skondensowanej, chemii i inżynierii materiałów.

Od ponad trzydziestu lat promieniowanie synchrotronowe (SR) jest intensywnie wykorzystywane w naukach biologicznych (life sciences) i medycynie. Przewiduje się, że zastosowania synchrotronów zostaną zdominowane przez projekty badawcze z tych dwóch dziedzin. Dostępność silnych rentgenowskich wiązek SR otworzyła nowe możliwości badania form życia na wielu poziomach, od całych organizmów, w tym człowieka, poprzez narządy i tkanki aż do komórek i struktur subkomórkowych. Źródła SR stanowią również doskonałe narzędzie pozwalające precyzyjnie określać struktury aktywnych biologicznie molekuł.

Ponad 80% struktur białkowych spośród prawie 40 000 zgromadzonych dziś w naukowych bazach danych (PDB-Protein Data Bank) wyznaczono dzięki promieniowaniu synchrotronowemu. Ich znajomość pozwala dokładniej zrozumieć podstawy procesów życiowych, czy wnikać w mechanizmy interakcji leków z organizmem i z patogenami. Z tej wiedzy większość z nas może skorzystać na co dzień biorąc nowy, skuteczniejszy i mniej toksyczny lek

czy poddając się nowoczesnemu badaniu diagnostycznemu.

Zastosowanie promieniowania synchrotronowego pozwala badać zjawiska biologiczne w żywych organizmach, wraz z ich dynamiką, nie tylko metodami obrazowania, lecz przy wykorzystaniu licznych technik spektroskopowych. W różnych fazach opracowania są nowe, specyficzne dla SR techniki diagnostyczne i terapeutyczne, zaprojektowane dla klinicznych zastosowań na żywych pacjentach [1].

Artykuł poświęcono zwięzłemu przeglądowi podstawowych aspektów zastosowania źródeł promieniowania synchrotronowego w medycynie i biologii. Skoncentrowano się na charakterystyce istniejących i planowanych synchrotronów umożliwiających badania biomedyczne. Omówiono również podstawowe metody synchrotronowej radiologii medycznej.

2. Źródła promieniowania synchrotronowego dla biologii i medycyny

Energie fotonów wykorzystywanych w różnych metodach rentgenowskiej radiologii medycznej mieszczą się w zakresie 10-400 keV (zob. Tabela 1). Wiązki o energiach fotonów powyżej 120-150 keV stosuje się przede wszystkim w radioterapii. Ludzkie ciało jest w praktyce nieprzezroczyste dla fotonów o energiach poniżej 10 keV.

Specyfika obrazowania obiektów biologicznych za po-

Tabela 1. Typowe energie fotonów w różnych metodach radiologii klinicznej i radioterapii

Zastosowanie	Energie fotonów (keV)
Mammografia	17-20
Stomatologia	60-70
Radiografia klatki piersiowej	50-70
Radioterapia	30-400
Koronarografia	50 (Z kontrastem Gd)

mocą promieniowania rentgenowskiego wiąże się z kilkoma czynnikami. Do najważniejszych należy niewielkie zróżnicowanie własności absorpcyjnych różnych typów tkanek. Zilustrowano to w Tabeli 2 [2]. Widać, że jedynie rentgenowska gęstość (wyrażona długością absorpcji) tkanki kostnej wyraźnie różni się od innych. Jest to zgodne z powszechnym doświadczeniem. Na rentgenogramach np. klatki piersiowej, najłatwiej zobaczyć kości. Miękkie tkanki niewiele się różnią od siebie własnościami radiologicznymi. Zmiany ich gęstości rentgenowskiej zwykle nie są większe niż 1-5%. Stwarza to szczególne trudności w uzyskiwaniu obrazu o diagnostycznie wartościowym kontraście, który musi być osiągnięty przy ekspozycji na jak najmniejsze dawki promieniowania.

W klasycznej radiologii klinicznej wiązki rentgenowskie wytwarzane są przez konwencjonalne lampy rentgenowskie. Intensywność promieniowania, jaką można uzyskać z typowej silnej lampy medycznej wynosi ok. 10^{12} fotonów/s \cdot 4 π^2 (we wszystkich kierunkach, bez kolimacji); jasność promieniowania linii CuK $_{\alpha}$ z najsilniejszych

Tabela 2. Własności radiologiczne wybranych tkanek dla fotonów o energii 40 keV [4].

Material	Z/A	Gęstość, ρ (g/cm 3)	Wsp. absorpcji masowej, μ/ρ @ 40 keV cm 2 /g	Dł. absorpcji @ 40 keV cm
Tkanka tłuszczowa	0.5558	0.950	0.2396	4.3933
Woda	0.5551	1.000	0.2683	3.7272
Tkanka piersiowa	0.5520	1.020	0.2530	3.8751
Tkanka mózgowa	0.5524	1.040	0.2702	3.5586
Tkanka płucna	0.5505	1.050	0.2699	3.5286
Mięsień szkieletowy	0.5500	1.050	0.2685	3.5470
Krew	0.5500	1.060	0.2715	3.4748
Kość – istota zbita	0.5148	1.920	0.6655	0.7826

lamp z rotującą anodą miedzianą, wyrażona w jednostkach stosowanych do charakteryzacji jasności (skolimowanego) promieniowania synchrotronowego nie przekracza 10^{10} fotonów/s \cdot mrad 2 \cdot mm 2 \cdot 0.1%BW [3]. Jasność wiązek promieniowania synchrotronowego (po monochromatyzacji) mieści się w zakresie od 10^{11} do 10^{20} fotonów/s \cdot mrad 2 \cdot mm 2 \cdot 0.1%BW, zależnie od typu i parametrów pracy źródła synchrotronowego [3].

Promieniowanie synchrotronowe wytwarzane jest dzisiaj najczęściej w akceleratorach kołowych zwanych synchrotronami lub pierścieniami akumulacyjnymi*. Typowe energie fotonów w wiązkach synchrotronowych przeznaczonych do zastosowań biologiczno-medycznych wynoszą zwykle od 8-10 keV do 90-150 keV. Jednak w badaniach naukowych i w różnych technikach diagnostycznych nacełowanych na badania tkanek, komórek i struktur subkomórkowych, wykorzystuje się również wiązki fotonów o niższych energiach, włącznie z miękkim promieniowaniem rtg., ultrafioletem, aż do zakresu podczerwieni. Dla większości zastosowań w dziedzinie diagnostyki i radioterapii żywych organizmów) potrzebne są wiązki o jak najwyższym natężeniu. Wygodne jest również, aby cały, szeroki zakres energii fotonów wytwarzany był przez jedno polichromatyczne źródło. Optymalne dla celów medycznych są wiązki wytwarzane w magnesach stałych (BM) – bending magnets) i wigglerach na synchrotronach pracujących przy energii wiązki elektronów co najmniej 2-2.4 GeV i o możliwie dużym prądzie akceleratora. By uzyskać większe natężenie promieniowania, gdzie to możliwe, instaluje się jako źródła wigglerzy z silnym polem magnetycznym. Undulatory są w tym celu stosowane sporadycznie.

Wiązki SR o dużym natężeniu pozwalają osiągnąć moce dawki przekraczające 20 000 Gy/s (równoważne ok. 40 kW mocy białego promieniowania rentgenowskiego, np. z silnego wigglera). W odróżnieniu od „statycznych” badań materiałów niebiologicznych, rentgenowskich metod biologii strukturalnej czy obrazowania martwych prepara-

* Nie będziemy tu rozróżniać między synchrotronem a pierścieniem akumulacyjnym, przyjmując dla nich wspólną nazwę „synchrotron”, która oznacza tu „synchrotron elektronowy” (lub pozytronowy) zaprojektowany specjalnie jako źródło użytecznego promieniowania synchrotronowego.

tów tkankowych, w obrazowaniu żywych organizmów tak wielkie natężenia są pożądane, by minimalizować czas ekspozycji (nie przekraczając dopuszczalnych dawek). Umożliwia to z jednej strony obrazowanie dynamiki narządów wewnętrznych organizmu, a z drugiej ułatwia uniknięcie rozmycia obrazu na skutek ich fizjologicznych ruchów, np. w koronarografii czy bronchografii.

Duże natężenia białej wiązki rtg. ułatwiają też otrzymywanie silnych wiązek monochromatycznych. Zależnie od stopnia monochromatyzacji i właściwości optyki rentgenowskiej natężenie wiązki na wyjściu monochromatora jest niższe o 2-6 rzędów wielkości. W „najgorszym” więc przypadku niezbyt silnego źródła synchrotronowego uzyskane po monochromatyzacji natężenie może być tylko niewiele większe od natężenia białej wiązki z silnej konwencjonalnej lampy rtg.

Innym powodem dążenia do maksymalizacji natężenia na synchrotronowych liniach medycznych jest potrzeba stosowania wiązek o dużym przekroju, przy zachowaniu pewnej minimalnej wartości powierzchniowej mocy dawki promieniowania. Do wiązek o największym przekroju w pozycji próbki, $300 \times 20 \text{ mm}^2$, należy wiązka na linii medycznej BL20B2 synchrotronu SPring-8. Osiągnięto to dzięki wydłużeniu drogi wiązki do ok. 280 m. (od źródła do hali eksperymentalnej).

Powyższy przykład ilustruje jednocześnie typowy dla synchrotronów stopień kolimacji wytwarzanych na nich wiązek promieniowania, charakteryzujący się w przypadku linii BL20B2 rozbieżnością $1.5 \text{ mrad} \times 0.06 \text{ mrad} (H \times V)$. Wszystkie typy źródeł synchrotronowych, BM, wigglerzy i undulatory wytwarzają silne, dobrze skolimowane wiązki o wysokim stopniu polaryzacji i koherencji. Podobne własności wiązek nie są osiągalne w przypadku klasycznych źródeł promieniowania rentgenowskiego. Inną, istotną w wielu przypadkach cechą promieniowania synchrotronowego jest jego struktura czasowa. Ma ono charakter impulsowy, z typowym czasem trwania pojedynczego impulsu (ang. bunch) rzędu 100 ps. W nowszych urządzeniach impulsy te bywają jeszcze krótsze, rzędu dziesiątek pikosekund.

W Tabeli 3. przedstawiono wybrane parametry charakteryzujące działające, konstruowane i projektowane synchrotrony na świecie. Uwzględniono tylko średnie i duże synchrotrony, czyli te, które pracują przy energiach wiązki co najmniej 2.4 GeV. Kolumny 2-6 odnoszą się do ogólnych własności synchrotronów. W kolumnach 7-14 scharakteryzowano funkcjonujące (lub budowane) wiązki „dedykowane” – specjalnie zaprojektowane do badań biomedycznych. W kolumnie 14 wymieniono podstawowe metody, które można stosować na danej wiązce. Znaczenie zastosowanych do opisu akronimów wyjaśniono w dodatkowej Tabeli 4. Należy tu dodać, że na większości synchrotronów nie zapatrzonych w dedykowane wiązki medyczne przeprowadza się wybrane eksperymenty na preparatach tkankowych czy całych organizmach. Dotyczy to zwłaszcza metod nie wymagających wysokich energii fotonu czy bardzo dużych natężeń, jak np. obrazowanie preparatów tkankowych metodami kontrastu fazowego.

Od około dekady dominuje w projektowaniu nowych synchrotronów tendencja do budowy urządzeń średniej wielkości, o energii wiązki między 2.4 GeV a 3.5 GeV i obwodzie rzędu 170-300 m. Spośród trzynastu zbudowanych lub zaprojektowanych po roku 2000 (uwzględnionych w Tabeli 3), tylko trzy synchrotrony, DIAMOND (Chilton) projektowany NSLS II (Brookhaven) oraz budowany PETRA III (Hamburg) mają znacznie większy obwód, odpowiednio 561.6, 791.5 i 2304 m. Ułatwia to uzyskiwanie wiązek o niskiej emitancji, szczególnie pożądanej w wielu zastosowaniach. Petra III, o energii wiązki 6 GeV jest jedynym w tej grupie przedstawicielem dużych synchrotronów.

Inny wyraźny trend ostatniej dekady, to stosowanie wigglerów nadprzewodzących o dużym polu magnetycznym, rzędu 4-5 T, jako źródeł intensywnego białego promieniowania synchrotronowego. Wydaje się, że jest to rozwiązanie optymalne także dla dedykowanej wiązki medycznej na średniej wielkości urządzeniu.

W synchrotronie w pełni wyposażonym (co następuje zwykle dopiero po kilku latach od jego uruchomienia) można jednocześnie wykonywać badania na kilkunastu, a nawet na 30-40 stanowiskach (ESRF, Doris III). Konstruowane obecnie synchrotrony III generacji [4] zapewniają nieprzerwaną, całodobową, stabilną pracę przez około 300 dni w roku. Oznacza to, że maksymalny dostępny czas do wykorzystania na jednej wiązce przekraczać może w ciągu roku 8 tys. godzin, a na wszystkich wiązках daje to około 120-160 tys. „wiązkogodzin” (zakładając 20 linii pracujących jednocześnie). Widać z tego oszacowania, jak duże możliwości badawcze niesie z sobą synchrotron.

3. Wybrane metody wykorzystujące promieniowanie synchrotronowe w biologii i medycynie

Zastosowania promieniowania synchrotronowego w dziedzinie medycyny podzielić można na cztery główne kategorie.

Pierwszą z nich stanowią badania naukowe w ścisłym tego słowa znaczeniu; ich celem jest poznanie zjawisk towarzyszących fizjologii i patologii procesów życiowych, opracowanie nowych metod diagnostyki i terapii, czy określenie wpływu różnych technik medycznych na organizmy ludzi, zwierząt i roślin. Synchrotronowe źródła promieniowania są szczególnie przydatne dla tego rodzaju zastosowań.

Przykładem problematyki naukowej szeroko reprezentowanej w badaniach synchrotronowych są zagadnienia dotyczące struktury, funkcji i patologii ośrodkowego układu nerwowego zwierząt i człowieka. Zagadnienia te należą do najtrudniejszych wyzwań biologii.

Mimo wieloletniego wysiłku badawczego wiele aspektów funkcjonowania mózgu pozostaje nadal niewyjaśnionych. Badania takie mają szczególne znaczenie w kontekście faktu, że najczęściej występujące złośliwe guzy mózgu mają silną tendencję do rozprzestrzenia-

Tabela 3. Synchrotrony o energii wiązki powyżej 2.3 GeV i zbudowane przy nich wiązki przeznaczone do badań w dziedzinie medycyny i biologii. Wyjaśnienia w tekście.

CHARAKTERYSTYKA SYNCHROTRONU						CHARAKTERYSTYKA WIĄZKI MEDYCZNEJ							
Nazwa źródła Umiejscowienie Source name and location	Rok uruchomienia/ugr. ^d start/upgrade year	Energia Energy GeV	Obwód Circumference m	Prąd wiązki Beam Current mA	Emisja Emittance nm rad	Dedykowane linie med. Dedicated medical beamlines	Rodzaj źródła ^b Source type	Pole magn. źródła Source Field B _{max} T	Moc promieniowania Power emitted kW	Energia krytyczna ^a Critical energy keV	K _{max}	Dostępne metody Main techniques	Stan obecny ^c Present Status
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
DORIS III Hamburg, D	1974 1991	4.5	289.2	140	450	1, W2	W	1.98	25	27	20.3	Dichromography, Angiography, NIKOS, imaging techniques	Closed 2001
KEK PF Tsukuba, J	1982 1997	2.5	187	450	36	1, BL-14C1	SCW	5		20.8	2.0	PCI, Angiography, μAngiography, monochromatic CT, DEI, fluorescent X-ray imaging	O
KEK PF-AR Tsukuba, J	1986 2002	6.5	377	55	293	1, BL-NM5A	BM	0.94	0.34	26		angiography, micro-angiography, monochromatic CT, DEI, fluorescent X-ray imaging	O
NLSL, Brookhaven, US	1984 2006	2.8	170	300		1, X15A (Shared)	BM	1.36		7.1		DEI	
Pohang LS Pohang, KR	1994	2.5	280.5	182	13								
ESRF Grenoble, F	1994	6	844	160	4	1, ID-17	W	1.4	14.4	33.5	19.6	Angiography, Functional lung imaging, DEI, MRT, PAT	O
ELETTRA Trieste, I	1994	2 2.4	260	150 100	7 9.7	1, BL 6.1R (SYRMEP)	BM	1.2		3.21 5.59		conventional absorption radiology and tomography, PCI, DEI	O
APS Argonne, US	1996	7	1104	100	2.5								
Spring-8 Hyogo, J	1997	8	1436		3.5	2, BL20B2 BL20XU	BM U	0.679		28.9		Angiography, μAngiography, DEI, PCI, CT, μCT, MRT	O O
Swiss LS Villigen, CH	2001	2.4	288	400	5	-							
ANKA Karlsruhe, D	2003	2.5	110.4	200	50	-							
Synchrotrony nowe, uruchomione z częścią infrastruktury													
SPEAR 3 Berkeley, US	2004 2007	3	234	100 500	18	-							
Canadian LS [5] Saskatoon, CA	2004 2009	2.9	170	200	18.1	2, BMIT	BM SCW	1.35 4.4	35	7.5 9.6		Absorption imaging, DEI, MIR, PCI, CT, MRT, CT therapy	O C
DIAMOND Chilton, UK	2007 2009	3	561.6	200 500	2.7	-							
Australian LS [6] Melbourne, AUS	2007 2009	3	216	200	7	1, BL-10 [7]	W SCW	1.4 4.17	5.2 30	8.3 25	11.1 18.7	CT, μCT, PCI, Mammography, DEI, PAT, MRT, Double-wavelength img.	O C
SOLEIL Saint-Aubin, F	2007 2009	2.75	354		3.8	?							
ALBA Barcelona, E	2007 2009	3	268.8	200	3.5	Planned in II nd phase [8]	SCW	4.4					P
Synchrotrony w budowie i projektowane													
Petra III [9] Hamburg, D	2009	6	2304	100 200	1	?							
SSRF Shanghai, CN	2009	3.5	432	300	3.9	Included in I st phase	W	1.8				X-ray imaging in biomedical applications	C
NLSL II [10] Brookhaven	2015	3	791.5	500	2.1	>1						Imaging and therapy methods: MRT, DEI, PCI, FDI...	P
MAX IV (X-ray) Lund, S [11, 12]	>2015	3	287.2	500	0.8	?							
CANDLE Yerevan, AM	?	3	216	50	8.4	1	W	1.88				Angiography, Bronchography, Mammography, CT, DEI, μAngiography, MRT	C?

^a W kolumnie 11 w przypadku undulatora podano zamiast energii krytycznej energię fotonów I harmonicznej. ^b Typy źródeł: BM – magnes zakrzywiający, W – wiggler, SCW- wiggler nadprzewodzący, U – undulator. ^c Stan obecny: O – pracuje, P – projekt, C – w fazie budowy. ^d w przypadku nowych synchrotronów druga data oznacza planowany rok pełnego rozruchu.

Tabela 4. Rozwinięcia akronimów ważniejszych metod biomedycznej radiologii synchrotronowej i terminów synchrotronowych.

CT	Computer Tomography,
μ CT	micro CT
MRT	Microbeam RadioTherapy
PAT	Photon Activated Therapy
KES	K-edge Subtration = Dichromography
MIR	Multiple Image Radiography
CAI	Conventional Absorption Imaging
PCI	Phase Contrast Imaging
USAXS	Ultra Small Angle X-ray Scattering
SAXS	Small Angle X-ray Scattering
WAXS	Wide Angle X-ray Scattering
BM	Bending Magnet
W	Wiggler
SCW	Superconducting Wiggler
U	Undulator

nia się i są trudne do usunięcia za pomocą konwencjonalnych terapii onkologicznych takich jak neurochirurgia czy radioterapia. Powodem jest fakt, iż terapie te powodują z reguły zniszczenia także zdrowej tkanki mózgowej czego skutkiem mogą być trwałe uszkodzenia funkcji mózgu. Oczekuje się, że zastosowanie promieniowania synchrotronowego pozwoli opracować metody diagnostyki guzów mózgu analogicznie, jak w przypadku nowotworów sutka [13].

Drugą kategorię stanowią zastosowania diagnostyczne. Ich celem jest precyzyjne rozpoznawanie stanów patologicznych. Należą tu wszelkie metody obrazowania – zarówno „klasyczne” oparte na kontraście absorpcyjnym, jak i nowe techniki, specyficzne dla źródeł synchrotronowych, które wykorzystują zasady kontrastu fazowego. W diagnostyce przydatne są także techniki wykorzystujące fotony z innych obszarów widma, jak np. promieniowanie podczerwone – zarówno mikroskopia IR (obrazowanie) jak i spektroskopia.

Stan chorobowy związany jest ze zmianami w biochemii komórek lub tkanek, które to zmiany wpływają na strukturę tych obiektów. Teoretycznie więc, odpowiednio czuła metoda badania molekularnej struktury tkanek powinna pozwolić na wykrycie obecności stanu patologicznego. Założenie to leży u podstaw rozwoju wielu różnych technik eksperymentalnych, które mogą dostarczyć informacji o strukturze molekularnej żywych tkanek. Próbuje się stosować m. in. SAXS (Small Angle X-ray Scattering), który pozwala wychwycić subtelne zmiany uporządkowania molekuł w strukturach międzykomórkowych (extracellular matrix). Inną metodą perspektywną dla diagnostyki, rozwijaną w ośrodkach synchrotronowych jest spektroskopia w podczerwieni. Na przykład na kanadyjskim źródle synchrotronowym CLS (Saskatoon) prowadzi się prace mające na celu zastosowanie mikrospektroskopii w zakresie podczerwieni do identyfikacji i lokalizacji komórek guza mózgu. Bada się też zakres stosowalności wy-

mienionych metod i możliwość ich wykorzystania do celów diagnostyki klinicznej (np. na synchrotronie ALS we współpracy z Uniwersytetem w Monash w Australii).

Trzecia kategoria zastosowań promieniowania synchrotronowego w dziedzinie medycyny obejmuje terapię, przede wszystkim onkologiczną. Jako najbardziej obiecujące metody wymienia się tu mikrowiązkową terapię rentgenowską (MRT) oraz terapię aktywowaną fotonami (PAT). Wykazano na zwierzętach, że mikrowiązkowa terapia promieniowaniem synchrotronowym skutecznie niszczy chore komórki guza mózgu oszczędzając jednocześnie przyległe zdrowe tkanki - normalne komórki mózgu i tkanki łącznej. Pozwala to na uniknięcie nekrozy i zachowanie strukturalnej i funkcjonalnej integralności mózgu. Prowadzi się również prace, których celem jest powiązanie informacji diagnostycznej i terapii. Przykładem jest tu projekt zastosowania otrzymanej za pomocą wspomnianej wcześniej synchrotronowej mikroskopii w podczerwieni z synchrotronową terapią mikrowiązkową. Metody MRT i PAT zostaną dokładniej przedstawione w dalszej części pracy.

Czwartą kategorię biomedycznych zastosowań promieniowania synchrotronowego tworzą prace mające na celu adaptację udoskonalonych lub nowo opracowanych technik pomiarowych, diagnostycznych i terapeutycznych do specyfiki konwencjonalnej aparatury laboratoryjnej, aby można było z nich korzystać poza synchrotronem.

3.1. Obrazowanie z wykorzystaniem kontrastu absorpcyjnego

Formowanie kontrastu absorpcyjnego jest związane z efektywnymi liczbami atomowymi i z gęstościami elektronowymi materiałów. Liniowe współczynniki absorpcji są funkcją tych wielkości, zależą też od energii fotonów. Klasyczne lampy rentgenowskie wytwarzają promieniowanie charakterystyczne razem z promieniowaniem hamowania o ciągłym rozkładzie widma. Nawet z filtrami absorpcyjnymi, zmniejszającymi wkład promieniowania ciągłego w emitowanej wiązce, kontrast i rozdzielczość obrazu jest obniżona na skutek szeregu efektów, związanych z wielkością ogniska, brakiem spójności źródła, „rozmyciem” współczynników absorpcji po energii, oraz względnie dużymi szumami generowanymi wskutek rozprożeń fotonów o „nieodpowiedniej” energii i kierunku. Zastosowanie synchrotronowego źródła promieniowania, zwłaszcza monochromatycznego, poprawia kontrast i rozdzielczość „klasycznych” metod absorpcyjnych, dzięki jego typowym własnościom: dobrej kolimacji wiązki, niewielkim kątowym rozmiarom źródła, częściowej koherencji i możliwości łatwej optymalizacji długości fali.

Poprawę kontrastu absorpcyjnego w synchrotronowych metodach obrazowania uzyskać można przez zastosowanie monochromatycznej wiązki promieniowania o długości fali starannie dobranej do rodzaju środka cieniującego (znacznika). Jedną z najwcześniejszych wprowadzonych metod diagnostyki synchrotronowej była angiografia, którą zastosowano klinicznie m in. na synchrotronach NSLS (Brookhaven), DORIS III (Hamburg) [14] i w KEK (Tsukuba) [15].

Opracowano też inne, ściśle synchrotronowe metody poprawy obrazu, jak np. dichromografię, po raz pierwszy zastosowaną w SSRL, (Berkeley) do koronarografii, diagnozując pierwszych pacjentów już w 1986 r. Polega ona na jednoczesnym zastosowaniu dwu wiązek monochromatycznych o długościach fali tuż poniżej oraz tuż powyżej krawędzi absorpcji pierwiastka znacznika. Diagnostyka metodą dichromografii pozwala zarejestrować bardzo małe różnice gęstości pierwiastka znakującego, w przypadku jodu - typowo poniżej 1 mg/cm². Umożliwia jednocześnie ponad stukrotne obniżenie stężenia podawanego dożylnie znacznika, co znacznie zmniejsza ryzyko powikłań. Na synchrotronie DORIS III (Hamburg), dzięki systemowi NIKOS opartemu na tej metodzie, przebadano do roku 2001 prawie czterystu pacjentów. W rezultacie wykazano wysoką rozdzielczość przestrzenną metody pozwalającą na uchwycenie zmian w naczyniach wieńcowych o średnicach aż do 0.6-0.8 mm, oraz na obrazowanie rezultatów wprowadzenia stentów i bypassów. Potwierdzono, że synchrotronowa dichromografia stanowi nową, minimalnie inwazyjną technikę obrazowania naczyń wieńcowych.

W systemie NIKOS rejestrowano jednocześnie dwa monochromatyczne obrazy, poniżej i powyżej krawędzi absorpcji K jodu. Odejmuje się logarytmicznie, dzięki czemu powstawał obraz z maksymalnie wzmocnionym kontrastem mapującym rozkład znacznika jodowego. U pacjentów nie zanotowano żadnych powikłań w związku z zastosowaniem procedury angiograficznej. Rezultaty pokazały, że prawdopodobieństwo powikłań w wyniku badania jest znikome [16]. Wykazano szereg zalet dichromografii nad innymi klasycznymi metodami obrazowania stanu naczyń krwionośnych - rezonansem magnetycznym (MRI), tomografią komputerową za pomocą wiązek elektronowych (EBCT) oraz nad wielowarstwową (multi-slice) tomografią komputerową (MSCT). W przypadku dichromografii, rozdzielczość przestrzenna była conajmniej trzy- cztery razy wyższa. Oceny stanu segmentów tętnic wieńcowych na podstawie uzyskanych radiografii nie zakłócały ani zwapnienia naczyń, ani też obecność metalowych stentów (MRI). Jednocześnie, znikły całkowicie problemy powodowane przez ruchy układu oddechowego [17]. Podobne badania prowadzono również na synchrotronie KEK-PF w Tsukubie, gdzie wykonuje się trójwymiarowe obrazowanie naczyń wieńcowych, na linii medycznej ID-17 w ESRF (Grenoble) [18] i na synchrotronie NSLS (Brookhaven). Dichromografię stosowano także do obrazowania pracy płuc (bronchografia), wykorzystując jako znacznik (substancję kontrastującą) inhalowany przez pacjenta ksenon. Pozwala to na obserwację oskrzelików o średnicach poniżej 1 mm.

3.2. Obrazowanie z wykorzystaniem kontrastu fazowego

Kontrast fazowy formuje się w wyniku przesunięć fazowych wytwarzanych przez obiekt w przechodzącej koherentnej wiązce rentgenowskiej. W zakresie energii fotonów 15-25 keV kontrast fazowy jest ponad tysiąc razy bardziej czuły na niewielkie różnice struktury i składu miękkich tkanek w porównaniu do metod absorpcyjnych. Dzięki temu, efekty fazowe można obserwować nawet wówczas,

gdy absorpcja jest pomijalnie mała [1,19]. Na dodatek obraz można zarejestrować przy niższej dawce promieniowania i ma on wyższą rozdzielczość.

W synchrotronowej diagnostyce radiologicznej stosuje się kilka różnych technik wykorzystujących kontrast fazowy (PC – Phase Contrast), zależnie od długości fali, właściwości źródła i badanego obiektu. Najważniejsze z nich to: radiografia kontrastu fazowego, obrazowanie wzmocnione dyfrakcyjnie (DEI – Diffraction Enhanced Imaging) oraz interferometria rentgenowska (XRI – X-Ray Interferometry). Ta ostatnia metoda, charakteryzująca się bardzo wysoką czułością, wymaga jednak stosowania monolitycznego interferometru rentgenowskiego, z tego względu jej użyteczność jest obecnie ograniczona do obiektów nie przekraczających wielkości małych zwierząt.

W metodzie obrazowania wzmocnionego dyfrakcyjnie (DEI) na formowanie kontrastu obrazu wpływają zarówno absorpcja rentgenowska, refrakcja jak i odciecenie rozproszon pod małymi kątami (ekstynkacja). Odróżnia to tę metodę od konwencjonalnych metod radiograficznych, w których na formowanie obrazu ma wpływ jedynie absorpcja. DEI realizuje się stosując monochromatyczną wiązkę rentgenowską i umieszczając kryształ analizatora między badanym obiektem a detektorem. Analizator działa jak filtr kątowy, odcinając promieniowanie rozproszone pod niewielkimi kątami. Dzięki temu powstający obraz jest prawie całkowicie pozbawiony zakłóceń pochodzących od promieniowania rozproszonego. DEI "wzmocnia" kontrast obrazu miękkich tkanek, które, jak już wspomniano, nie wytwarzają dostatecznie silnego kontrastu absorpcyjnego. Co więcej, dostrajając odpowiednio kątowne położenie analizatora można uzyskać informację zawartą w rozkładzie rozproszonego natężenia pod bardzo małymi kątami (zwykle poniżej mikroradiana). Metoda ta daje możliwość całkowitego oddzielenia od siebie czystego efektu absorpcyjnego od czystego efektu refrakcyjnego w sposób ilościowy [20].

Metody PC stosowano z powodzeniem do obrazowania tkanki piersiowej (mammografia) na linii medycznej SYRMEP synchrotronu ELETTRA (Trieste) uzyskując niezwykłą rozdzielczość i kontrast w porównaniu z metodami tradycyjnymi [21,22]. Rejestracja obrazów wymaga przy tym znacząco mniejszych, nawet o 30-40% dawek promieniowania, w stosunku do metod tradycyjnych. Rezultaty kilkuletnich badań prowadzonych na linii SYRMEP okazały się tak zachęcające, że od kwietnia 2007 r. rozpoczęto fazę eksperymentów klinicznych z udziałem pacjentów w ramach projektu SYRMA. Głównym zadaniem projektu jest udoskonalenie metody mammografii z użyciem promieniowania synchrotronowego. W pierwszej fazie, obrazy mammograficzne będą rejestrowane przy użyciu konwencjonalnego systemu ekran-film, który wkrótce zastąpi detektor z matrycą cyfrową sprzężony z komputerowym modulem analizy obrazu. [23].

3.3. Radioterapia z użyciem promieniowania synchrotronowego

W radioterapii konwencjonalnej (przy użyciu lamp rent-

genowskich lub źródeł jądrowych) naświetlanie guzów, przede wszystkim mózgu, jest szczególnie złożonym zagadnieniem. Stosowanie wysokich dawek promieniowania koniecznych dla zniszczenia guza skutkuje napromienianiem okolicznych zdrowych tkanek, co w konsekwencji doprowadzić może do zaburzeń neurologicznych, w krańcowych przypadkach do narażenia pacjenta na poważne inwalidztwo lub nawet na śmierć. Celem poprawy skuteczności radioterapii i ograniczenia jej skutków ubocznych opracowano szereg metod, z których najważniejsze polegają na zastosowaniu znacznika, najczęściej jodu lub gadolinu, w odpowiednich związkach specyficznie łączących się ze zmienioną nowotworowo tkanką [24]. Wzrost efektywnej dawki terapeutycznej następuje wskutek zwiększonej absorpcji promieniowania przez cięższe atomy znacznika (skoncentrowanego w obrębie guza) i silnym wzbudzeniu fotoelektronów, o niewielkim zasięgu, niszczących pobliskie komórki rakowe bez naruszania sąsiednich zdrowych tkanek [25]. Przejrzalność źródła synchrotronowego pozwala łatwo dostosowywać energię fotonów do krawędzi absorpcji różnych pierwiastków stosowanych jako znaczniki.

Bardzo obiecujące rezultaty przyniosło opracowanie nowych metod radioterapii wykorzystujących silne wiązki synchrotronowe. Należą do nich radioterapia mikrowiązkowa MRT i terapia aktywowana fotonami PAT. Wykazano doświadczalnie, że metody te są szczególnie wydajne w terapii guzów umiejscowionych w centralnym układzie nerwowym (CNS, Central Nervous System), a ich stosowanie obarczone jest względnie niskim ryzykiem powikłań.

Metoda MRT polega na wykorzystaniu pęku mikrowiązek rentgenowskich uformowanych w postaci równoległych, jednakowej grubości i równoodległych, bardzo cienkich "płaszczyzn" (o grubościach od kilkunastu do ponad stu mikrometrów), między którymi nie ma promieniowania. Wykazano, że zdrowe tkanki, także tkanka nerwowa, bardzo dobrze znoszą napromienianie takim układem mikrowiązek, nawet bardzo wysokimi dawkami dochodzącymi do kilkuset Gy, w odróżnieniu od guzów, które ulegają selektywnie zniszczeniu, przy odpowiednio wysokich dawkach promieniowania.

Chociaż mechanizmy leżące u podstaw efektu MRT są jeszcze niezbyt dobrze poznane, w oczywisty sposób obejmują one procesy regeneracji sieci naczyniowej i układu komórek glejowych w uszkodzonej w obszarze mikrowiązek zdrowej (tzn. nienowotworowej) tkance. Procesy naprawcze zdają się być ułatwione przez komórki śródbłonna i inne komórki wspomagające (ang. support cells) z nienaświetlonych obszarów pomiędzy poszczególnymi mikrowiązkami, które nie uległy uszkodzeniom radiacyjnym. Metodę MRT zaczęto rozwijać na początku lat 90. XX w., korzystając z silnego nadprzewodzącego wigglera na wiązce X17B synchrotronu NSLS (Brookhaven). Niedługo później, w 1996 r. wprowadzono ją w ESRF (Grenoble), a następnie na SPring-8 (Hyogo). Najnowsze badania wskazują, że efekt chroniący zdrowe tkanki jest znaczny nawet wówczas, gdy wiązki osiągają rozmiary dochodzące do 0.68 mm. Opracowano również zmodyfikowaną metodę

MRT polegającą na zastosowaniu dwu zbieżnych układów mikrowiązek krzyżujących się i „zazębiających” na obszarze guza w jedną nieposegmentowaną wiązkę promieniowania. Dzięki temu, otaczające zdrowe tkanki narażone są na ekspozycję wyłącznie układem mikrowiązek. Dzisiejszy stan zaawansowania metody MRT wskazuje, że osiągnięto wystarczający postęp, by przejść wkrótce od fazy przedklinicznej do synchrotronowej terapii guzów u ludzi [26].

Metoda terapii aktywowanej fotonami PAT oparta jest na spostrzeżeniu, że skuteczność niszczenia tkanki przez zaabsorbowaną dawkę promieniowania może być zwiększona przez wprowadzenie do komórek guza substancji znakującej, zawierającej cięższe pierwiastki i napromienianie go zmonochromatyzowaną wiązką o energii fotonów tuż powyżej krawędzi K pierwiastka znacznika. W ten sposób, poprzez wydajne wzbudzenie efektu fotoelektrycznego w atomach znacznika (o dużym Z), zlokalizowanych w pobliżu DNA komórek guza, dochodzi do emisji elektronów Augera o niskich energiach i niewielkim zasięgu. Elektrony te skutecznie niszczą obydwie nici łańcucha DNA. Zdolność komórek do naprawy tego rodzaju zniszczeń jest znacznie mniejsza, niż w przypadku uszkodzeń tylko jednej nici łańcucha. Do najczęściej stosowanych w metodzie PAT znaczników należy cisplatyna, koordynacyjny związek platyny o własnościach cytostatycznych, stosowany w chemoterapii, który łatwo wnika do jądra komórkowego. Skuteczność metody wykazano również przy zastosowaniu jodu i innych substancji znakujących, które nie wiążą się z jądrem komórkowym.

Testy przeprowadzone na szczurach chorych na glejaka, przeprowadzone w różnych wariantach skojarzonej chemoterapii, infuzji znacznika, oraz w funkcji wielkości dawki rentgenowskiej wykazały, że najlepsze skutki terapeutyczne osiągnano wówczas, gdy cisplatynę wprowadzano w obręb guza bezpośrednio przed napromienianiem. W tym przypadku częstość przeżycia była najwyższa spośród wszystkich innych obserwowanych w trakcie przedklinicznych testów różnych terapii glejaka mózgu, obejmujących również metody klasyczne. Analiza uszkodzeń DNA i procesów naprawy na komórkach ludzkich inkubowanych cisplatyną wykazała, że zniszczenia radiacyjne zależą od długości fali użytego promieniowania.

Prowadzono także badania skojarzonej metody MRT+PAT Stosując wiązki MRT, a jako znacznik cisplatynę, udało się całkowicie zniszczyć guzy mózgu u zwierząt doświadczalnych (m. in. szczurów, królików i świń) bez zauważalnych ubocznych objawów neurologicznych.

Należy podkreślić, że wymienione wyżej metody synchrotronowe, w przypadku niektórych postaci nowotworów, centralnego układu nerwowego (np. glejaka), są jedyną szansą skutecznej terapii. Przyczynia się to do zainteresowania rozwojem stacji synchrotronowych do radioterapii i radiodiagnostyki mózgu. Do istniejących już w ośrodkach synchrotronowych m. in. w Brookhaven (USA), Spring-8 (Japonia), czy w ESRF (Grenoble) dołączają wkrótce nowo zaprojektowane dla narodowych źródeł synchrotronowych budowanych w Hiszpanii, Australii i Kanadzie. Rozwijane są równolegle, zwłaszcza w Japonii i USA, projekty studial-

ne tzw. synchrotronów kompaktowych i innych względnie niewielkich źródeł promieniowania rtg. o własnościach zbliżonych do wiązek SR, lecz o nieco mniejszej jasności, przeznaczonych do instalacji w większych szpitalach i laboratoriach, gdzie służyłyby m. in. do radiodiagnozy i radioterapii.

Sukcesy osiągnięte w przedklinicznej fazie badań nowych metod diagnostycznych, jak MRT czy PAT spowodowały wzrost zainteresowania możliwie najsilniejszymi źródłami rentgenowskiego promieniowania synchrotronowego, pracującymi w zakresie energii fotonów powyżej 100 keV. Mają one zasadnicze znaczenie dla prowadzenia za pomocą synchrotronu badań klinicznych. Na przykład, nowo projektowane źródła dla synchrotronów NSLS oraz NSLS II będą emitować wiązki o energii powyżej 150 keV (celem zwiększenia długości penetracji promieniowania) i o natężeniach pozwalających osiągać moce dawek powyżej 2000 Gy/s. Dzięki temu dawkę terapeutyczną, (rzędu 200 Gy dawki wejściowej) będzie można dostarczyć w ułamku sekundy, szybciej niż jeden cykl pracy serca. Dla porównania, działające obecnie źródło na wiązce X17B1 synchrotronu NSLS emituje wiązkę o mocy dawki około 40 Gy/s przy energii krytycznej 12 keV.

Stosowanie coraz silniejszych i o wyższej energii krytycznej źródeł synchrotronowych pozwoli również na zastosowanie techniki kontrastu fazowego, jak np. DEI do obrazowania obiektów tak dużych jak ludzka głowa w rozsądnym krótkim czasie, np. w trybie CT, przy zastosowaniu wiązek o energii ok. 60 keV.

Spośród innych metod radioterapii synchrotronowej wymienić należy również tomoterapię. Polega ona na wprowadzeniu do guza znacznika w połączeniu z napromieniowaniem wiązką promieni rentgenowskich o niezbyt dużej energii, rzędu 50-100 keV, podczas obrotu obiektu w wiązce. Molekuły znacznika są przepuszczane przez osłabioną barierę krew-mózg sieci naczyniowej guza. Użycie znacznika zawierającego jod podwyższa skuteczność dawki dzięki zwiększonej absorpcji przez ciężkie atomy znacznika ulokowane w guzie.

Eksperymentów przedklinicznych z oczywistych przyczyn nie wykonuje się z udziałem ludzi, lecz przeprowadza się je z reguły na zwierzętach. Szczególnie ważne jest więc zachowanie jak najwyższych standardów nie tylko naukowych, lecz również etycznych. Na synchrotronowych liniach biomedycznych służy temu odpowiednia organizacja pracy i konstrukcja pomieszczeń pozwalająca prowadzić eksperymenty w dobrych warunkach, tak dla obiektów badań, jak i dla badaczy.

3.4. Adaptacja metod synchrotronowych do pracy ze źródłami konwencjonalnymi

Przydatność metod klinicznych jest silnie skorelowana z ich dostępnością i niezawodnością w codziennej praktyce lekarskiej. W przypadku metod radiologii pożądanym jest, by technika diagnozy czy terapii mogła być zastosowana za pomocą standardowych, dostępnych w handlu generatorów rentgenowskich, ponieważ nie jest możliwe powszechne stosowanie synchrotronowych źródeł o wysokiej jasności w środowisku szpitalnym, ani też transport wszystkich pa-

centów do ośrodków synchrotronowych.

Niektóre z metod opracowanych pierwotnie na synchrotron można przystosować do działania z nieco zmodyfikowanymi konwencjonalnymi źródłami laboratoryjnymi. Jednym z przykładów jest tu tomografia komputerowa z kontrastem fazowym PC-CT (Phase Contrast Computer Tomography). Stosując interferometrię siatkową i konwencjonalny generator rentgenowski, można uzyskać radiograficzne obrazy fazowo-kontrastowe o dobrej jakości statycznych obiektów biologicznych [27]. Korzystając z tomograficznych obrazów warstwowych otrzymanych tą metodą, dokonano niedawno trójwymiarowej rekonstrukcji dużego szerszenia. Uwidocznione szczegóły wewnętrznej struktury owada charakteryzowały się zaskakującą przejrzystością i wysoką rozdzielczością [28]. Prowadzi się także prace nad zastosowaniem radioterapii MRT+PAT z silnymi źródłami konwencjonalnymi.

4. Podsumowanie

Wykorzystanie promieniowania synchrotronowego w biologii i medycynie obejmuje dzisiaj szeroki zakres zagadnień, od badań podstawowych aż do prób klinicznych. W ostatnich latach punkt ciężkości zastosowań SR wyraźnie przesuwają się od badań czysto poznawczych w kierunku przedklinicznych i klinicznych aplikacji wykonywanych na żywych organizmach zwierząt i ludzi.

Promieniowanie synchrotronowe oferuje ulepszone metody badawcze, pozwalając lepiej wnikać w mechanizmy procesów życiowych leżących u podstaw fizjologii i patologii roślin, zwierząt i ludzi. Pozwala opracować bardziej wydajne i niosące mniej skutków ubocznych sposoby diagnozy i terapii. Szczególnie obiecujące są tu rezultaty w dziedzinie diagnostyki i terapii nowotworów centralnego układu nerwowego. W przypadku niektórych schorzeń nowotworowych wykazano, że synchrotronowe metody radioterapii dają najlepsze szanse wyleczenia spośród wszelkich innych metod.

Podziękowania: Praca została wykonana częściowo w ramach grantu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego SPB nr DESY/68/2007.

Literatura

- [1] R. Meuli, Y. Hwu, J.-H. Je., G. Margaritondo, "Synchrotron radiation in radiology: radiology techniques based on synchrotron sources", *Eur. Radiol.* **14** (2004) 1550-560.
- [2] Tabelę opracowano, korzystając z: J.H. Hubbell, S. M. Seltzer, *Tables of X-Ray Mass Attenuation Coefficients and Mass Energy-Absorption Coefficients from 1 keV to 20 MeV for Elements Z = 1 to 92 and 48 Additional Substances of Dosimetric Interest, NIST*, <http://physics.nist.gov/PhysRefData/XrayMassCoef/cover.html>.
- [3] *TESLA Technical Design Report, Part V, The X-ray Free Electron Laser*, Eds: G. Materlik, Th. Tschentscher (DESY, Hamburg, March 2001).
- [4] A. Kisiel, "Synchrotron jako narzędzie: zastosowania promieniowania synchrotronowego w spektroskopii ciała stałego", *Synchrotr. Radiat. Nat. Sci.* **5** (2006) 145-167.
- [5] *Canadian Light Source Activity Report 2001-2004*, Ed.: M.

- Dalzell, CLS Document No. 0.18.1.2, (Canadian Light Source Inc. 2005), <http://www.lightsource.ca/>.
- [6] J.W. Boldeman, D. Einfeld, "The physics design of the Australian synchrotron storage ring", *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A* **521** (2004) 306-317.
- [7] R.A. Lewis, "Medical applications of synchrotron radiation in Australia", *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A* **548** (2005) 23-29.
- [8] A. Bravin, R. Noguera, M. Sabés, J. Sobrequés, *ALBA Bio-medical Beamline (ABME). A Proposal for the ALBA S.A.C.* (Barcelona 2004).
- [9] *PETRAIII: A Low Emittance Synchrotron Radiation Source. Technical Design Report, Executive Summary*, Eds.: K. Balowski, W. Brefeld, W. Decking, H. Franz, R. Röhlberger, E. Weckert (DESY, Hamburg 2004).
- [10] *NLS-II Conceptual Design Report* (Brookhaven National Laboratory, 2006).
- [11] *Scientific evaluation of the MAX IV proposal*, Vetenskapsrådets Rapportserie 20:2006 (Stockholm 2006). This report can be obtained at www.vr.se/publikationer.
- [12] M. Eriksson, B. Anderberg, I. Blomqvist, M. Brandin, M. Berglund, T. Hansen, D. Kumbaro, L.-J. Lindgren, L. Malmgren, H. Tarawneh, S. Thorin, M. Sjöström, H. Svensson, E. Wallén, S. Werin, "Status of the MAX IV light source project", *Proc. of EPAC 2006* (Edinburgh, Scotland), pp. 3418-3420.
- [13] G. Falzon, S. Pearson, R. Murison, C.J. Hall, K.K.W. Siu, A. Evans, K.D. Rogers, R.A. Lewis, "Wavelet-based feature extraction applied to small angle X-ray scattering patterns from breast tissue: a tool for differentiating between tissue types", *Phys. Med. Biol.* **51** (2006) 2465-2477.
- [14] W.-R. Dix, "Intravenous coronary angiography with synchrotron radiation", *Prog. Biophys. Molec. Biol.* **63** (1995) 159-191.
- [15] Y. Sugishita, S. Otsuka, Y. Itai, T. Kakeda, M. Ando, K. Hyodo: „Synchrotron radiation coronary angiography and its application”, *Abstracts of 10th. meeting of the Jap. Soc. for Synchrotron Radiation Research* (1997) p. 1.
- [16] T. Dill, W.-R. Dix, C.W. Hamm, M. Jung, W. Kupper, M. Lohmann, B. Reime, R. Ventura, "Intravenous coronary angiography with synchrotron radiation", *Eur. J. Phys.* **19** (1998) 499-511.
- [17] W.-R. Dix, W. Kupper, T. Dill, C.W. Hamm, H. Job, M. Lohmann, B. Reime, R. Ventura, "Comparison of intravenous coronary angiography using synchrotron radiation with selective coronary angiography", *J. Synchrotr. Radiat.* **10** (2003) 219-227.
- [18] H. Elleaume, S. Fiedler, F. Estève, B. Bertrand, T. Brochard, A.M. Charvet, P. Berkvens, G. Berruyer, T. Brochard, G. Le Duc, C. Nemoz, M. Renier, P. Suoritti, W. Thomlinson, J.F. Le Bas, "First human transvenous coronary angiography at the European Synchrotron Radiation Facility", *Phys. Med. Biol.* **45** (2000), L39-L43.
- [19] T. Takeda: "Phase-contrast and fluorescent X-ray imaging for biomedical researches", *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A* **548** (2005) 38-46.
- [20] F. Arfelli, "Recent Development of Diffraction Enhanced Imaging", *AIP Conference Proceedings* vol. 630 (2002) pp. 1-10.
- [21] A. Abrami, F. Arfelli, R.C. Barroso, A. Bergamaschi, F. Bille, P. Bregant, F. Brizzi, K. Casarin, E. Castelli, V. Chenda, L. Dalla Palma, D. Dreossi, C. Fava, R. Longo, L. Mancini, R.-H. Menk, F. Montanari, A. Olivo, S. Pani, A. Pillon, E. Quai, S. Ren Kaiser, L. Rigon, T. Rokvic, M. Tonutti, G. Tromba, A. Vascotto, C. Venanzi, F. Zanconati, A. Zanetti, F. Zanini, "Medical applications of synchrotron radiation at the SYRMEP beamline of ELETTRA", *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A* **548** (2005) 221-227.
- [22] C. Venanzi, A. Bergamaschi, F. Bruni, D. Dreossi, R. Longo, A. Olivo, S. Pani, E. Castelli, "A digital detector for breast computed tomography at the SYRMEP beamline", *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A* **548** (2005) 264-268.
- [23] E. Castelli, F. Arfelli, D. Dreossi, R. Longo, T. Rokvic, M.A. Cova, E. Quai, M. Tonutti, F. Zanconati, A. Abrami, V. Chenda, R.H. Menk, E. Quai, G. Tromba, P. Bregant, F. de Guarrini, "Clinical mammography at the SYRMEP beam line", *Nucl. Instrum. Meth. in Phys. Res. A* **572** (2007) 237-240.
- [24] A. Norman, M. Ingram, R.G. Skillen, D.B. Freshwater, K.S. Iwamoto, T. Solberg, "X-Ray Phototherapy for canine brain masses", *Radiat. Oncol. Investig.* **5** (1997) 8-14.
- [25] H.T. Rose, A. Norman, M. Ingram, C. Aoki, T.D. Solberg, A. Mesa, "First radiotherapy of Human metastatic brain tumors delivered by a computerized tomography scanner (CTRx)", *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **45** (1999) 1127-1132.
- [26] A. Laissue, H. Blattmann, M. Di Michiel, D.N. Slatkin, N. Lyubimova, R. Guzman, W. Zimmermann, S. Birrer, T. Bley, P. Kircher, R. Stettler, R. Fatzer, A. Jaggy, H.M. Smilowitz, E. Brauer, A. Bravin, G. Le Duc, C. Nemoz, M. Renier, W. Thomlinson, J. Stepanek, H.-P. Wagner, in *Medical Applications of Penetrating Radiation*, H.B. Barber, H. Roehrig, F.P. Doty, R.C. Schirato, E.J. Morton (Eds.), *Proceedings of SPIE* vol. 4508 (2001), pp. 65-73.
- [27] F. Pfeiffer, T. Weitkamp, O. Bunk, C. David, "Phase retrieval and differential phase-contrast imaging with low-brilliance X-ray source", *Nature Phys.* **2** (2006) 258-261.
- [28] F. Pfeiffer, O. Bunk, C. Kottler, C. David, "Hard X-ray phase tomography with low-brilliance sources", *Phys. Rev. Lett.* **98** (2007) 108105.