



UNIVERSITATEA NATIONALA DE STIINTA SI TEHNOLOGIE
POLITEHNICA BUCURESTI

Școala Doctorală de Inginerie și Aplicații ale Laserilor și Acceleratoarelor

Teză de doctorat

Rezumat

Perspective pentru mamografia interferometrică folosind laseri de mare putere

Conducatori: Prof. Dr. Calin Alexandru Ur

Dr. Dan Stutman

Autor: Safca Ștefania-Nicoleta

Mulțumiri

Vreau să-mi exprim aprecierea față de cei care au jucat un rol semnificativ și au contribuit la finalizarea cercetării științifice pentru teza mea de doctorat.

Pentru început, vreau să-mi exprim recunoștința față de îndrumătorul meu academic, Prof. Dr. Călin Alexandru Ur, pentru că m-a acceptat în programul său doctoral și pentru că mi-a oferit șansa de a face parte dintr-un proiect de cercetare atât de important, cu relevanță medicală și fizică semnificativă, dar și cu un posibil viitor impact societal substanțial.

Îi mulțumesc coordonatorului meu, Dr. Dan Stutman, care m-a îndrumat, susținut și îndrumat științific de-a lungul întregii mele călătorii de cercetare și în elaborarea tezei mele de doctorat. Expertiza sa, perspectivele valoroase și feedback-ul constructiv au fost esențiale în modelarea acestei teze și a viitorului meu în cercetare. Sunt recunoscătoare pentru toată răbdarea și explicațiile, pentru că m-a învățat și mi-a dezvăluit subtilitățile tehnicii imagisticii cu contrast de fază, care nu poate fi învățată prin citire, ci prin transmiterea mai departe, și pentru dezaprobarea nesfârșită care m-a făcut să muncesc mai mult și să-mi doresc să evoluez.

De asemenea, doresc să îi mulțumesc domnului doctor Florin Negoită pentru încrederea oferită încă de la începuturile mele la ELI-NP și pentru tot sprijinul, ajutorul și îndrumarea în construirea și punerea în funcțiune a Laboratorului de imagistică cu raze X, care a fost esențial pentru activitatea de cercetare prezentată în această teză. Sunt, de asemenea, recunoscătoare pentru inițierea mea în codul FLUKA și pentru tot sprijinul său în dezvoltarea unei proceduri de calculare a dozei absorbite pentru cazul specific al radiografiei interferometrice mamare, care este extrem de valoroasă și esențială pentru cercetarea prezentată în această lucrare.

Sunt recunoscătoare tuturor membrilor comisiei de îndrumare a tezei mele, Dr. Călin Alexandru Ur, Dr. Dan Stutman, Dr. Florin Negoită și Dr. Ion Tiseanu, pentru timpul, cunoștințele și evaluarea critică în timpul examenelor și rapoartelor de activitate științifică. Feedback-ul și recomandările lor au îmbogățit calitatea cercetării mele pentru această teză.

Mulțumesc în mod deosebit domnului doctor Bogdan Tănase și domnului doctor Mihai Ceaușu de la Institutul Oncologic "Prof. Doctor Alexandru Trestioreanu" din București pentru furnizarea de probe de diferite tipuri de cancer mamar încorporat în parafină și pentru analiza histopatologică a probelor.

În aceeași măsură, vreau să mulțumesc Dr. Mihai Radu și Dr. Cosmin Mustaciosu pentru furnizarea de țesut animal de la un șobolan pentru diferite teste și optimizări ale interferometrului dezvoltat.

Mulțumiri speciale echipei mele de la Laboratorul de Imagistică cu Raze X, care mi-a fost alături în această perioadă antrenantă și uneori stresantă, m-au făcut să râd, au împărtășit din experiența lor și m-au susținut emoțional și profesional.

Cercetarea prezentată în această lucrare a beneficiat de sprijin din partea proiectului ELI-NP – Faza I și Faza II, cofinanțat de Guvernul României și Uniunea Europeană prin Fondul European de Dezvoltare Regională: Programul Operațional Competitivitate (1/07.07.2016, C.O.P., ID 1334). În plus, sprijinul a fost extins prin proiectul Impulse în cadrul inițiativei H2020, cu numărul proiectului 871161.

Cuprins

MULȚUMIRI	3
CUPRINS	5
INTRODUCERE	7
CAPITOLUL 1: CONTEXTUL TEORETIC	13
1.1. Istoria și prezentarea generală a surselor de raze X	13
1.2. Bazele razelor X	14
1.3. Tehnici de imagistică cu contrast de fază	15
1.4. Anatomia și patologia sânelor	16
CAPITOLUL 2: INTERFEROMETRIE CU GRIDURI CU SENSIBILITATE MARE	17
2.1. Principiul de funcționare - interferometrul Talbot-Lau	17
2.1.1. Efectul Talbot	18
2.1.2. Componentele interferometrului Talbot-Lau	18
2.1.3. Caracteristici cheie ale interferometrului Talbot-Lau	18
2.2. Analiza datelor pentru obținerea imaginilor de absorbție, refracție și împrăștiere	19
CAPITOLUL 3. REZULTATE EXPERIMENTALE	21
3.1. Demonstrarea experimentală a interferometrului Talbot-Lau cu sensibilitate ultraînaltă pentru mamografia interferometrică la doze mici	21
3.1.1. Materiale și metode	21
3.1.2. Rezultate și discuții	23
3.1.2.1. Rezultatele cu tehnica de phase stepping și interferometrul de sensibilitate mare pentru mamografie interferometrică	23
3.1.2.2. Rezultatele cu tehnica franjelor Moiré și interferometrul de sensibilitate mare pentru mamografie interferometrică	27
3.1.2.3. Rezultatele cu tehnica "refraction enhanced" și interferometrul de sensibilitate mare pentru mamografie interferometrică	28
3.1.2.4. Rezultatele cu interferometrul de sensibilitate mare pe o probă de tumoră mamară	29
3.2. Interferometru de tip GAI (Glancing Angle Interferometer) cu sensibilitate mare pentru mamografia interferometrică cu doze mici	31

Perspective pentru mamografia interferometrică folosind laseri de mare putere

3.2.1. Materiale și metode	31
3.2.2. Rezultate și discuții	32
3.2.2.1. Rezultatele obținute cu tehnica de phase stepping și cu interferometru GAI pentru mamografia interferometrică	32
3.2.2.2. Rezultate obținute prin tehnica de refraction enhanced și interferometrul GAI pentru mamografie interferometrică	34
3.3. Perspectiva utilizării interferometrului Talbot-Lau cu sensibilitate mare pentru aplicații cardio-vasculare și pulmonare	35
3.3.1. Interferometru de mare sensibilitate pentru diagnosticul aterosclerozei	36
3.3.1.2. Rezultate și discuții	36
3.3.2. Experimente cu interferometru cu sensibilitate mare pe o inimă de șobolan	38
CAPITOLUL 4. PERSPECTIVE PENTRU IMAGISTICA MEDICALĂ CU SENSIBILITATE MARE ȘI DOZE MICI CU LASERI DE MARE PUTERE	39
4.1. Avantajele și cerințele potențiale ale surselor de raze X generate de laseri pentru interferometria medicală	39
4.2. Perspective și considerații practice pentru imagistica medicală interferometrică bazată pe laser	42
PERSPECTIVE DE VIITOR LA ELI-NP	45
CONCLUZII	47
BIBLIOGRAFIE	51

Introducere

Imagistica cu raze X reprezintă un instrument de diagnostic extrem de valoros în medicină, știință și industrie. În urma descoperirii lui W. C. Röntgen a razelor X în 1895, capacitatea lor remarcabilă de a penetra materia și de a permite "vizualizarea interiorului obiectelor și a corpului uman" a dus la utilizarea extensivă, cercetarea și îmbunătățirea tehnicilor de imagistică cu raze X în diferite domenii, îndeplinind diverse cerințe și evoluând odată cu vremurile. Imagistica medicală convențională cu raze X se bazează pe procesul de absorbție, mai precis pe diferența de absorbție în straturi, structuri și grosimi distincte ale țesuturilor, oaselor și organelor. Marea problemă cu această tehnică este că aproape toate țesuturile moi din corpul uman, compuse din elemente cu număr atomic scăzut, sunt aproape invizibile pentru razele X necesare pentru a pătrunde în corp și prin urmare se obțin imagini cu contrast scăzut. Vizibilitatea slabă a țesuturilor moi în razele X dure și a materialelor cu număr atomic scăzut a devenit evidentă pe măsură ce fizica cuantică a avansat. Conform descrierii particulelor de lumină, până la atingerea pragului pentru producerea fenomenului de formare de perechi la 1,02 MeV, razele X interacționează în principal cu materia prin două mecanisme principale: efectul fotoelectric și împrăștierea inelastică sau incoerentă (Compton). Aceste două mecanisme sunt completate de împrăștierea elastică sau coerentă (Rayleigh), care corespunde formalismului undelor. Dintre aceste trei mecanisme, efectul fotoelectric este principalul responsabil pentru crearea imaginilor cu raze X prin absorbția fotonilor. Coeficientul liniar de absorbție fotoelectrică (μ_{Ph}) scade rapid la valori minime pe măsură ce energia razelor X (E) crește și numărul atomic al materialului scade [1, 2]. Dependența energetică tipică de diagnostic medical este de aproximativ $\mu_{\text{Ph}} \propto Z^4/E^3$. [3] De exemplu, la 60 keV, μ_{Ph} este de aproximativ $0,014 \text{ cm}^{-1}$ pentru țesutul muscular, ceea ce înseamnă că este necesar un strat de aproximativ 1,5 cm grosime pentru a absorbi 2% din fasciculul de raze X. De exemplu, diferența de absorbție a razelor X între țesutul muscular și țesutul adipos la 60 keV este de numai aproximativ $\Delta\mu_{\text{Ph}} = 0,007 \text{ cm}^{-1}$ [4].

O primă soluție la această problemă este scăderea energiei razelor X sub câteva zeci de keV, unde absorbția devine semnificativă și țesuturile moi pot fi vizualizate. Cu toate acestea, această energie scăzută nu permite imagistica obiectelor mai groase de câțiva centimetri și crește doza de radiații pentru pacient, deoarece doar câteva procente din radiațiile incidente sunt transmise și utilizate pentru a produce radiografia. O altă modalitate de a rezolva contrastul slab dintre diferite tipuri de țesuturi, cum ar fi mușchii, grăsimea, tumorile sau anomaliile, este utilizarea mai multor imagini din diferite unghiuri de vizualizare (tomosinteză sau tomografie). În

acest caz, diferențierea dintre țesuturile moi este îmbunătățită, dar doza încasată de pacient este crescută și nu se recomandă realizarea de investigații frecvente.

Din cauza limitărilor prezentate mai sus, în ultimele trei decenii, o nouă tehnică de imagistică bazată pe refracție în loc de absorbție a fost investigată intens pentru aplicații medicale - imagistica cu contrast de fază [5, 6, 7, 8]. Atenția primită de aceasta tehnică se datorează în primul rând faptului că mecanismul de refracție din materialele cu număr atomic scăzut este cu cel puțin trei ordine de mărime mai puternic decât cel de atenuare, permițând o sensibilitate ridicată pentru identificarea variațiilor de densitate care sunt mult mai mici în țesuturile moi. În al doilea rând, coeficientul de schimbare de fază a undei de raze X pe unitatea de lungime ($\varphi = 2\pi\delta/\lambda$, cu δ partea reală a indicelui de refracție) scade mai lent cu energia decât coeficientul de atenuare ($\mu = 4\pi\beta/\lambda$, cu β partea imaginară a indicelui de refracție), ($1/E$ versus $1/E^3$), permițând în acest fel reducerea dozei de radiații livrate pacientului prin utilizarea unor energii mai mari în care țesutul investigat este mai puțin absorbant [4, 6]. În cele din urmă, δ este direct legat de densitatea electronilor din materie, ceea ce permite realizarea imagisticii cantitative cu contrast de fază. Cu toate acestea, în timp ce faza oferă un mecanism de contrast al imaginii mult mai bun decât absorbția, măsurarea schimbărilor de fază a razelor X nu este trivială. Au fost dezvoltate diferite metode și configurații sensibile la schimbarea de fază, exploatând mecanismele de difracție și interferență pentru a converti schimbarea de fază în schimbări detectabile de intensitate, deoarece unghiurile de refracție din țesuturile moi sunt de ordinul μ radianilor și nu pot fi rezolvate direct de detectorii de ultimă generație [7].

Metodele de măsurare a fazei razelor X sunt clasificate în două categorii: interferometrie cu două fascicule (TBI) și metode bazate pe refracție. TBI are o sensibilitate ridicată la schimbarea absolută de fază a razelor X, dar necesită optică monocromatică de tipul cristalelor și surse de raze X sincrotrone, ceea ce limitează aplicabilitatea sa clinică. Pe de altă parte, metodele bazate pe refracție sunt mai versatile, potrivite pentru implementarea clinică și pot fi clasificate în continuare după cum urmează [9, 10]:

- Imagistica cu contrast de fază de propagare (PBI): Această abordare nu implică optică și se bazează pe măsurarea coerenței spațiale a undei incidente. PBI este o tehnică simplă și utilizată pe scară largă, care prezintă sensibilitate la a doua derivată a schimbării de fază. Cu toate acestea, sensibilitatea sa este limitată, deoarece valorile semnificative ale celei de-a doua derivate a schimbării de fază sunt prezente în principal în apropierea marginilor obiectului [11].
- Metode bazate pe optică de raze X: Aceste tehnici sunt sensibile la prima derivată a schimbării de fază, corespunzătoare distribuției unghiului de refracție. Printre aceste metode, metodele cu microgriduri sau măști sunt cele mai utilizate în cercetarea pentru aplicații medicale. Acestea pot funcționa cu spectre largi de raze X și dimensiuni mari ale sursei, ca în cazul tuburilor medicale cu raze X. Conceptul de bază al acestor metode este de a discretiza fasciculul de raze X care luminează obiectul pentru a crea un micromodel de intensitate la detector, cum ar fi un sistem de franje paralele. Dacă un obiect de refracție

este plasat în fascicul, modelul se deplasează proporțional cu unghiul de refracție. Un microgrid de absorbție este apoi poziționat la detector pentru a transforma modificările modelului în modulații de intensitate [12].

De-a lungul timpului, au fost dezvoltate mai multe metode pentru imagistica cu contrast de fază bazată pe refracție, utilizând interferența și difracția pentru a converti schimbările de fază în variații măsurabile de intensitate. Dintre acestea, cele mai importante sunt imagistica bazată pe propagare, imagistica bazată pe analizor, interferometria cu microgriduri, iluminarea marginilor (edge illumination) și imagistica cu contrast de fază bazată pe speckle. Tehnicile de interferometrie și iluminare a marginilor au primit o atenție deosebită datorită unui avantaj critic: aceste tehnici sunt compatibile cu spectre largi și surse extinse de raze X, inclusiv tuburi medicale cu raze X de mare putere [5, 6, 13, 14, 15, 16]. Aceste metode bazate pe refracție oferă abordări alternative pentru captarea și măsurarea informațiilor de fază ale razelor X, oferind capacități imagistice îmbunătățite pentru aplicații medicale și pot aduce îmbunătățiri reale și informații suplimentare în imagistica medicală de diagnosticare datorită sensibilității sale mult mai mari la variațiile densității țesuturilor moi decât imagistica cu raze X bazată pe absorbție. De-a lungul anilor, acest fapt a atras interesul multor cercetători [7, 16, 17, 18, 19].

Datorită versatilității oferite de tehnica interferometriei cu griduri, aceasta a fost intens investigată pentru aplicații medicale [5, 7, 19]. Recent, radiografia cu raze X de tip “dark-field” a fost evaluată cu succes la pacienți pentru diagnosticarea patologiilor pulmonare, cum ar fi emfizemul și BPOC, iar tomografia computerizată de tip “dark-field” (CT) a plămânului a început translatarea către implementarea în clinică [20, 21]. Cu toate acestea, există încă unele provocări semnificative pentru atingerea întregului potențial al PXI cu griduri și pentru implementarea clinică. Printre cele mai importante, menționăm sensibilitatea limitată la diferențialele mici ale densității țesuturilor datorită sensibilității unghiulare limitate, doza mare de radiații și timpul lung de scanare [22]. Toate aceste provocări sunt interconectate.

În această teză, este abordată problema mamografiei și este investigată și dezvoltată o posibilă metodă suplimentară pentru identificarea precoce a cancerului de sân cu sensibilitate mai mare și o doză mică, dar sunt explorate și alte aplicații potențiale ale imagisticii cu contrast de fază în medicină. Cancerul de sân este a doua cea mai frecventă cauză de deces în rândul femeilor cu vârsta sub 50 de ani, după cancerul pulmonar. Rămâne un factor substanțial care contribuie la mortalitate chiar și dincolo de această grupă de vârstă. Cheia reducerii mortalității este detectarea precoce a tumorilor mamare [23, 24]. Radiografia cu raze X a sânelor (mamografie), bazată pe absorbția razelor X cu energie scăzută în țesuturile moi, este investigația cea mai utilizată pentru screeningul pe scară largă a populației feminine împotriva cancerului de sân. Mamografia are ca scop detectarea maselor tumorale ale țesuturilor moi de dimensiuni submilimetrice și milimetrice, puțin mai dense decât țesutul normal, constituind un semn precoce al cancerului. Microcalcificările cu dimensiuni de câteva sute de micrometri sunt, de asemenea, considerate semne potențiale de malignitate [25].

Mamografia actuală, care se bazează pe absorbția razelor X, are două limitări semnificative. Prima este sensibilitatea și specificitatea insuficientă la cancerule în stadiu incipient din cauza diferențierii slabe între țesuturile tumorale și cele normale. Motivul este că diferența de absorbție a razelor X între țesutul moale normal și tumoral este minimă. Acest lucru duce la ratarea cancerelor în stadiu incipient și la o fracțiune substanțială de diagnostice fals pozitive. A doua limitare este doza relativ mare de radiații încasată de pacientă. Pentru a obține un contrast relevant pentru imaginile țesuturilor moi, energia medie tipică a razelor X utilizată în mamografie este sub 20 keV, unde sânul devine foarte absorbant. La această energie, peste 90% din radiația incidentă este absorbită de sân și doar restul de 10% este folosită pentru a produce mamografia. Acest lucru duce la o doză mare de radiații livrată la sân de până la 3-5 mGy într-o mamografie convențională [24, 26]. Prin urmare, mamografiile frecvente (mai mult de o dată la doi ani) pentru detectarea și monitorizarea cancerelor în stadiu incipient sau screeningul cancerului de sân nu sunt recomandată. Mai mult decât atât, datorită structurii sânilor și densității tisulare mari, la femeile tinere, sub 40 de ani, mamografia nu este indicată din cauza absorbției mari în țesutul mamar care duce la doze mari de radiații și incidență crescută a rezultatelor fals pozitive sau fals negative [26].

Chiar dacă metodele de imagistică cu griduri sau optică de raze X pot funcționa cu un tub convențional cu raze X, așa cum arată experimentele și studiile prezentate în această teză și literatura de specialitate, încă există loc pentru îmbunătățirea considerabilă a tehnicii și atingerea potențialului maxim al imagisticii cu contrast de fază pentru aplicații medicale. Sursele convenționale de raze X nu sunt ideale pentru mamografia interferometrică cu sensibilitate ultraînaltă din punct de vedere al timpului de expunere, sensibilității, rezoluției spațiale și vizibilității marginale. Aceste tipuri de surse emit radiații izotropice în toate direcțiile și nu generează suficienți fotoni pentru acest tip de imagistică realizat la distanțe mari, pentru implementare clinică. Sursa ideală pentru mamografia interferometrică ar trebui să aibă o fluență a fotonilor de ordinul a 10^{10} fotoni / mm^2 și să acopere suprafața sânului comprimat la o distanță de până la câțiva metri. În mod ideal, dimensiunea spotului sursei ar trebui să fie de ordinul a 1 μm (coerent spațial). Acest aspect va îmbunătăți remarcabil rezoluția spațială, va spori efectele de fază și, în cele din urmă, va elimina necesitatea gridului sursei. Sursele de raze X generate cu laseri de mare putere ar putea fi ideale pentru acest tip de aplicație medicală. Ele sunt semnificativ mai luminoase și mai concentrate decât tuburile convenționale cu raze X, emițând o cantitate substanțială de fotoni pe distanțe extinse într-un con îngust și în intervale de timp extrem de scurte.

Având în vedere toate aceste aspecte, combinația dintre sursele de raze X generate cu laseri de mare putere și interferometrele lungi de tip Talbot-Lau poate oferi un instrument nou sau alternativ pentru mamografia de înaltă sensibilitate și doze mici.

Această teză de doctorat este structurată după cum urmează:

Capitolele 1 și 2 oferă o imagine de ansamblu a fundamentelor teoretice care stau la baza tezei, cu un accent special pe justificarea considerațiilor teoretice în contextul utilizării tehnicii

imagistice cu contrast de fază pentru radiografia mamară. O scurtă descriere a metodelor actuale sensibile la fază și fundamentele teoretice pentru imagistica cu griduri folosind interferometria Talbot-Lau cu raze X este prezentată împreună cu un scurt rezumat al morfologiei și patologiei sânelui. Dezavantajele mamografiei convenționale sunt prezentate împreună cu limitările tehnicii și sunt evidențiate avantajele oferite de imagistica cu contrast de fază pentru radiografia mamară. Întreaga construcție a acestor capitole subliniază și evidențiază elementele fundamentale pentru înțelegerea importanței și necesității interferometrelor lungi cu contrast de franje ridicat și a unei noi surse de raze X generate cu laseri de mare putere, potrivită pentru aplicații medicale.

Capitolul 3 prezintă rezultatele experimentelor de imagistică cu contrast de fază efectuate la laboratorul de imagistică cu raze X din cadrul ELI-NP și la Departamentul de Fizică și Astronomie de la Universitatea Johns Hopkins din Baltimore, SUA. Sunt prezentate trei configurații principale: interferometru de sensibilitate ultraînaltă pentru radiografia mamară, interferometru de tip GAI pentru radiografia mamară și interferometru de înaltă sensibilitate pentru radiografia arterială. În prima parte a acestui capitol se face o descriere detaliată a construcției și optimizării interferometrului Talbot-Lau conceput explicit pentru imagistica sânelui. În plus, sunt explorate abordările potențiale pentru implementarea acestei tehnici în aplicațiile cardio-pulmonare. Sunt prezentate rezultatele obținute la o sensibilitate unghiulară record de $0,82 \mu\text{radiani}$ utilizând obiecte care imită structurile tumorale dintr-o fantomă mamografică acreditată, o tumoare de sân reală încorporată în parafină, o arteră umană scufundată în apă și o inimă de șobolan scufundată în apă.

Ultimul *capitol* propune integrarea interferometrelor lungi de sensibilitate foarte mare cu surse de raze X luminoase, intense, bine focalizate și coerente spațial generate cu ajutorul laserilor de mare putere. O astfel de combinație are potențialul de a aduce avantaje substanțiale în mai multe aspecte. Sunt prezentate avantajele și cerințele potențiale ale surselor de raze X generate cu laseri de mare putere pentru interferometria medicală, perspectivele și considerațiile practice pentru acest nou tip de imagistică bazată pe laser.

În concluzie, sunt rezumate rezultatele științifice și sunt discutate perspectivele viitoare.

Capitolul 1: Contextul teoretic

Acest capitol oferă o imagine a fundamentului teoretic care stă la baza acestei tezei, cu accent pe justificarea aspectelor teoretice ale fizicii din spatele radiografiei mamare, în contextul imagisticii cu contrast de fază. Începe prin descrierea surselor de raze X existente și a interacțiunii razelor X cu materia. Aceste descrieri și interpretări au fost deduse din lucrările lui Als-Nielsen și McMorro (Elemente ale fizicii moderne a razelor X, 2011), A.G. Michette, CJ Buckley (X-Ray Science and Technology, 1993) și Knoll Glen (Detectarea și măsurarea radiațiilor, 2010) [1] [2] [3]. Natura razelor X împreună cu proprietățile fizice ilustrate în acest capitol sugerează de ce metodele imagistice cu raze X cu contrast de fază au capacitatea de a depăși rezultatele tehnicilor convenționale bazate pe absorbție în evaluarea țesuturilor moi și potențialul de a deveni o metodă adițională pentru screeningul mamar și nu numai.

În plus, capitolul oferă o imagine de ansamblu a tehnicilor sensibile la schimbarea de fază a razelor X existente și introduce aspectele teoretice ale imagisticii cu raze X folosind interferometria Talbot-Lau. Capitolul se încheie oferind un rezumat al structurii și modificărilor patologice ale sânului, împreună cu metodele clinice de diagnostic, alternativele de tratament pentru afecțiunile sânilor dar și detalii referitoare la doza încasată de pacientă în cazul acestor investigații.

1.1. Istoria și prezentarea generală a surselor de raze X

După descoperirea de către Wilhelm Conrad Röntgen în 1895 a razelor X și utilizarea lor în imagistică, a fost dezvoltat un design pentru tuburi cu raze X și ulterior utilizat în spitale și laboratoare. Principiul de funcționare al tuburilor cu raze X se bazează pe accelerarea la tensiuni înalte, de obicei câteva zeci de kilovolți, a electronilor emiși de un catod către un anod cu număr atomic mare.

Progrese remarcabile în îmbunătățirea caracteristicilor razelor X au fost obținute prin dezvoltarea surselor de tip sincrotron. Aceste surse au folosit inițial radiații emise ca parazit de la acceleratoarele de particule (generația 1), iar ulterior, au fost construite în mod explicit facilități dedicate pentru experimente cu raze X (generația a 2-a). Sursele de tip sincrotron implică accelerarea electronilor la energii relativiste, urmată de circulația lor într-un inel de stocare. O traiectorie circulară este indusă pentru acești electroni prin utilizarea unor magneți. Pe măsură ce acești electroni sunt accelerați, ei emit un spectru larg de radiații într-un con îngust. Aceste surse au o brilianță semnificativ mai mare, superioară tuburilor cu raze X cu câteva ordine de mărime. Această îmbunătățire se realizează prin doi factori: un flux fonic crescut și un unghi solid substanțial redus din care este emisă radiația. Recent, sursele de tip sincrotron de generația a 3-a au crescut și mai mult brilianța prin implementarea unor fascicule de electroni mai mici, rezultând o dimensiune mai mică a spotului.

Sincrotronele sunt utilizate în principal în biologie, în special în proteomică și experimente de fizică fundamentală. Acestea se remarcă ca principalele surse non-bremsstrahlung de radiații X și au fost, de asemenea, aplicate în diverse cercetări imagistice medicale, inclusiv imagistica cu contrast de fază bazată pe propagare în mamografie. [27, 28, 29]

1.2. Bazele razelor X

Radiația cu raze X este un tip de radiație electromagnetică distinsă prin lungimi de undă cuprinse între 0,01 și 10 nm. Razele X pot fi clasificate ca "dure" sau "moi" pe baza energiei lor, cu pragul stabilit de obicei la 5-10 keV. În imagistica medicală, razele X cu energii mari sunt folosite pentru a asigura penetrarea. Când razele X interacționează cu țesutul, în special atomii din acesta, pot experimenta diferite tipuri de interacțiuni. Fotonul de raze X care intră poate fi împrăștiat sau absorbit fotoelectric. Împrăștierea poate fi un proces elastic, în care lungimea de undă a fotonului rămâne neschimbată, sau un proces inelastic, în care lungimea de undă este modificată. În timp ce multe studii se concentrează asupra proprietăților în conceptual de particule de raze X, este, de asemenea, esențial să se ia în considerare natura de undă a razelor X atunci când se analizează interacțiunea lor cu materia. În formalismul undelor, interacțiunea dintre razele X și materie poate fi descrisă prin indicele complex de refracție, care ia în considerare atât componentele reale (reprezentând refracția), cât și imaginare (reprezentând absorbția) ale materialului. Formalismul de undă oferă un cadru cuprinzător pentru înțelegerea și analizarea interacțiunilor razelor X cu materia [2]. Definiția indicelui complex de refracție este următoarea:

$$n = 1 - \delta + i\beta \quad (1.1)$$

Aici, δ corespunde schimbării de fază a undei, iar β corespunde indicelui de absorbție.

1.3. Tehnici de imagistică cu contrast de fază

În timp ce variațiile de intensitate cauzate de atenuare sunt detectate direct utilizând un detector, măsurarea schimbării de fază necesită o abordare indirectă. Diferite metode au fost dezvoltate și pot fi folosite pentru a converti schimbările de fază ale unde de raze X incidente în schimbări măsurabile de intensitate. Recenzii detaliate pe această temă pot fi găsite în referințele [30, 31, 32, 33, 34]. În această secțiune este oferită o prezentare generală a principalelor lor caracteristici, concentrându-se pe evaluarea sensibilității lor în contextul implementării lor în utilizări clinice practice cu surse de raze X generate cu laseri de mare putere. După cum s-a menționat în introducere, există două principale abordări: interferometria autentică cu două fascicule, sensibilă la schimbarea absolută de fază a grosimii materialului, indiferent de gradientul de densitate, și metodele bazate pe refracție pentru măsurarea schimbării fazei diferențiale ai gradientilor indicelui de refracție.

Interferometria cu două fascicule, cunoscută și sub numele de interferometrie cu cristale, este cea mai veche și mai sensibilă tehnică de imagistică bazată pe fază pionierată de Bonse și Hart în 1965. Interferometria bazată pe cristale pentru imagistica cu contrast de fază implică de obicei utilizarea a patru divizoare de fascicul de siliciu aranjate într-o configurație Laue. A [35] ceste divizoare generează două fascicule individuale. Celelalte trei divizoare de fascicule sunt necesare pentru realizarea recombinării și interferenței între cele două fascicule. După recombinarea celor două fascicule, se formează un model microscopic de franje prin interferență. Din acest model de franje, se calculează schimbarea absolută de fază introdusă de obiect [36].

Imagistică bazată pe propagare (PBI) este abordarea cea mai puțin complexă pentru imagistica cu contrast de fază și nu necesită optică suplimentară de raze X [37, 38]. Această tehnică se bazează pe refracția puternică care are loc la marginile probei, unde unghiurile de refracție au zeci de microradiani. Refracția este proporțională cu gradientul densității electronice, făcând marginile probei regiunea cu cea mai mare refracție. În PBI, obiectul analizat trebuie să fie iluminat cu o sursă mică de raze X, de obicei de ordinul micronilor, iar distanța după ce razele X trec prin obiect (distanța dintre probă și detector) ar trebui să fie de ordinul metrilor. Această distanță de propagare permite razelor X refractate la marginile obiectului să interfereze, rezultând modulații de intensitate la marginile probei [39]. PBI funcționează bine cu surse spectrale largi de raze X, cum ar fi tuburile convenționale, datorită variației relativ mici a coeficientului de refracție a razelor X cu energia. PBI este adesea preferată în aplicații practice datorită simplității sale, ușurinței de implementare și lățimii de bandă spectrale largi. Acesta a fost utilizată cu succes și cu surse de raze X generate cu laseri. [40]

Interferometria cu griduri (GBI) este ilustrativă pentru metodele familiei de deflectometrie și este considerată una dintre cele mai potrivite abordări pentru implementarea clinică în imagistica cu contrast de fază. O descriere detaliată și cuprinzătoare a acestei tehnici poate fi găsită în capitolul 2.

1.4. Anatomia și patologia sânelor

În rândul femeilor, cancerul mamar este cea mai agresivă formă de cancer și se situează ca a doua cea mai frecventă cauză a deceselor provocate de cancer, după cancerul pulmonar. În 2020, malignitatea sânelor a fost diagnosticată la 2,3 milioane de femei din întreaga lume și au fost raportate 685.000 de decese cauzate de boală. Aceste statistici subliniază impactul substanțial la nivel mondial al acestei afecțiuni. Din 2021, cancerul de sân a devenit cel mai frecvent diagnosticat cancer, depășind cancerul pulmonar. În România, cancerul de sân are cea mai mare incidență dintre neoplazmele care afectează femeile, iar ratele mortalității sunt peste media UE. Dacă tendințele actuale rămân neschimbate, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) prezice că până în 2040, peste 3 milioane de cazuri noi și 1 milion de decese vor fi cauzate de creșterea și îmbătrânirea populației [23]. Aceste statistici evidențiază necesitatea urgentă a eforturilor continue de cercetare, a progreselor în tehnicile de detectare precoce și a îmbunătățirii modalităților de tratament pentru femeile afectate de cancerul de sân.

Capitolul 2: Interferometrie cu griduri cu sensibilitate mare

Acest capitol oferă o prezentare generală a interferometriei cu griduri și a avantajelor aduse de această tehnică. Începe prin introducerea principiului operațional și a principalelor caracteristici care determină potențialul și beneficiile metodei. Capitolul continuă apoi cu o discuție mai detaliată a fenomenelor fizice implicate, cum ar fi efectul Talbot, nevoia de sensibilitate ultraridică și diferite tipuri de interferometre cu griduri. Principalul scop al acestui capitol este de a sublinia elementele de bază necesare pentru înțelegerea necesității interferometrelor lungi, a sensibilității mari și a contrastului franjelor. În final, capitolul se concentrează asupra metodelor analitice utilizate pentru a prelua informațiile privind variația de fază din datele achiziționate.

2.1. Principiul de funcționare - interferometrul Talbot-Lau

Interferometria cu griduri se bazează pe interferometrul Talbot-Lau, care utilizează trei griduri cu perioade de dimensiuni micrometrice: două griduri de absorbție (G_0 și G_2) și un grid de fază (G_1). Aceste griduri sunt poziționate la intervale de aproximativ 1 metru pentru a crea un colimator unghiular cu suprafață mare. Acest colimator convertește deplasarea unghiulară a razelor X cauzată de refracție în modulații de intensitate pe un detector convențional. Principiul fundamental din spatele acestei metode este efectul Talbot, care implică formarea unui model de interferență cu aceeași perioadă ca și gridul de transmisie (fază) (G_1) la intervale specifice de-a lungul fasciculului, cunoscute sub numele de distanțe Talbot. Modelul de interferență devine distorsionat sau deplasat atunci când un obiect este introdus în fascicul. Modificările apărute în modelul de interferență sunt apoi convertite în modificări ale intensității prin utilizarea unui grid de absorbție (G_2) cu o perioadă corespunzătoare celei a modelului Talbot. În plus, pentru ca această metodă să funcționeze cu un spot extins al sursei de raze X, un grid de absorbție (G_0) este plasat lângă sursă pentru a-l împărți în emițători coerenti spațiali mai mici [16, 17, 18].

2.1.1. Efectul Talbot

Principiul operațional al interferometriei cu griduri se bazează pe un fenomen cunoscut sub numele de efectul Talbot. Talbot a observat pentru prima dată acest efect în 1836 folosind lumina vizibilă, iar mai târziu, în 1881, Lordul Rayleigh a oferit o explicație analitică pentru el. Efectul Talbot descrie formarea "imaginilor de sine" ale obiectelor periodice atunci când sunt iluminate de radiații coerente. Talbot a observat că atunci când un obiect periodic cu proprietăți de absorbție este expus la radiații coerente spațial, se formează o "imagine de sine" la distanțe specifice. Acest fenomen apare datorită difracției Fresnel și duce la reapariția unui front de undă periodic la o anumită distanță denumită distanța Talbot (dT) [41, 42].

2.1.2 Componentele interferometrului Talbot-Lau

Gridul de fază. Primul grid, etichetat ca G1 cu o perioadă p_1 , împarte fasciculul de raze X în ordinele sale primare de difracție, după care interferează și produce un model periodic de interferență cu o formă dreptunghiulară. Când este prezent un obiect de refracție, acest model suferă o deplasare laterală a franjelor de interferență. Prin analiza acestei distorsiuni, se pot obține detalii valoroase despre caracteristicile optice ale obiectului analizat.

Gridul analizor. Al doilea grid, etichetat ca G2 cu o perioadă p_2 , este proiectat ca un grid pur absorbant care corespunde perioadei modelului de interferență creat. Perioada franjelor din modelul obținut este atât de mică încât adesea nu poate fi rezolvată direct de majoritatea detectoarelor de înaltă rezoluție, având în vedere limitările câmpului vizual și dimensiunea pixelilor. Pentru a depăși această limitare, se utilizează un grid analizor G2 pentru a converti poziția locală a franjelor în modulație de intensitate.

Gridul sursă. Cel de-al treilea grid, și cel care conferă versatilitatea tehnicii și permite utilizarea acestui tip de interferometru cu un tub convențional cu raze X, este gridul sursă. Pentru a obține efecte de interferență și a genera franje cu contrast semnificativ, trebuie îndeplinite condiții specifice privind coerența transversală a frontului de undă. Sursele reale de raze X nu sunt surse punctiforme perfecte și au o dimensiune laterală limitată, ceea ce duce la un fenomen cunoscut sub numele de coerență spațială parțială sau transversală.

2.1.3. Caracteristici cheie ale interferometrului Talbot-Lau

Prima caracteristică esențială a interferometrului Talbot-Lau este *sensibilitate unghiulară* S , care determină practic domeniul dinamic de energie al interferometrului. În această teză, este definit ca raportul dintre perioada p_2 a gridului G2 și distanța (D) dintre gridurile G1 și G2. În

esență, sensibilitatea unghiulară determină cât de mici sunt unghiurile de refracție care pot fi detectate. Cea mai mare sensibilitate unghiulară este obținută în configurații simetrice unde distanțele dintre griduri sunt și perioadele tuturor celor trei griduri (G_0 , G_1 și G_2) sunt aceleași $p_0=p_1=p_2$. Pentru a optimiza sensibilitatea unghiulară efectivă, obiectul trebuie poziționat cât mai aproape posibil de gridul de fază. Magnificarea obiectului (M) este aproximativ $M \sim 2$ în configurații simetrice [16, 19].

Al doilea parametru cheie al unui interferometru Talbot-Lau este *vizibilitatea franjelor* sau contrastul franjelor, V . Vizibilitatea micromodelului cuantifică schimbarea intensității care rezultă dintr-o schimbare a modelului și este determinată de diferența normalizată dintre intensitatea maximă și minimă a modelului. Vizibilitatea este definită ca:

$$V = \frac{I_{max} - I_{min}}{I_{max} + I_{min}}, \quad (2.2)$$

I_{max} reprezintă intensitatea maximă, iar I_{min} reprezintă profilul intensității minime pentru modelul franjurilor Talbot. [17]

2.2. Analiza datelor pentru obținerea imaginilor de absorbție, refracție și împrăștiere

În plus față de beneficiile descrise anterior, un alt avantaj semnificativ al imagisticii cu contrast de fază este capacitatea de a separa contribuțiile de absorbție, refracție și împrăștiere, rezultând achiziționarea a trei imagini diferite. Prima imagine este imaginea convențională de absorbție, care conține atenuarea razelor X în interiorul obiectului. A doua imagine este imaginea de refracție sau fază, care evidențiază variațiile de densitate diferențială sau gradientii. A treia imagine este imaginea de împrăștiere, ilustrând variațiile de densitate la scara micrometrică. Imaginea de refracție îmbunătățește semnificativ marginile obiectului, fiind valoroasă pentru evidențierea limitelor tumorii sau leziunii, printre alte aplicații. O imagine suplimentară poate fi obținută prin integrarea numerică a imaginii de refracție, oferind o sensibilitate ridicată în detectarea diferențelor minore de densitate în volumul obiectului [18, 19, 43, 44]. Aceste imagini pot fi obținute prin procedura de phase stepping sau franje Moiré. Următoarea secțiune descrie pe scurt toate metodele de analiză utilizate în această teză: phase stepping, franje Moiré și refracție îmbunătățită.

Phase stepping. Abordarea predominantă pentru caracterizarea modelului de interferență într-un interferometru cu griduri este metoda phase stepping, care implică deplasarea laterală a unuia dintre griduri. Mișcarea se efectuează în pași de o fracțiune din perioada de grid, perpendicular pe direcția fasciculului. Acest proces se realizează pe parcursul a cel puțin unei perioade complete de model de interferență, asigurând un minim de trei pași pe perioadă. În fiecare

poziție, se obține o imagine. Scanarea gridului variază transmisia interferometrului în funcție de unghiul de deviere, producând în fiecare pixel al detectorului o curbă a intensității modulate aproape sinusoidală. Este important de reținut că perioada modelului de interferență este semnificativ mai mică decât dimensiunea pixelilor detectorilor. Această metodă oferă mai multe avantaje față de metoda de analiză a franjelor Moiré [45, 44]. În primul rând, permite obținerea informațiilor de fază diferențială independent în fiecare pixel. În al doilea rând, analiza în sine este simplă, rapidă și fiabilă, oferind un mijloc eficient de interpretare.

Franje Moiré. O altă posibilitate este analiza directă a imaginilor franjelor Moiré. Unul dintre principalele sale avantaje este capacitatea de a extrage toate informațiile necesare dintr-o singură imagine, permițând experimente de tip "single-shot", utile cu surse XFEL sau surse de raze X generate cu laseri. Un alt avantaj este eliminarea nevoii utilizării actuatorilor de înaltă performanță cu rezoluție nanometrică, necesare de obicei pentru tehnica de phase stepping. De asemenea, cele trei imagini asociate pot fi extrase, dar rezoluția spațială într-o direcție este limitată la aproximativ perioada franjelor Moiré [46]. Cu toate acestea, există anumite dezavantaje asociate cu analiza franjelor Moiré. Aceasta implică tehnici de analiză mai complexe, oferă o rezoluție spațială mai mică determinată de densitatea franjelor Moiré și poate prezenta efecte de tip "unwrapping" [47].

Refraction enhanced. În plus, este posibilă captarea efectelor de refracție într-o singură expunere, menținând rezoluția spațială completă a sistemului de imagistică. Această abordare este cunoscută sub numele de imagistică "refraction enhanced" (RE). În configurația RE, gridurile sunt poziționate la mijlocul segmentului cvasiliniar al curbei de phase stepping. Această poziționare permite abaterilor unghiulare cauzate de refracție să fie vizibile direct în interferograma brută. În special, cu un interferometru extrem de sensibil, ca cele propuse în această teză, această tehnică deschide potențialul de reducere semnificativă a dozei necesare și a timpului de expunere în imagistica cu contrast de fază [16].

Capitolul 3. Rezultate experimentale

Chiar dacă interferometria cu griduri a fost supusă unor cercetări ample datorită potențialului său masiv în aplicațiile din domeniul medical și este aproape de implementarea clinică, există încă loc de îmbunătățire pentru a ajunge la maximumul acestei tehnici. Acest capitol prezintă rezultatele experimentale de imagistica cu contrast de fază obținute în laboratorul XIL de la ELI-NP și Universitatea Johns Hopkins, Departamentul de Fizică și Astronomie din Baltimore, SUA.

3.1. Demonstrarea experimentală a interferometrului Talbot-Lau cu sensibilitate ultraînaltă pentru mamografia interferometrică la doze mici

În acest subcapitol, abordăm două dintre principalele provocări privind implementarea clinică a acestei tehnici - sensibilitatea unghiulară limitată și doza mare de radiații - în special în contextul mamografie interferometrice. Se propune utilizarea interferometrelor Talbot-Lau cu sensibilitate unghiulară ultraînaltă cu griduri având perioade de ordinul micrometrilor și lungimi de câțiva metri. În plus, pentru a facilita implementarea practică și pentru a atinge întregul potențial al mamografiei interferometrice cu sensibilitate ultraînaltă, sugerăm înlocuirea tuburilor convenționale cu raze X cu surse de raze X generate de laseri de înaltă putere care pot furniza un număr adecvat de fotoni pe distanțe lungi în timp de expunere acceptabili pentru mamografie (până la câteva secunde).

3.1.1. Materiale și metode

Configurația experimentală cuprinde trei componente principale: un interferometru cu sensibilitate ultraînaltă, un tub convențional cu raze X de mare putere și un detector construit intern. Interferometrul a fost construit pe o masă optică lungă de 6 metri, iar întregul laborator

este situat pe platforma zonei experimentale izolate de vibrații de la ELI-NP. Figurile 3.1 a) și 3.1 b) prezintă o ilustrare grafică a configurației experimentale și o imagine a interferometrului construit la Laboratorul de imagistică cu raze X (XIL) al ELI-NP.

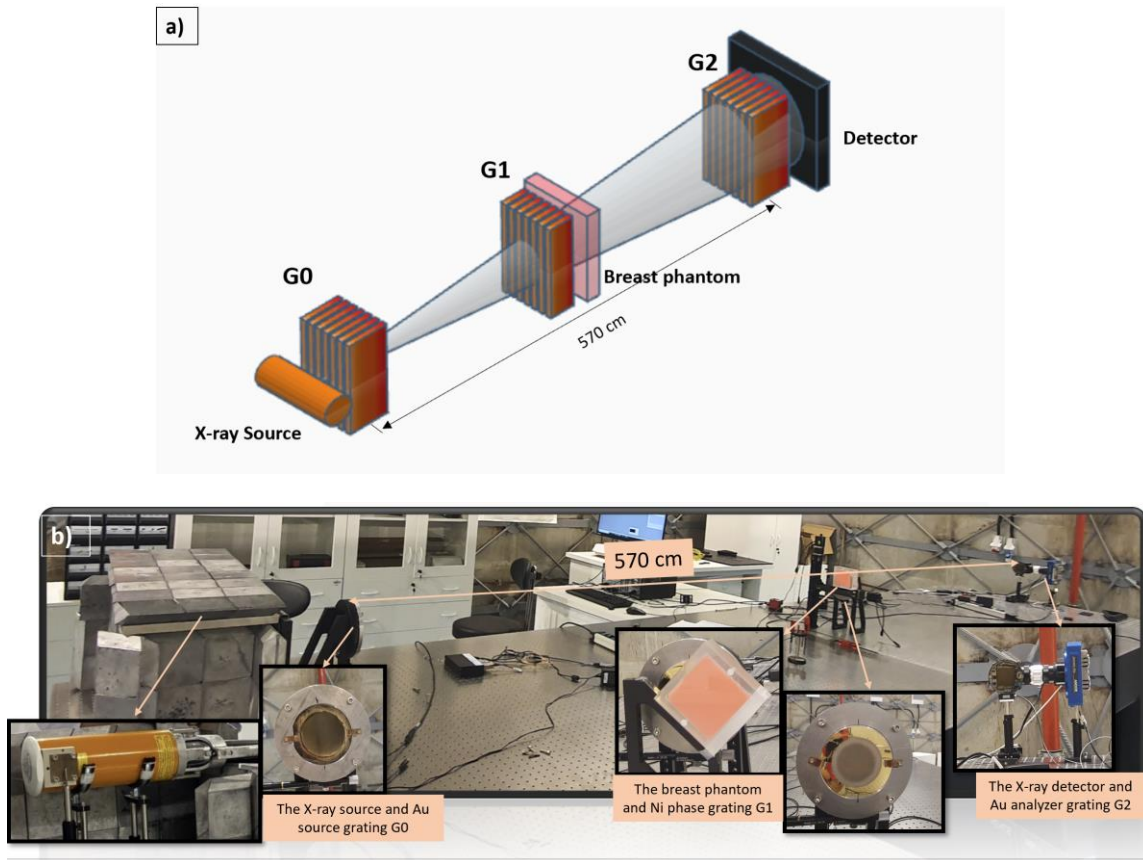


Figura 3. 1. Interferometru lung Talbot-Lau cu sensibilitate ultraînaltă pentru radiografia mamară interferometrică. a)Reprezentare schematică. b) Fotografie a configurației din laborator laborator pentru studiul radiografiei mamare interferometrice, împreună cu vederi de aproape ale componentelor principale.

Caracterizarea interferometrului. După cum se explică în detaliu în capitolul 2, interferometrele Talbot-Lau au doi parametri cheie principali: sensibilitatea unghiulară și vizibilitatea sau contrastul franjelor. Este necesară o analiză detaliată a celor doi parametri pentru a caracteriza și optimiza pe deplin acest tip de configurație.

Sensibilitate unghiulară. Caracteristica principală a configurației Talbot-Lau este sensibilitatea unghiulară, definită ca perioada interferometrului împărțită la distanța dintre griduri. Această sensibilitate are o funcție esențială în determinarea gamei dinamice a instrumentului. Au fost efectuate teste folosind interferometre variind de la aproximativ 4 la 6 metri. În contextul acestui experiment privind mamografia pe o fantomă mamografică, a fost utilizat un interferometru lung de 5,7 metri, rezultând o sensibilitate unghiulară nominală remarcabilă de 0,87 μ radiani. Pentru a valida experimental această sensibilitate, a fost măsurată deplasarea franjelor Moiré

generată de o prismă de rășină acrilică poziționată la 45° în calea fasciculului și proiectată să devieze razele X cu aproximativ 1 μ rad la ~ 30 keV.

Vizibilitate. În interferometrul construit pentru acest experiment, curba de vizibilitate se divide în funcție de energie și prezintă numeroase vârfuri (aproximativ 100), formând o distribuție cvasi-continuu pe spectrul de raze X emis. În acest caz, calculul include înălțimea finită a barelor G1 și G2. Vizibilitatea medie spectrală obținută din calcul este relativ ridicată, aproximativ 15-16%. În plus, datorită prezenței mai multor vârfuri de înaltă frecvență în curba de vizibilitate, contrastul mediu marginal al interferometrului cu un spectru larg de raze X nu mai variază cu distanța Talbot, ci rămâne constant.

Calcularea dozei.

Deoarece metoda propusă în această teză nu este implementată la nivel clinic și nu există o metodologie de aproximare a dozei glandulare medii, a fost elaborat un protocol special pentru calculul dozei. Similar protocoalelor de calcul al dozei din mamografia convențională, metodologia propusă pentru experimentele prezentate în această teză include o măsurare cu o cameră de ionizare a KERMA în aer și simulări și calcul cu FLUKA pentru a determina factorul de conversie necesar [48].

Măsurătorile au fost efectuate de-a lungul axei fasciculului de raze X, poziționat la o lungime de 285 cm de punctul focal al tubului cu raze X. Un colimator cu diametrul de 2 mm a fost utilizat pentru a restricționa radiația cu raze X la sursă. Măsurătorile au fost efectuate folosind un sistem de dozimetrie standard secundar UNIDOS și o cameră paralelă cu plan TN23342 fabricată de PTW. În plus, pentru a calcula doza glandulară medie depusă în glanda mamară, KERMA aerului incident măsurată a fost înmulțit cu un factor de conversie obținut din simulările și calculele Monte Carlo utilizând codul FLUKA [49, 49, 50]. Factorul de conversie a fost determinat luând în considerare geometria reală a configurației noastre interferometrice, spectrul de raze X, filtrarea și utilizarea unei fantome mamare numerice standard cu o grosime totală de 5 cm. Calculele au utilizat compoziții tisulare recomandate de ICRU (raportul 44, 1989). Factorul de conversie pentru configurația noastră specifică a fost de 0,464 la 40 kVp.

3.1.2. Rezultate și discuții

3.1.2.1. Rezultatele cu tehnica de phase stepping și interferometrul de sensibilitate mare pentru mamografie interferometrică

Rezultatele obținute printr-o procedură de phase stepping în 16 pași a câte $0,3 \mu\text{m}$ și timp de expunere de 32 de secunde pentru fiecare pas, utilizând un spot al sursei de $400 \mu\text{m}$ sunt prezentate în Figura 3.2, Figura 3.3 și Figura 3.4 și confirmă sensibilitatea excepțională a configurației interferometrice propuse pentru mamografia interferometrică. Au fost analizate o

serie de fibre, calcificări și mase tumorale din fantoma mamografică Gammex 156. În scopul comparării acestor rezultate cu mamografia convențională și pentru a evidenția potențialul considerabil al acestei tehnici, au fost obținute imagini de absorbție ale aceluiași obiecte folosind o configurație tipică de mamografie. Această configurație a implicat o distanță sursă-detector de 65 cm, o magnificare de aproximativ $M \sim 1$ și un tub de raze X cu anod din tungsten care funcționează la 28 kVp cu filtrare Rh de 50 μm . Expunerea a fost de 100 mAs, iar achiziția imaginii a fost efectuată folosind același detector CsI cuplat cu lentilă, rezultând o doză glandulară estimată la ~ 1 mGy. Doza estimată se obține prin scalarea expunerii de 100 mAs utilizată în acest experiment la doza de 160 mAs utilizată în referința [51]. Este important de menționat că imaginile obținute cu această configurație, denumită "mamografie de absorbție" în figurile următoare, nu au fost obținute utilizând un sistem de mamografie de examinare clinică, ci unul construit în laborator.

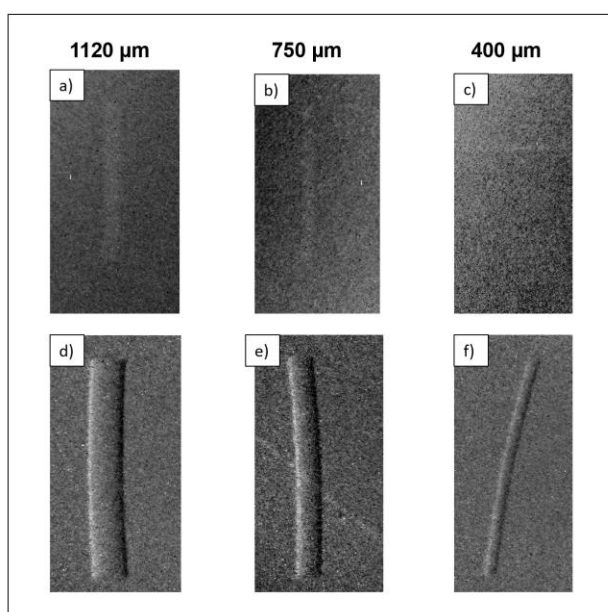


Figura 3.2. Imagini mamografie absorbție (a, b, c) la o doză estimată de 1 mGy și imagini de fază ale mamografiei interferometrice (d, e, f) ale fibrelor din fantoma GAMMEX 156, obținute la o doză de 2,73 mGy. Dimensiunea obiectului este indicată deasupra fiecărei imagini. Scara de intensitate în imaginile convenționale este de 90-105% din valoarea medie a numărului, iar scala în imaginile de fază este de la -1 la +1 microradian.

Vizibilitatea obiectelor este îmbunătățită semnificativ în imaginile de refracție și "dark-field" comparabil cu cele din mamografia de absorbție. În mod remarcabil, chiar și cea mai mică fibră cu un diametru de 400 μm și cele mai mici pete care simulează calcificări cu un diametru de 160 μm sunt detectate (figura 3.3), în ciuda rezoluției spațiale a configurației noastre $M \sim 2$ cu un punct sursă de 400 μm fiind de aproximativ 250 μm . Acest lucru sugerează că tehnica PXI de sensibilitate mare poate detecta anomaliile țesutului mamar, chiar și atunci când se utilizează un tub cu raze X spot mare și o mărime mai mare.

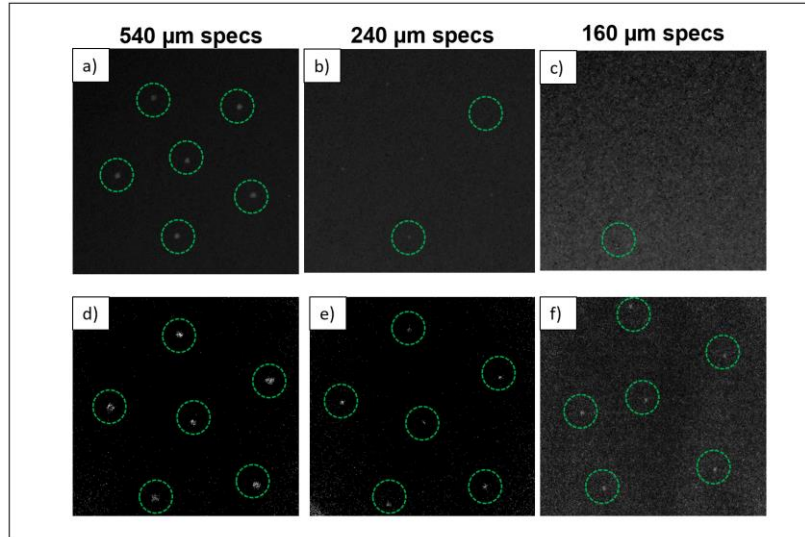


Figura 3. 2. Imagini mamografie de absorbție (a-,c) și imagini interferometrice de tip "dark-field" (d-,f) ale specificațiilor care simulează calcificările. Dimensiunea obiectului este indicată deasupra fiecărei imagini. Scala de intensitate în imaginile mamografice de absorbție este de 90-105% din valoarea medie a numărului. Scala din imaginile "dark-field" este între 35-42% din contrast (calculat ca raport între valoarea medie a curbei de phase stepping în prezența obiectului și vizibilitatea unei scanări de referință).

Mai mult, toate masele tumorale din fantomă au fost ușor de distins în imaginile de tip "dark-field" obținute folosind configurația de sensibilitate ultraînaltă. În schimb, numai masele cu o grosime mai mare de 750 μm au putut fi detectate în configurația mamografică de absorbție (figura 3.4). Cu toate acestea, este esențial să subliniem faptul că semnalul "dark-field" de la masele tumorale este probabil crescut datorită prezenței materialului de împrăștiere a razelor X, care nu poate apărea neapărat în țesutul mamar real.

Rezultatele prezentate în această lucrare reprezintă o îmbunătățire semnificativă nu numai în comparație cu mamografia convențională, ci și în comparație cu rezultatele mamografiei interferometrice raportate anterior. De exemplu, se poate face o comparație directă între figurile 3.2, 3.3 și 3.4 și figurile 2f, 2g și 2h din referința [51]. Rezultatele din referința [51] au fost obținute utilizând un interferometru asimetric de 1,5 m lungime, care funcționează la 40 kVp, cu o doză de 2,07 mGy și aceeași fantomă Gammex 156. Comparația demonstrează o vizibilitate substanțial crescută pentru fibrele mari și capacitatea de a detecta cele mai mici fibre și calcificări în cazul nostru, care nu au fost detectate în referința [51].

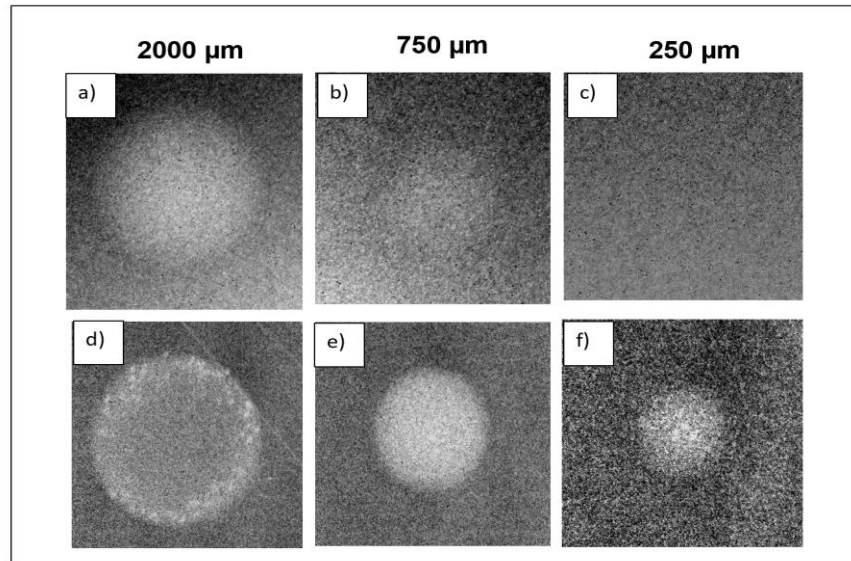


Figura 3. 3. Imagini mamografie de absorbție (a-c) la 1 mGy și imagini interferometrice de tip "dark-field" (d-f) ale maselor tumorale obținute la o doză de 2,73 mGy. Scala de intensitate în imaginile mamografice de absorbție este de 90-105% din valoarea medie a numărului, iar scala în imaginile dark-field este de 25-30% din contrastul curbei de phase stepping. Grosimea maselor tumorale este notată deasupra imaginilor.

În cele din urmă, unul dintre obiectivele mamografiei interferometrice propuse este de a minimiza doza de radiații. În timp ce rezultatele au demonstrat o sensibilitate și o vizibilitate îmbunătățite, acestea au fost obținute la o doză relativ mare de radiații de 2,73 mGy. Pentru a oferi o evaluare inițială a mamografiei interferometrice cu sensibilitate ultraînaltă la o doză redusă, au fost efectuate experimente prin scăderea treptată a numărului de pași și a timpului de expunere pentru fiecare pas.

Figura 3.5 prezintă rezultatele obținute pentru o fibră de 750 μm din fantoma mamografică, demonstrând capacitatea interferometriei de sensibilitate mare chiar și la o doză mică de 0,32 mGy. În schimb, fibra este complet imperceptibilă în imaginile de absorbție obținute din același set de date prin tehnica de phase stepping.

În plus, în figura 3.5, este furnizată o estimare a CNR (raportul contrast-zgomot) în imaginile de refracție a fibrei utilizând o metodă similară cu cea descrisă de Eggl et al. în Scientific Reports [52]. CNR se calculează ca diferența dintre valoarea medie a imaginii într-o zonă de semnal S și valoarea medie a imaginii într-o zonă de fundal B, împărțită la abaterea standard a valorilor din zona de fundal B. În Figura 3.5, lățimea zonei de semnal S a fost selectată pentru a se extinde de la marginea fibrei până la mijlocul fibrei, iar înălțimea a fost aleasă să fie de câteva ori mai mare. CNR în imaginile cu contrast de fază variază de la un remarcabil 5,5 la cea mai mare doză la 1,8 la cea mai mică doză.

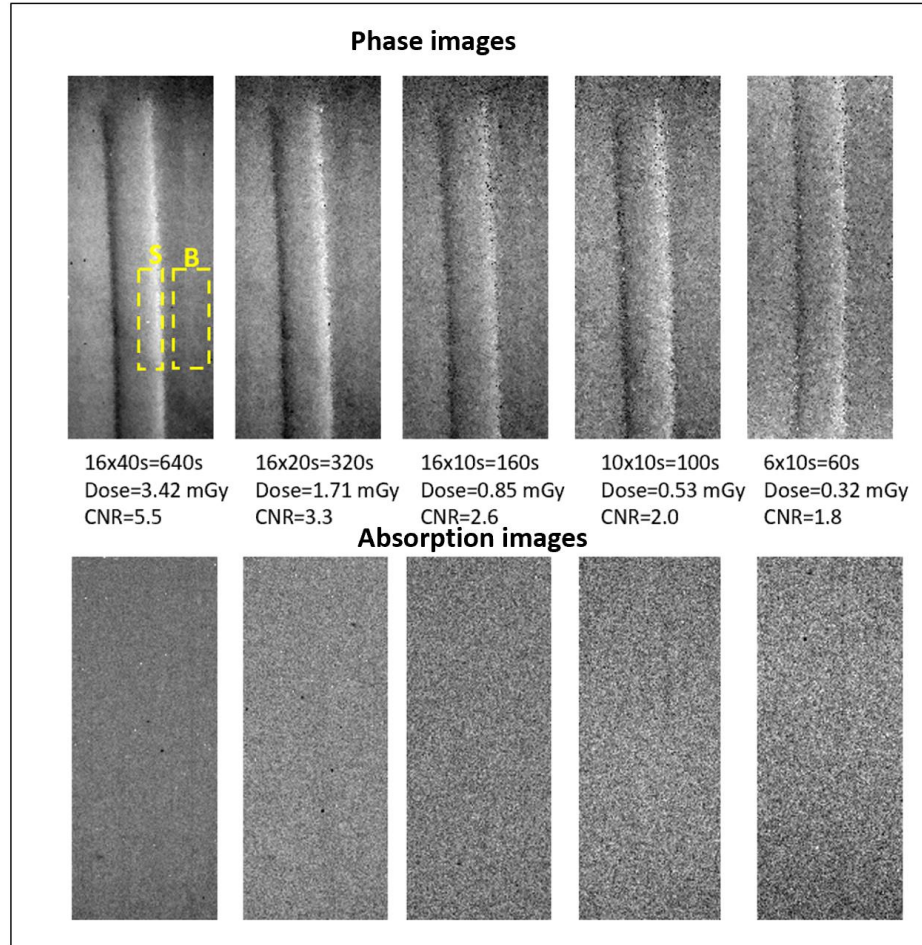


Figura 3. 4. Imagini de fază din mamografia interferometrică și imaginile corespunzătoare de absorbție de 750 μm fibră în fantoma GAMMEX 156, obținută în doze reduse prin efectuarea procedurii de phase stepping și a analizei Fourier progresiv , cu mai puțini pași și timpi de expunere mai scurți. Numărul de pași, timpul de expunere, doza și raportul contrast-zgomot (CNR) sunt afișate sub fiecare imagine. Scala de intensitate din imaginile de absorbție este de 90-105% din valoarea medie a numărului, iar scala din imaginile de fază este de la -1 la +1 microradian.

3.1.2.2. Rezultatele cu tehnica franjelor Moiré și interferometrul de sensibilitate mare pentru mamografie interferometrică

În figura 3.6, sunt prezentate rezultatele obținute cu tehnica franjelor Moiré cu o singură expunere pentru fibre de 1156 μm , 1112 μm și 750 μm . Timpul de achiziție pentru fiecare imagine a fost de 360 secunde, iar doza glandulară medie a fost de ~1,92 mGy. Frecvența franjelor a fost menținută ridicată pentru o mai bună identificare vizuală. Chiar și așa, în cazul fibrelor mai mici de 1112 μm și 750 μm , marginile fibrelor încep să se estompeze, iar identificarea este dificil de făcut. În cazul țesutului propriu-zis, aceasta metoda va fi greu de implementat deoarece structura țesutului este complexă, iar mici perturbații ale franjelor corespunzătoare unor anomalii minore sunt dificil de identificat.

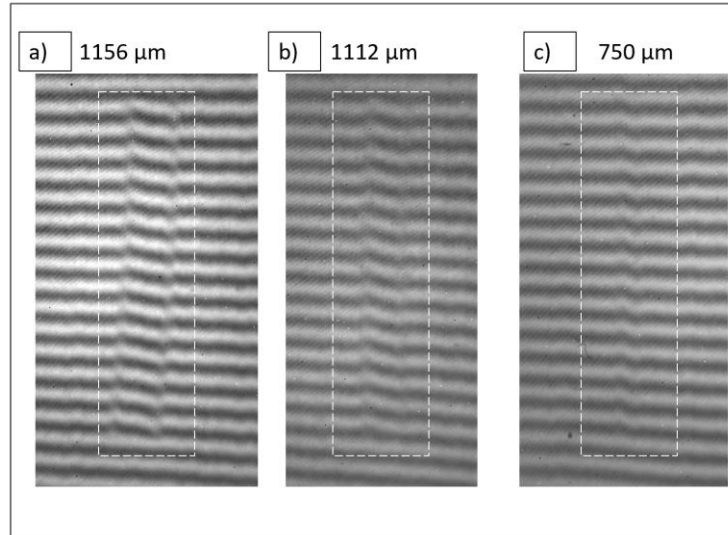


Figura 3. 5 Imagini mamografie interferometrică Moiré cu o singură expunere a fibrelor din fantoma GAMMEX 156, obținute la o doză de 1,92 mGy. Dimensiunea obiectului este indicată deasupra fiecărei imagini.

3.1.2.3. Rezultatele cu tehnica "refraction enhanced" și interferometrul de sensibilitate mare pentru mamografie interferometrică

Rezultatele obținute cu tehnica "refraction enhanced" sunt ilustrate în Figura 3.7, unde interferometrul a fost pus în poziția RE, poziția cea mai sensibilă la schimbările de fază [16, 53]. Timpul de achiziție pentru fiecare imagine a fost de 360 de secunde, iar doza a fost de 2,73 mGy.

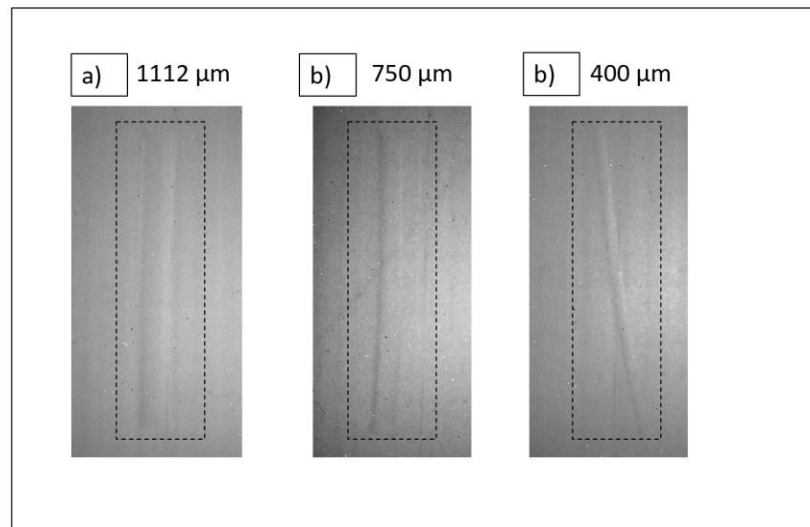


Figura 3.7. Imagini cu o singură expunere obținute prin tehnica "refraction enhanced" și configurația de mamografie interferometrică la o incidență normală a fibrelor din fantoma GAMMEX 156. Imaginile au fost obținute în poziția RE pe curba de phase stepping (imaginea 2.7 – Cap. 2) la o doză de 2,73 mGy.

Ca și în cazul imaginilor de mamografie interferometrică Moiré, fibra mai mare de 1120 μm poate fi ușor identificată, dar cele mai mici de 750 μm și 400 μm încep să se estompeze. Pentru o vizualizare mai bună în cazul acestei metode, este necesar un contrast mai mare.

3.1.2.4. Rezultatele cu interferometru de sensibilitate mare pe o probă de tumoră mamară

După optimizarea sistemului folosind o fantomă mamografică acreditată, s-au efectuat teste pe probe reale de tumori mamare încorporate în parafină. Probele de cancer sunt de la Histoteca IOB, iar rezultatele obținute pe carcinom mamar de gradul 1 (bine diferențiată), sunt prezentate în figura 3.8. Imaginile au fost obținute la 40 kVp și 10 mA cu un punct focal de 400 μm , efectuând o procedură de phase stepping de 16 pași de 0,3 μm pe două perioade. Imaginile histopatologice pentru aceeași probă la mărimi diferite sunt prezentate pentru a compara și valida rezultatele.

Chiar dacă aceste probe nu sunt cu adevărat reprezentative pentru țesutul mamar viu, fiind uscate și încorporate în parafină, fiind diferite de structura naturală a unei tumori reale din interiorul sânului, rezultate interesante au fost obținute pe canalul de contrast darkfield. După cum se poate observa în figura 3.20 a), în imaginea de absorbție, tumora este complet invizibilă; Doar dungile suportului din plastic al parafinei sunt vizibile. În imaginea darkfield, toată regiunea tumorală este vizibilă și accesibilă pentru identificare, cu unele ramificații în interiorul țesutului adipos. În imaginea de fază, din cauza deshidratării țesutului și a neregulilor de pe suprafața parafinei, semnalul de interes este aproape șters, dar totuși, există unele semne de posibilă identificare a tumorii.

Imaginile histopatologice microscopice confirmă rezultatele obținute cu tehnica imagistică cu contrast de fază chiar și pentru acest tip de probă și indică faptul că pentru probele de țesut proaspăt, rezultatele ar putea fi mai precise, cu mai multe informații disponibile pentru extragere. Dacă efectul de împrăștiere a țesutului canceros va fi confirmat în țesuturile vii, imagistica de tip "dark-field" ar putea aduce un progres semnificativ în imagistica medicală.

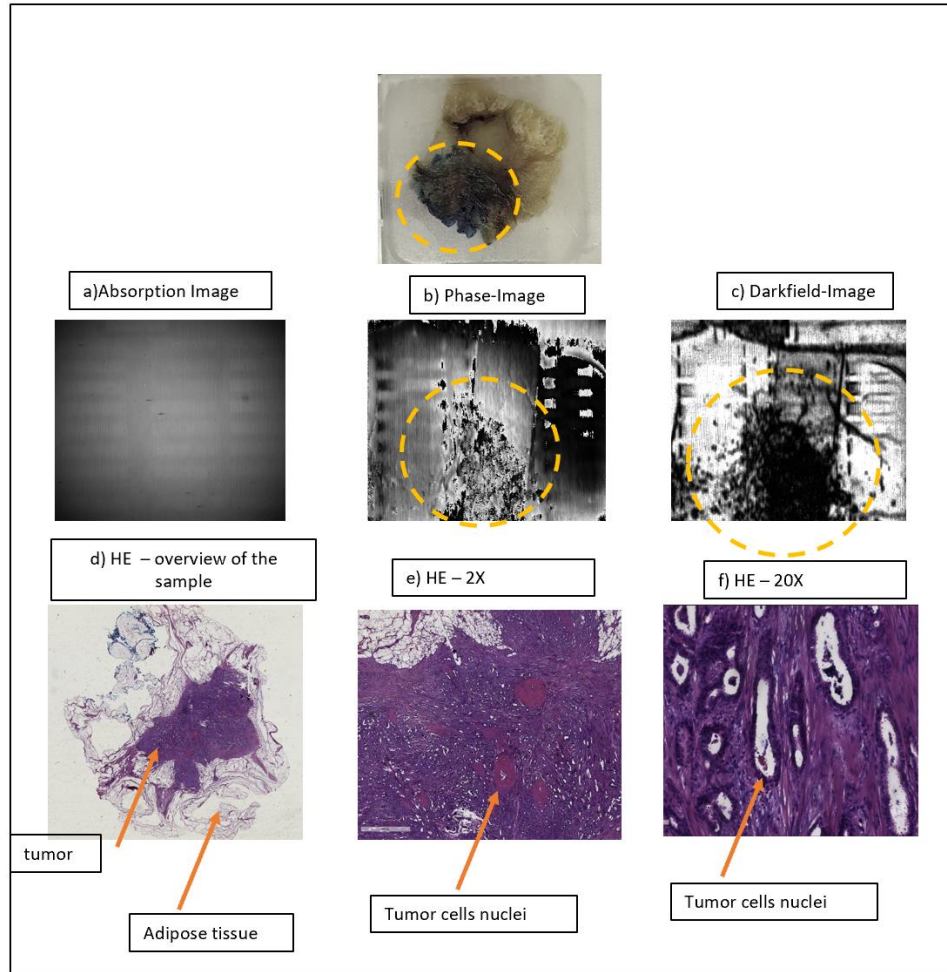


Figura 3.8. a) Imagine de absorbție, b) imagine de fază și c) imagine de împrăștiere sau dark-field a unei probe tumorale mamare în parafină obținută la un timp total de expunere de 1920 secunde corespunzător unei proceduri de phase stepping de 16 pași de $0,3 \mu\text{m}$ și 120 secunde pe fiecare pas. d), e), f) imagini histopatologice microscopice care validează prezența cancerului.

Rezultatele descrise în acest subcapitol confirmă posibilitatea sensibilității mari și a economiei dozei cu configurația propusă. Vizibilitatea obiectelor care simulează formațiuni canceroase este puternic crescută în imaginile de refracție față de cele de atenuare, chiar și la o doză mică de $0,32 \text{ mGy}$. În special, sunt detectate fibre cu diametrul de $400 \mu\text{m}$ și calcificările de $160 \mu\text{m}$, $M \sim 2$, cu o sursă de $400 \mu\text{m}$, chiar dacă rezoluția spațială la obiect al configurației noastre este de numai $\sim 250 \mu\text{m}$. Aceste experimente pe o fantomă mamografică ilustrează capacitățile metodei propuse și deschid calea către mamografia interferometrică bazată pe laser. Există, de asemenea, modalități de scădere a dozei sub valorile utilizate.

O parte din rezultatele din acest subcapitol au fost publicate în Safca, N., Stutman, D., Anghel, E., Negoita, F., & Ur, C. A. (2022). Experimental demonstration of ultrahigh sensitivity Talbot-Lau interferometer for low dose mammography. Physics in Medicine & Biology, 67(23), 23NT01.

3.2. Interferometru de tip GAI (Glancing Angle Interferometer) cu sensibilitate mare pentru mamografia interferometrică cu doze mici

În această secțiune a tezei este dezvoltat și îmbunătățit conceptul introdus anterior în capitolul 3.1, unde au fost prezentate rezultatele imagistice pe o fantomă mamografică obținute cu un interferometru Talbot-Lau lung de 5,7 m, care utilizează griduri de perioadă de 2,4 μm la incidență normală, cu o sensibilitate mai bună de 1 μradian . Această parte a tezei investighează noi îmbunătățiri ale performanței interferometrului, concentrându-se pe aplicații medicale, cum ar fi mamografia cu doze reduse și sensibilitate crescută.

3.2.1. Materiale și metode

Îmbunătățirea configurației inițiale constă în îmbunătățirea vizibilității franjelor sau a contrastului de franje la energie ridicată a razelor X, păstrând în același timp sensibilitatea unghiulară înaltă. Acest lucru se realizează prin implementarea unei configurații interferometrice cu unghi înclinat (GAI) [54, 55] interferometrului Talbot-Lau lung de 5,7 m cu griduri de perioadă de 2,4 μm . Observațiile lui Lewis din 2004 precum și măsurătorile și calculele efectuate în capitolul 3 demonstrează că PXI la o energie mai mare, unde absorbția țesuturilor moi scade, poate reduce considerabil doza de radiație livrată pacientului. Cu toate acestea, vizibilitatea franjelor la energii mai mari ale razelor X este limitată de grosimea practică a absorbantului (de obicei aur) prezent în gridurile G_0 și G_2 [56].

Pentru a menține sensibilitatea mare a configurației, crescând în același timp vizibilitatea franjelor, și având în vedere limitările actuale ale capacităților de fabricare a gridurilor pentru energii mai mari (aproximativ peste 25 keV), a fost construit un interferometru de tip GAI cu un unghi de incidență α de 45°. Prin implementarea acestei configurații, grosimea efectivă a gridurilor a fost mărită cu un factor de $1/\sin(\alpha)$, care este de aproximativ 1,4. Acest lucru a determinat o absorbție mai mare a razelor X în griduri și, în consecință, o îmbunătățire generală a vizibilității franjelor interferometrului.

Cu aceste două caracteristici îmbunătățite, s-au obținut imagini îmbunătățite folosind tehnica de phase stepping la doze mici de 1,68 mGy și 0,43 mGy și prin tehnica de refraction enhanced la o doză de până la 0,1 mGy. În această metodă, interferometrul este poziționat în punctul în care este cel mai sensibil la modificările unghiurilor de refracție. Conform studiilor menționate anterior, acest punct este atins la mijlocul porțiunii cvasi-liniare a curbei de pas cu pas, unde variația intensității pe schimbarea unghiului de refracție este maximizată [16, 53]. Această

poziție a fost utilizată pentru a obține imagini ale obiectelor de relevanță medicală folosind aceeași fantomă de acreditare mamografică.

Scăderea dozei cu GAI. Pentru a estima doza, a fost utilizată metoda descrisă în capitolul 3. Toate rezultatele au fost obținute la 40 kVp. Dozele glandulare medii variază de la 0,46 mGy la 0,1 mGy pentru aceleași fibre din fantoma mamografică de 1120 μm , 750 μm și 400 μm . Aceste rezultate au fost obținute utilizând timpi de expunere diferiți și utilizând fie tehnica de phase stepping sau refraction enhanced.

3.2.2. Rezultate și discuții

3.2.2.1. Rezultatele obținute cu tehnica de phase stepping și cu interferometru GAI pentru mamografia interferometrică

Această parte a tezei este axată pe imagistica celor mai mici fibre din fantoma mamografică de acreditare Gammex 156 pentru a prezenta capacitățile și caracteristicile metodei propuse pentru aplicații medicale. Figurile 3.9 și 3.10 ilustrează rezultatele obținute folosind procedura de phase stepping pentru fibrele vizate de 1120 μm , 750 μm și 400 μm . Aceste imagini demonstrează capacitatea metodei noastre de a rezolva și vizualiza detaliile fine ale fibrelor cu o precizie ridicată și o doză relativ mică.

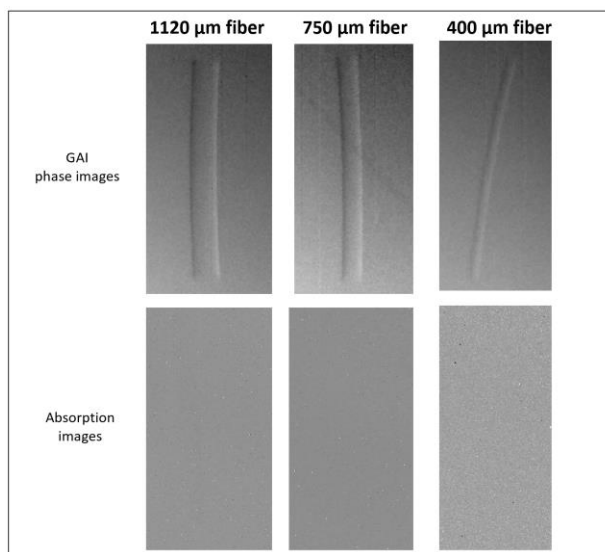


Figura 3. 9. Imagini mamografie interferometrică a fibrelor de 1120 μm , 750 μm și 400 μm din fantoma Gammex și imaginile de atenuare corespunzătoare obținute printr-o procedură phase stepping de 16 pași de 0,3 μm și 20 secunde pe fiecare pas (o expunere totală de 320s), 40 kVp, 15 mA și o doză glandulară medie de 1,68 mGy. Raportul contrast-zgomot CNR este cuprins între 1,9 și 2,4. Scara de intensitate în imaginile de atenuare este de 85-90% din valoarea medie a numărului, iar scala în imaginile interferometrice este de la -1 la +1 microradian.

Mai mult, unul dintre aspectele critice pentru implementarea clinică a mamografiei interferometrice este echilibrul optim între performanța imagistică și doza de radiații. Chiar dacă

rezultatele din Figura 3.18 au fost deja obținute la o doză relativ mică de radiații de 1,62 mGy (doza în mamografia convențională poate ajunge la un interval cuprins între 3-5 mGy), datorită îmbunătățirii contrastului, există modalități de a reduce doza în continuare, menținând în același timp sensibilitatea ridicată a sistemului. În prima fază, au fost obținute imagini bune ale obiectelor asemănătoare tumorii la o doză mai mică de 0,42 mGy prin scăderea sistematică a numărului de etape de fază la 5 pași pe procedură de pas de fază. Au fost efectuate teste pe obiecte asemănătoare tumorii, iar limita sistemului cu această procedură, având în vedere raportul dintre doză și calitatea imaginii, a fost atinsă la cinci pași pe procedură și o doză glandulară totală pe imagine de 0,42 mGy. Coborârea acestor valori compromite calitatea performanței interferometrului. Rezultatele obținute cu aceste ajustări sunt prezentate în figura 3.24.

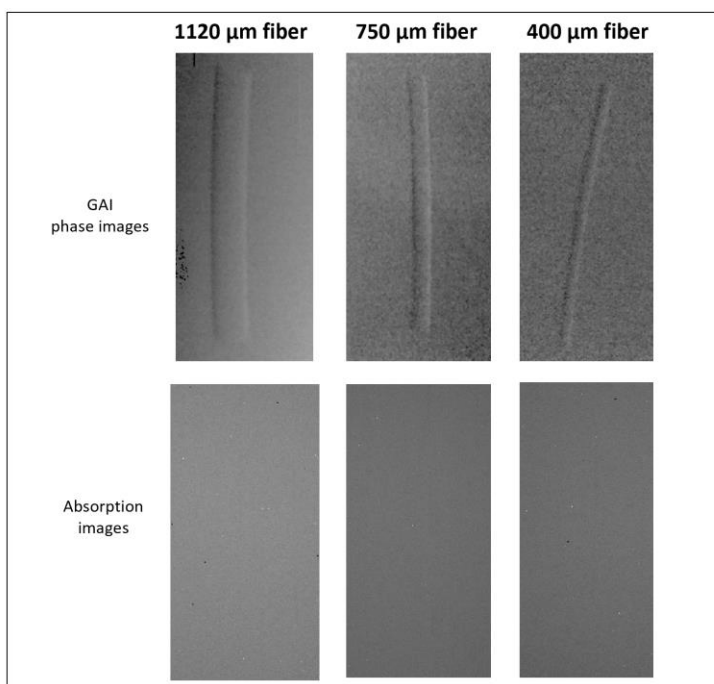


Figura 3. 10. Imagini corespunzând unei proceduri de phase stepping de 5 pași de $0,48 \mu\text{m}$ și 16 secunde pentru fiecare pas (o durată cumulată de expunere de 80 de secunde), 40 kVp, 15mA și o doză glandulară medie de 0,42 mGy. Raportul contrast-zgomot CNR este cuprins între 1,8 și 2. Scara de intensitate în imaginile de atenuare este de 85-90% din valoarea medie a numărului, iar scala în imaginile interferometrice este de la -1 la +1 microradian.

Ca urmare a creșterii vizibilității franjelor cu 20%-22% în geometria GAI, comparativ cu aproximativ 15% în configurația de incidență normală, raportul contrast-zgomot (CNR) s-a îmbunătățit (de exemplu, pentru fibra de $750 \mu\text{m}$ 1,9 până la 2,4 la o expunere de 80 s). Contrastul îmbunătățit, combinat cu sensibilitatea unghiulară ridicată menținută de $0,82 \mu\text{radiani}$, a dus la o vizibilitate îmbunătățită a fibrei tumorale și la o doză foarte mică. Marginile obiectelor sunt bine definite și evidențiate, chiar și la o doză de 0,42 mGy în mamografia interferometrică, în timp ce aceste margini sunt complet invizibile în imaginile de absorbție asociate obținute prin procedura de phase stepping.

3.2.2.2. Rezultate obținute prin tehnica de refraction enhanced și interferometrul GAI pentru mamografie interferometrică

O altă modalitate de a reduce doza, menținând în același timp o calitate acceptabilă a imaginilor, este metoda refraction enhanced. Figura 3.11 ilustrează efectul metodei obținut printr-o singură expunere având simultan o sensibilitate unghiulară ridicată și o vizibilitate medie spre ridicată a interferometrului. Aceste imagini demonstrează în mod clar semnificația contrastului de franjă în această tehnică și permit o comparație directă cu abordarea configurației de incidență normală.

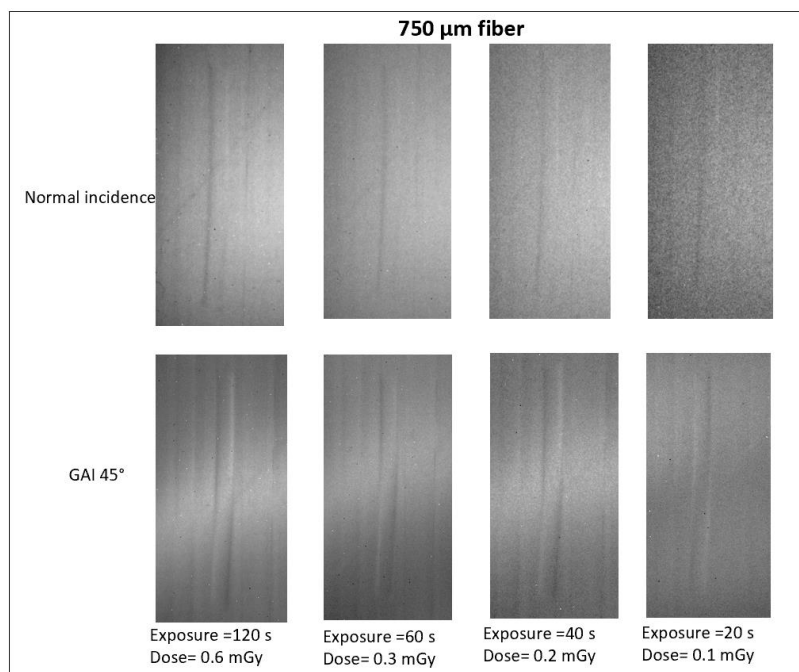


Figura 3.11. Imagini obținute printr-o singură expunere, folosind tehnica de refraction enhanced, cu o configurație la incidență normală și cu o configurație GAI în laboratorul XIL a unei fibre de 750 μm din fantoma GAMMEX 156. Imaginile au fost obținute în poziția RE pe curba de phase stepping la doze reduse de 0,6 mGy până la 0,1 mGy prin scăderea timpilor de expunere.

În imaginile obținute cu interferometrul de tip GAI, pot fi văzute unele "umbre în mișcare". Acestea sunt cauzate de franjele reziduale Moiré din sistemul GAI. În timp ce obținerea de imagini fără Moiré la incidență normală a fost posibilă, alinierea și îndepărtarea acestor franje în interferometrele GAI cu sensibilitate mare este dificilă. Găsirea unei soluții pentru eliminarea acestor umbre este necesară pentru îmbunătățirea rezultatelor, deoarece acestea pot interfera cu procesul de diagnosticare. Există o mare șansă ca acestea să nu poată fi eliminate, ci doar reduse, deoarece atunci când gridul G0 este inclus, există o asimetrie inevitabilă în configurația GAI. O configurație fără G0 care poate fi obținută cu o sursă de raze X generată cu laseri ar putea rezolva

această problemă. Cu toate acestea, în ciuda acestui efect, fibra rămâne vizibilă chiar și la o doză mică de 0,1 mGy în ambele configurații. În configurația normală de incidență, fibra începe să dispară, iar marginile se estompează la doze începând cu 0,3 mGy datorită contrastului mai mic al interferometrului și rezoluției spațiale moderate a sistemului (250 μm).

În acest subcapitol al tezei au fost prezentate construcția și realizarea unui interferometru GAI cu o lungime de 584 cm, operat la un unghi de 45° , obținând o sensibilitate unghiulară fără precedent de 0,82 $\mu\text{radiani}$ cu o vizibilitate a franjelor de 22%. Configurația GAI a fost utilizată pentru a obține imagini ale structurilor care simulează malignitățile din sân la o energie medie de 30 keV, permițând utilizarea atât a metodei de phase stepping cât și a celei de refraction enhanced. Constatările ilustrează faptul că abordarea sugerată oferă informații valoroase și detaliate despre obiecte, fiind capabilă să ofere un diagnostic precoce la o doză mică de radiații, începând cu 0,42 mGy pentru metoda phase-stepping și scăzând la 0,1 mGy în cazul celei de refraction enhanced.

Există încă loc pentru îmbunătățirea rezultatelor și atingerea întregului potențial al imagisticii cu contrast de fază. O rezoluție mai bună, care poate fi obținută cu o sursă de raze X generată de laseri de mare putere este cheia în acest scop. Aceste noi surse de raze X au o coerență spațială ridicată, o dimensiune a spotului de 1-2 $\mu\text{radiani}$ și pot furniza suficienți fotoni la distanțe mari în timpii de expunere acceptabili în mamografie (până la câteva secunde). Capitolul 4 prezintă în detaliu motivația și rezultatele calculului efectuat în XWFP pentru PXI bazat pe laser.

3.3. Perspectiva utilizării interferometrului Talbot-Lau cu sensibilitate mare pentru aplicații cardio-vasculare și pulmonare

Acest capitol prezintă capacitățile interferometriei Talbot-Lau pentru alte aplicații medicale. Accentul este pus pe aplicațiile cardio-pulmonare, în primul rând pe identificarea plăcii arteriale. Sunt prezentate rezultatele obținute pe o arteră umană și o inimă de șobolan.

Unul dintre punctele forte semnificative ale PXI este capacitatea sa de a oferi mai multe tipuri de imagini într-o singură expunere. Prin separarea contribuțiilor de absorbție, refracție și împrăștiere la semnalul cu raze X, PXI poate genera trei imagini diferite: imaginea convențională de absorbție, imaginea de fază care evidențiază gradientii de densitate și marginile și imaginea dark-field care prezintă variațiile de densitate la microscară. Studiile, cum ar fi cercetarea experimentală ex-vivo efectuată de Holger Hetterich et al. [57], au explorat utilizarea tomografiei computerizate cu contrast de fază pentru caracterizarea plăcilor aterosclerotice. Rezultatele demonstrează capacitatea tomografiei cu contrast de fază de a diferenția componentele critice ale plăcilor, inclusiv stratul fibros și structurile calcificate. Prezentul subcapitol evidențiază potențialul

radiografiei cu contrast de fază simplu, fără reconstrucție tomografică, în detectarea calcifierii plăcii, a lipidelor și, eventual, a cristalelor de colesterol. Acest lucru sugerează că tehnicile PXI, chiar și în forme mai simple, pot identifica și caracteriza plăcile aterosclerotice, oferind informații valoroase pentru diagnosticarea aterosclerozei.

3.3.1. Interferometru de mare sensibilitate pentru diagnosticul aterosclerozei

Experimentul prezentat în această secțiune a fost realizat la Universitatea Johns Hopkins, Departamentul de Fizică și Astronomie din Baltimore, SUA, și a avut ca scop ilustrarea sensibilității mari a PXI la 20-40 keV, energii relevante clinic în aplicații medicale. Accentul specific al experimentului a fost pus pe utilizarea acestei tehnici pentru a identifica ateroscleroza, o afecțiune medicală comună și semnificativă. Scopul a fost de a depăși limitările tehnicilor convenționale de imagistică prin utilizarea capacităților unice ale imagisticii cu contrast de fază, cum ar fi contrastul îmbunătățit și rezoluția spațială îmbunătățită pentru țesuturile moi.

3.3.1.2. Rezultate și discuții

Rezultatele obținute sunt prezentate în figura 3.12. În imaginea de absorbție (a), care reprezintă imaginea standard cu raze X, nu se observă informații detaliate despre structura pereților arterelor sau structura de referință. Această imagine, cel mai probabil, evidențiază în primul rând prezența țesutului lipidic și macrocalcificările rezultate din placă. Nu poate oferi o vizualizare clară a structurii arteriale.

Pe de altă parte, în imaginea de fază (b), structura pereților arterelor, structura de referință a paiului de plastic și macrocalcificările sunt bine definite și se disting. Unghiurile tipice de refracție din imaginea de fază sunt de ordinul a 0,1 microradiani. Această sensibilitate ridicată la variațiile de fază permite vizualizarea îmbunătățită a detaliilor structurale subtile care nu sunt evidente în imaginea de absorbție. În plus, imaginea dark-field dezvăluie informații suplimentare care nu pot fi observate în imaginile de absorbție și fază. În imaginea dark-field, structurile minuscule din masa țesutului adipos și de pe peretele arterei devin vizibile. Acest lucru se datorează faptului că aceste structuri mici sunt considerate a fi cristale de colesterol, care servesc ca indicații timpurii ale trombozei și aterosclerozei. Foarte important, aceste structuri apar exclusiv în imaginea dark-field și nu sunt perceptibile în imaginea de absorbție, indicând prezența unui material de împrăștiere cu Z scăzut. Această distincție sugerează că aceste substanțe microstructurate cu număr atomic scăzut pot fi identificate și analizate eficient folosind metoda propusă.

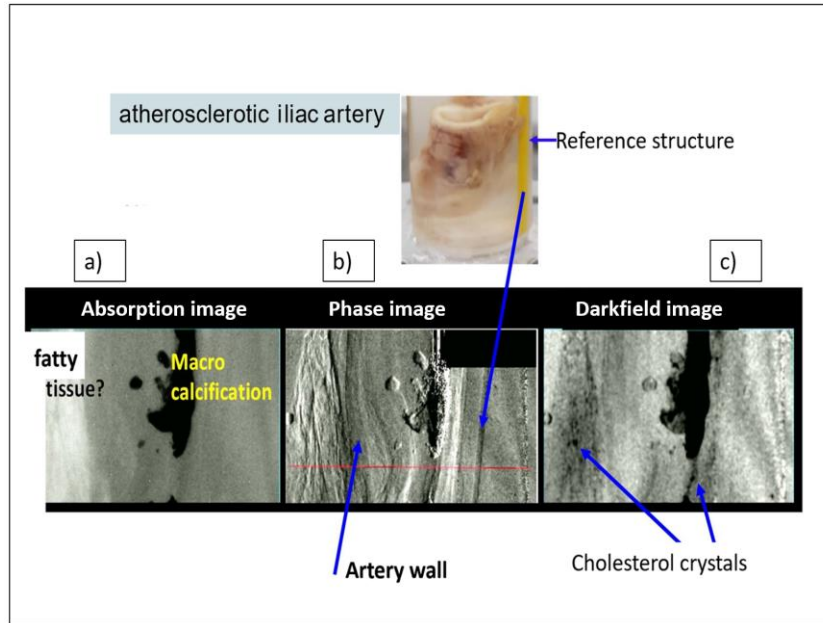


Figura 3.12. Rezultate cu interferometru de mare sensibilitate pe o probă de arteră iliacă aterosclerotică umană în formol obținută folosind configurația Talbot-Lau. a) Imaginea de absorbție. b) Imagine de fază. c) imagine de dark-field

Prin valorificarea capacităților PXI, așa cum s-a demonstrat în această secțiune, poate deveni posibil screening-ul pentru detectarea precoce a aterosclerozei, o afecțiune medicală predominantă asociată cu riscuri semnificative pentru sănătate. Vizualizarea îmbunătățită a structurilor arteriale, detectarea macrocalcificărilor și identificarea substanțelor microstructurate, cum ar fi cristalele de colesterol, oferă oportunități promițătoare de diagnosticare și intervenție timpurie.

O parte din rezultatele prezentate în acest subcapitol au fost publicate în Safca, Nicoleta, et al., "PERSPECTIVE ON USING TALBOT-LAU X-RAY PHASE CONTRAST IMAGING FOR ATHEROSCLEROSIS DIAGNOSIS." University Politehnica Of Bucharest Scientific Bulletin-Series A-Applied Mathematics And Physics 83.3 (2021): 257-266.

3.3.2. Experimente cu interferometru cu sensibilitate mare pe o inimă de șobolan

Mai mult, pentru a avansa studiile privind direcția cardio-vasculară, au fost efectuate experimente cu un interferometru Talbot-Lau de sensibilitate mare la incidență normală având o sensibilitate unghiulară mai bună de $1\ \mu\text{m}$ pe un probă de inimă de șobolan scufundată în formalină. Detectorul, gridurile și sursa de raze X sunt aceleași cu cele utilizate și prezentate în subcapitolul 3.1. Rezultatele sunt prezentate în Figura 3.13 și confirmă capacitatea PXI în aplicațiile cardiace. Imaginile au fost obținute la 30 kVp cu 2 mm de aluminiu și energie medie calculată cu Spekcalc de $\sim 25\ \text{keV}$ (energia proiectată a configurației). Contrastul franjelor a fost de 17% și a fost efectuată o procedură de phase stepping de 16 pași de $0,3\ \mu\text{m}$ și 120 de secunde pe pas pentru a obține imaginile.

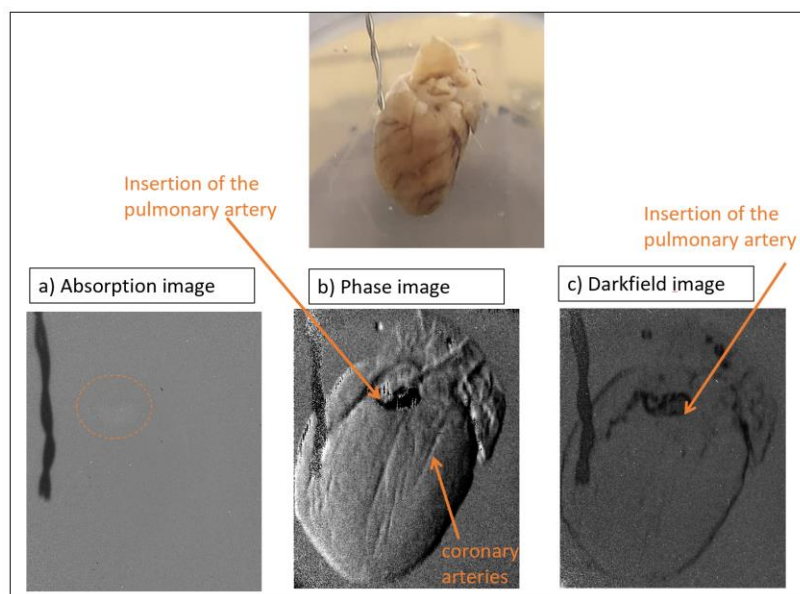


Figura 3. 13. a) imagine de absorbție, b) imagine de fază și c) imagine de darkfield a unei inimi de șobolan scufundată în formol, obținute la un timp total de expunere de 1920 secunde, corespunzând unei proceduri de phase stepping de 16 pași de $0,3\ \mu\text{m}$ și 120 secunde pe pas.

În figura 3.13 a) reprezentând imaginea absorbției, inima este invizibilă; Poate doar o umbră a deschiderii inserției arterei pulmonare este ușor vizibilă. Pe de altă parte, în imaginea de fază, întreaga inimă este perceptibilă, pereții sunt bine definiți și chiar artera coronară de pe suprafața inimii poate fi identificată. Inserția arterei pulmonare este clar identificată atât în imaginile de fază, cât și în cele de dark-field.

Rezultatele prezentate în această secțiune subliniază potențialul semnificativ al metodei propuse pentru aplicații cardiovasculare și subliniază necesitatea de a îmbunătăți în continuare performanța tehnicii și de a o optimiza în funcție de aplicație.

Capitolul 4. Perspective pentru imagistica medicală cu sensibilitate mare și doze mici cu laseri de mare putere

PXI are potențialul de a îmbunătăți sectorul de imagistică medicală pentru diagnostic, oferind o sensibilitate mai mare pentru leziunile sau anomaliile țesuturilor moi în comparație cu imagistica convențională cu raze X bazată pe absorbție. O metodă deosebit de adecvată pentru utilizarea clinică este metoda interferometriei cu griduri. Studiile efectuate la laboratorul XIL și la Universitatea John Hopkins și prezentate anterior în capitolul 3 demonstrează că prin utilizarea interferometrelor cu perioade micrometrice ale gridurilor și lungime mare, sensibilitatea de fază poate fi îmbunătățită semnificativ și este posibilă reducerea dozei în aplicațiile imagistice medicale, cum ar fi mamografia sau identificarea plăcii arteriale. Din păcate, tuburile convenționale cu raze X nu furnizează fluxul de raze X necesar pentru imagistica clinică pentru interferometre atât de lungi. Alternativ, laserele din clasa de 100 terawați (TW) pot genera surse de raze X foarte concentrate și intense, făcându-le ideale pentru obținerea unei sensibilități ridicate în interferometria medicală. În acest capitol, sunt discutate caracteristicile esențiale ale surselor de raze X necesare pentru interferometria clinică, împreună cu o comparație între avantajele și dezavantajele surselor de tip betatron și ICS (mecanismul de împrăștiere Compton inversă). Sunt abordate, de asemenea, considerații practice implicate în imagistica medicală interferometrică bazată pe laser.

4.1. Avantajele și cerințele potențiale ale surselor de raze X generate de laseri pentru interferometria medicală

Sursele de raze X generate de laseri au potențialul de a servi ca surse direcționale, intense și luminoase care ar putea fi foarte potrivite pentru obținerea unei sensibilități ridicate și a unei imagistici interferometrice medicale cu doze mici. Această afirmație este susținută de următoarele:

- Imagistica medicală necesită un flux substanțial de raze X într-o perioadă scurtă de timp. Mamografia convențională, de exemplu, necesită o fluentă de aproximativ 10^7 fotoni / mm^2 pe zona sânului în doar 1-2 secunde. Având în vedere dimensiunea medie a unui sân comprimat (în jur de 10x15 cm) și o distanță de cel puțin 3 metri între sursă și sân, imagistica interferometrică implică emiterea a 5×10^{11} fotoni într-un con de 50 mradiani în 1-2 secunde. Utilizând un tub convențional cu raze X de tip microfocus ar dura aproximativ 10 minute pentru a genera o astfel de fluentă, fiind în mod clar nepotrivită pentru aplicații clinice.
- Sursele de raze X generate cu laseri prezintă un spectru larg, asemănător radiației de tip sincrotron, care se potrivește cu acceptanța spectrală largă a interferometrelor cu sensibilitate unghiulară ridicată.
- Dimensiunea spotului la scară micrometrică oferită de sursele de raze X generate cu laseri îmbunătățește semnificativ rezoluția spațială în imagistica medicală, atingând efectiv limita dimensiunii pixelilor detectorului. În mod semnificativ, dimensiunea spotului unei surse de raze X generate de laseri nu crește odată cu creșterea puterii, așa cum se observă în cazul tuburilor convenționale cu raze X.
- Un alt avantaj semnificativ al dimensiunii sursei de ordinul micrometrilor este eliminarea potențială a gridului sursă G0 din interferometrul Talbot-Lau. Eliminarea G0 dublează fotonii disponibili pentru imagistică și poate îmbunătăți, de asemenea, vizibilitatea marginală, în special atunci când dimensiunea sursei proiectate este mică în comparație cu perioada p1 (ecuația 2.5 din capitolul 2).
- O sursă de raze X la scară micrometrică permite interferometria Talbot 2D. În timp ce interferometrele actuale Talbot utilizează în principal griduri 1D pentru a măsura refracția razelor X într-o singură direcție, utilizarea gridurilor tip "tablă de șah" în interferometria Talbot 2D a arătat îmbunătățiri semnificative în calitatea și conținutul informațional al imaginilor de fază [58].
- Un impuls ultracurt cu raze X poate elimina complet estomparea imaginii cauzată de mișcarea organelor sau a pacientului. Această caracteristică a fost propusă pentru CT cu contrast de fază de propagare pe bază de laser în imagistica cardiologică pentru modelele de animale mici [59].

Pentru a evalua potențialul în aplicarea medicală a tehnicii îmbunătățite prin refracție cu interferometre de înaltă sensibilitate și vizibilitate în combinație cu surse de raze X de tip microfocus generate cu laseri, au fost efectuate calcule și simulări cu codul XWFP.

În primul rând, rezultatele simulărilor care utilizează tehnica refraction enhanced pentru trei fibre de nailon (1120 μm , 750 μm și 400 μm) încorporate în țesutul adipos, similare cu cele din fantoma acreditată utilizată în experimentele descrise în capitolul 3, sunt prezentate în figura 4.1. Simulările au fost efectuate folosind o sursă de raze X asemănătoare uneia generate cu laseri, cu o dimensiune a spotului de 2 μm , care funcționează la aproximativ 33 keV. Detectorul folosit are o dimensiune a pixelilor de 150 μm și o eficiență cuantică de 75%. În această configurație,

vizibilitatea franjelor a fost presupusă la 25%, magnificarea $M \sim 2$ și gridurile cu o perioadă de 2,4 μm . Lungimea totală a interferometrului este de 6 metri.

În plus, în figura 4.1 b), au fost incluse imagini simulate de absorbție obținute utilizând o configurație similară mamografiei convenționale în scopuri comparative. A fost utilizat spectrul de raze X corespunzător unui tub wolfram operat la 28 kVp și filtrat cu 50 μm de folie de rodiu cu o energie medie de 19 keV (reprezentând energia utilizată în mod obișnuit în mamografia convențională). Distanța de la sursă la detector a fost de 65 cm, iar detectorul a fost plasat în imediata apropiere a obiectului. Magnificarea pentru această configurație a fost $M \sim 1$.

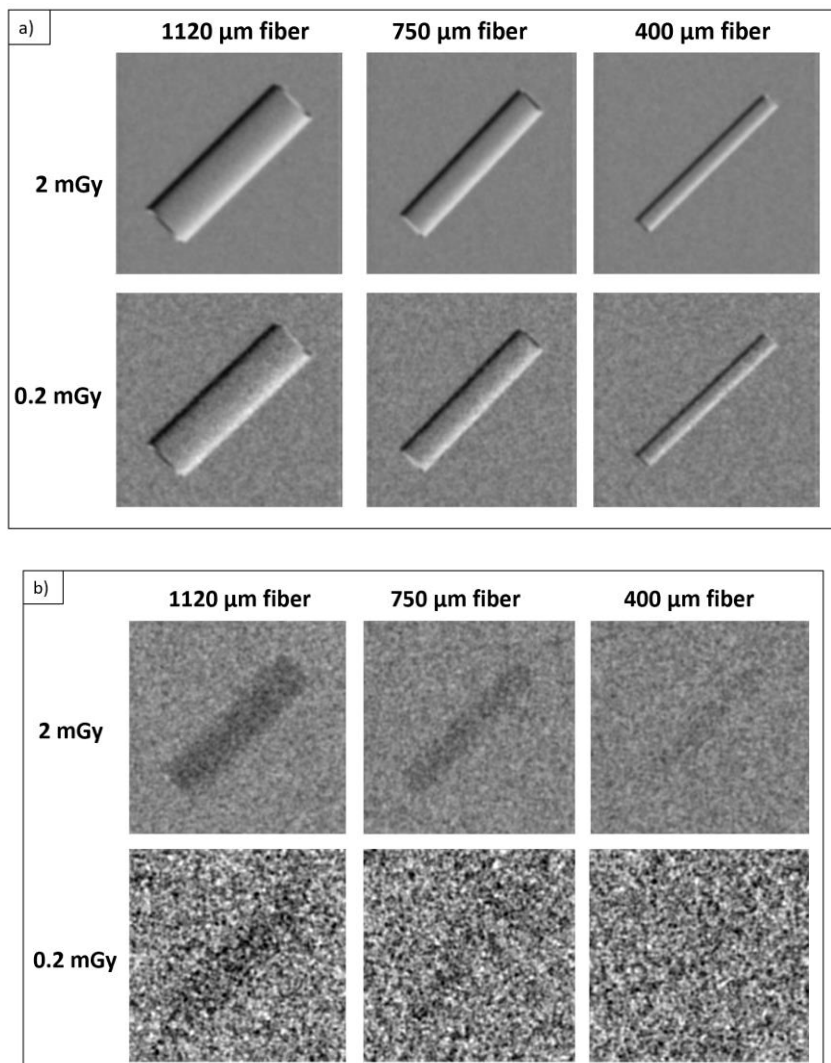


Figura 4. 1. Simulări XWFP ale fibrelor de nailon de 1120 μm , 750 μm și 400 μm încorporate în țesutul adipos la o doză de 2 mGy și 0,2 mGy. a) Configurație refracție îmbunătățită. b) configurație asemănătoare mamografiei.

Aceste rezultate ale simulărilor XWFP validează beneficiile tehnicii propuse și demonstrează o vizibilitate semnificativ îmbunătățită a obiectelor asemănătoare tumorii. Aceste

constatări indică potențialul de menținere a unui raport contrast-zgomot ridicat (CNR) în imagini, reducând în același timp doza la o valoare medie de 0,2 mGy. În schimb, imaginile de atenuare obținute din configurația asemănătoare mamografiei demonstrează că fibrele sunt slab perceptibile la o doză de 0,2 mGy, cu doar o indicație a fibrei mai mari (1120 μm). În schimb, imaginile de fază prezintă o vizibilitate clară a tuturor fibrelor, caracterizată prin margini bine definite și detalii fine.

Pe baza calculelor, simulărilor și rezultatelor prezentate în ultimele două capitole, combinația dintre interferometria cu griduri cu sensibilitate unghiulară ridicată și sursele de raze X generate cu laseri demonstrează potențialul ridicat al tehnicii propuse pentru a deveni o tehnică nouă sau suplimentară de imagistică medicală. Pentru imagistica interferometrică a sânului, sunt necesare caracteristici specifice ale surselor de raze X generate cu laseri:

- Energia medie a spectrului ar trebui să se încadreze în intervalul de aproximativ 25-40 keV, cu o lățime de bandă spectrală de până la $\Delta\lambda/\lambda \sim 1$.
- Producția de fotoni per shot ar trebui să varieze de la câteva miliarde la câteva sute de miliarde de fotoni emiși într-un con de 50-60 miliradiani.
- În mod ideal, dimensiunea spotului cu raze X ar trebui să fie suficient de mică ($< 2-3 \mu\text{m}$) pentru a genera o vizibilitate ridicată a franjelor fără a fi nevoie de un grid sursă.
- În interferometria Talbot fără G0, menținerea poziției sursei este cea mai dificilă cerință pentru stabilitatea de la o expunere la alta. Cu toate acestea, este posibil să se valorifice variația poziției sursei în loc de phase stepping.

În concluzie, în timp ce cerințele pentru sursele de raze X generate cu laseri sunt exigente, ele nu sunt excesiv de extreme. Acest lucru se datorează în primul rând îmbunătățirii semnificative a vizibilității țesuturilor moi obținute prin imagistica interferometrică de înaltă sensibilitate.

4.2. Perspectivă și considerații practice pentru imagistica medicală interferometrică bazată pe laser

În aplicațiile imagistice medicale, laserii ar trebui să fie de obicei limitate la clasa de 100 TW (de exemplu, câțiva jouli în 25-30 femtosecunde). Această limitare este rezultatul costului semnificativ mai mare per foton de raze X asociat cu laserii mai puternici. În prezent, costul pe foton cu lasere de putere mai mare este de aproximativ o sută de ori mai mare decât cel al tuburilor convenționale cu raze X.

Există două mecanisme primare utilizate pentru a crea surse de raze X "optice" folosind laseri: mecanismul betatron și mecanismul de împrăștiere inversă Compton (ICS) (așa cum este descris în referințe) [60, 61, 62, 63, 64, 65]. Ambele mecanisme se bazează pe Laser Wakefield

Acceleration (LWFA) într-o țintă gazoasă pentru a genera fascicule de electroni ultra-relativiști. Acești electroni sunt apoi oscilați transversal pentru a produce radiații direcționale asemănătoare sincrotronului.

Electroni accelerați prin mecanismul LWFA au de obicei sarcini variind de la zeci la sute de coulombi pico (pC). Lățimea conului de emisie este aproximativ de ordinul a $1/\gamma$, unde γ reprezintă factorul Lorentz relativist al electronilor accelerați. În sursele de tip betatron, electronii suferă un proces simultan de accelerare la câteva sute de MeV și oscilații datorate câmpurilor plasmatiche interne. În sursele ICS, electronii sunt accelerați la doar câteva zeci de MeV printr-un prim impuls laser. Acești electroni accelerați se ciocnesc într-o configurație de contra-propagare cu un al doilea impuls laser de energie comparabilă. Câmpul electric al laserului de coliziune provoacă oscilații în electroni, rezultând producerea de fotoni cu raze X cu o energie de aproximativ patru ori mai mare decât produsul energiei fotonice laser de coliziune și pătratul factorului Lorentz relativist (γ) al electronilor. Impulsurile de accelerație și coliziune sunt de obicei generate de același sistem laser, fie prin divizarea fasciculului folosind o oglindă de preluare, fie prin reflectarea porțiunii transmise a impulsului de accelerație înapoi folosind o oglindă cu plasmă.

În concluzie, pe baza simulărilor și literaturii de specialitate, un laser de clasă 100 TW cu o rată de repetiție de 5-10 Hz ar fi potrivit pentru PXI a sânului, indiferent dacă mecanismul betatron sau ICS este utilizat pentru a genera sursa de raze X. Laserii cu aceste caracteristici sunt deja disponibili în comerț.

În plus, figura 4.2 prezintă o schiță a sistemului de radiografie mamară interferometrică cu sensibilitate mare și doze mici cu o sursă de raze X generată cu laseri. O configurație similară a fost implementată la sincrotronul ELETTRA pentru imagistica cu contrast de fază bazată pe propagare [66]. Cu toate acestea, stabilizarea interferometrului activ va fi probabil necesară într-un cadru clinic pentru a contracara perturbațiile mecanice și termice. Aceste măsuri de stabilizare sunt esențiale pentru a asigura acuratețea și fiabilitatea procesului imagistic.

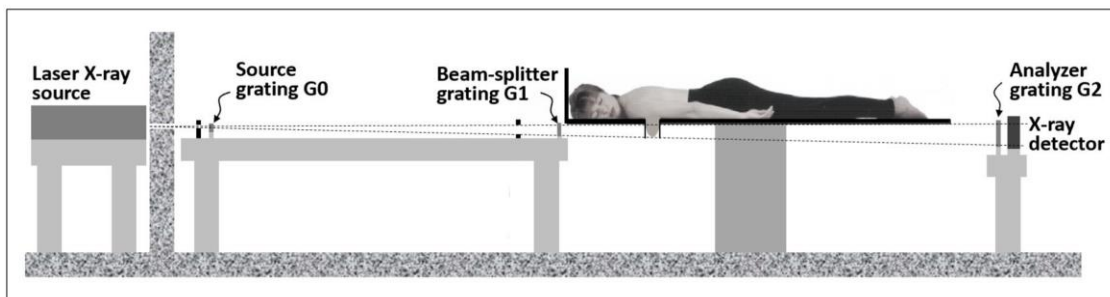


Figura 4. 2. Conceptul de sistem de imagistică interferometrică de mare sensibilitate și doză mică cu sursă de raze X generată de lasere pentru san.

În concluzie, abordarea provocărilor practice, cum ar fi ieșirea țintei de gaz, ecranarea descărcării fasciculului și reducerea cerințelor de putere ale laserului sunt pași cruciali spre implementarea cu succes a imagisticii interferometrice cu surse laser de raze X în setările clinice.

Acest capitol sugerează că tehnica propusă de combinare a interferometrelor lungi de sensibilitate mare cu surse de raze X luminoase, focalizate și coerente spațial generate cu laseri ar putea aduce beneficii semnificative de ambele părți. În primul rând, ar permite performanțe optime în interferometria clinică, în timp ce, pe de altă parte, ar deschide o aplicație de mare impact pentru laserii de mare putere.

O parte din aceste rezultate au fost publicate în Stutman, D., Safca, N., Tomassini, P., Anghel, E., & Ur, C. A. (2023, June). Towards high-sensitivity and low-dose medical imaging with laser x-ray sources. In Compact Radiation Sources from EUV to Gamma-rays: Development and Applications (Vol. 12582, pp. 35-46). SPIE.

Perspective de viitor la ELI-NP

Constatările evidențiate în această teză sugerează că utilizarea interferometrelor cu griduri de perioadă mică de mai mulți metri alături de sursele raze X luminoase și direcționale de tip microfocus generate cu laseri de mare putere ar putea îmbunătăți semnificativ sensibilitatea imagistică pentru tumorilor, țesuturilor moi, leziuni și microcalcificări. Aceste îmbunătățiri pot fi obținute la energii de raze X adecvate pentru aplicații clinice, menținând în același timp o expunere scăzută la radiații. Deci, următoarele obiective în această direcție sunt evaluarea potențialului de aplicare medicală a interferometrelor cu griduri de sensibilitate mare, lungi de mai mulți metri atunci când sunt utilizate împreună cu surse luminoase și direcționale de raze X de tip microfocus generați cu laseri. Activitatea din următorii cinci ani se va concentra în primul rând pe două aplicații potențiale: mamografia cu sensibilitate ridicată și doze mici, precum și sensibilitatea crescută și imagistica cu doze mici pentru identificarea plăcii vasculare și microcalcificărilor. Similar cu tumorile mamare, placa și microcalcificările sunt, de asemenea, cu contrast scăzut și sunt considerate o provocare în diagnosticarea imagistică medicală. În urma succesului înregistrat în această etapă, va fi dezvoltat un prototip preclinic al sistemului PXI utilizând conceptul de interferometru cu sensibilitate mare pentru fiecare aplicație propusă.

Toate optimizările și dezvoltările vor fi efectuate la laboratorul XIL din cadrul ELI-NP. Laboratorul de imagistică cu raze X (XIL) a fost implementat și dezvoltat la ELI-NP, activitatea din cadrul lui, concentrându-se în mod special pe avansarea metodelor și instrumentelor pentru diagnosticarea interacției laser-materie. Acest laborator este echipat cu aproape toate echipamentele necesare pentru aceste experimente, inclusiv tuburi cu raze X, optică cu raze X, diferite seturi de griduri, etape de poziționare, dozimetre și detectoare.

Mai mult, vor fi caracterizate sursele de raze X generate de laseri. Metrologia unei surse de acest tip este complexă și poate fi dificilă. Are un rol semnificativ în dezvoltarea și optimizarea acestuia. După cum este descris în subcapitolul 4.2, acest tip de sursă trebuie să îndeplinească anumite criterii fundamentale pentru a fi adecvată pentru implementarea clinică și pentru a contribui la atingerea potențialului maxim al PXI. În scopul dezvoltării unei surse generate de laseri pentru aplicații de imagistică medicală, trebuie mășurați patru parametri: spectrul, fluența, divergența și dimensiunea sursei.

Concluzii

Această teză se concentrează pe problema mamografiei și își propune să exploreze și să dezvolte o metodă suplimentară care poate îmbunătăți detectarea precoce a cancerului de sân cu sensibilitate sporită și doze mici. Cancerul mamar este a doua cea mai răspândită cauză de mortalitate în rândul populației feminine sub 50 de ani, după cancerul pulmonar, și rămâne o cauză semnificativă de deces dincolo de această grupă de vârstă. Identificarea în timp util a tumorilor mamare este crucială în reducerea ratelor de mortalitate. Mamografia, care utilizează raze X cu energie redusă pentru a măsura absorbția în țesuturile moi, este considerată în prezent cea mai bună tehnică pentru screeningul cancerului de sân la scară largă la femei. Mamografia actuală bazată pe absorbția razelor X are încă două limitări: sensibilitate și specificitate insuficientă la cancerule în stadiu incipient din cauza diferențierii slabe între tumoră și țesuturile normale și doza relativ mare de radiații.

În această lucrare, este propusă și dezvoltată o nouă tehnică suplimentară pentru detectarea cancerului de sân cu sensibilitate mai mare și doze mai mici - imagistică bazată pe contrast de fază sau refracție cu raze X cu interferometre de sensibilitate unghiulară mare, având câțiva metri lungime. Deoarece tuburile convenționale cu raze X nu emit suficienți fotoni pentru imagistica clinică la astfel de distanțe, s-a propus combinarea interferometriei de sensibilitate mare cu o sursă de raze X luminoase și direcționale generată cu laseri, către o nouă modalitate imagistică, mamografia interferometrică bazată pe laser.

În această teză au fost efectuate și prezentate patru experimente principale, iar rezultatele pentru fiecare demonstrează potențialul ridicat al metodei propuse pentru radiografia mamară interferometrică și aplicarea cardio-pulmonară.

În primul experiment realizat în laboratorul XII, a fost dezvoltat un interferometru Talbot-Lau de 5,7 metri, în configurație de incidență normală, cu griduri de perioadă de 2,4 μm , sensibilitate unghiulară mai bună de 1 μrad și vizibilitate a franjelor de 15%. Studiul a abordat două limitări semnificative ale mamografiei convenționale. Prima este contrastul slab dintre țesutul normal și cel tumoral datorită diferențelor minime de absorbție a razelor X între țesuturile normale și tumorale, iar al doilea este doza de radiații, care este încă ridicată. Am obținut imagini extrem de sensibile ale obiectelor ce simulează tumori folosind o fantomă mamografică, dezvoltând detalii fine care sunt adesea invizibile sau dificil de identificat folosind mamografia convențională. Foarte important, am obținut această sensibilitate îmbunătățită la o doză semnificativ redusă de 0,32 mGy. Toate imaginile au fost obținute folosind diferite tehnici specifice de achiziție și analiză pentru imagistica contrastului de fază, cum ar fi procedura de phase stepping, Moiré și metoda refraction

enhanced la doze cuprinse între 2,73 mGy și 0,32 mGy. Chiar dacă toate tehnicile au oferit rezultate bune cu informații semnificative, cele mai bune imagini pentru această configurație au fost obținute prin metoda phase stepping.

Mai mult, au fost efectuate teste pe o probă reală de tumoare mamară. Trebuie remarcat faptul că probele utilizate în studiul nostru au fost deshidratate și încorporate în parafină și pot să nu reprezinte cu exactitate structura naturală a unei tumori într-un sân real. Cu toate acestea, în ciuda acestei limitări, s-au obținut rezultate promițătoare în canalul de contrast dark-field. Tumoarea este complet invizibilă în imaginea de absorbție, dezvăluind doar suportul plastic al parafinei. Cu toate acestea, în imaginea darkfield, întreaga regiune tumorală devine vizibilă și poate fi ușor identificată, prezentând modele de ramificare în țesutul adipos. În imaginea de fază, deshidratarea țesutului și neregularitățile de suprafață ale parafinei aproape elimină semnalul, deși unele indicații ale posibilei identificări a tumorii pot fi încă observate. Pentru a valida rezultatele, a fost efectuată o comparație cu imaginile microscopice histopatologice ale acelorași probe. Analiza a confirmat rezultatele obținute prin tehnica imagistică cu contrast de fază, chiar și cu aceste caracteristici specifice ale probei. Imaginile obținute folosind PXI și imaginile histopatologice sugerează că pentru probele de țesut proaspăt, acuratețea rezultatelor ar putea fi și mai precisă, cu informații critice inaccesibile despre structura tumorii.

Pentru a avea capacitatea de a evalua și optimiza doza medie de radiații utilizată în experimentele de imagistică medicală cu contrast de fază în laboratorul XIL, a fost necesară dezvoltarea unei metodologii dedicate dozimetriei. Având în vedere faptul că imagistica cu contrast de fază bazată pe interferometria cu griduri nu a fost utilizată până în prezent la nivel clinic, nu există protocoale pentru măsurarea și calcularea dozei de radiații primite de pacient. Pentru a avea o imagine clară în vederea optimizării performanțelor sistemelor interferometrice construite și a reducerii dozei la nivelurile clinice actuale, a fost necesară crearea unui sistem dozimetric care să ia în considerare toate elementele sistemului propus (geometrie, grile, spectru, filtre). Prima parte a metodologiei dozimetrice constă în măsurarea de KERMA în aer, iar a doua constă în calcule și simulări Monte Carlo pentru obținerea factorului de conversie necesar pentru doza glandulară medie absorbită de sân. Pentru efectuarea calculelor a fost utilizată o fantomă numerică standardizată a sânelui cu o grosime de 5 cm. Această fantomă constă dintr-o regiune centrală compusă din 50% țesut glandular și 50% țesut adipos, acoperit de un strat gros de 5 mm de țesut adipos 100% conceput pentru a reprezenta pielea. Factorul de conversie rezultat a fost determinat la 0,464 pentru configurația noastră experimentală specifică. Acest factor de conversie facilitează calcularea dozei glandulare medii prin înmulțirea KERMA atmosferică incidentă măsurată cu acest factor.

Al doilea experiment prezentat în această lucrare a fost o extensie a interferometrului Talbot-Lau de 5,7 metri prezentat anterior, cu scopul de a îmbunătăți vizibilitatea franjelor, menținând în același timp aceeași sensibilitate unghiulară ridicată prin explorarea a două noi îmbunătățiri ale performanței interferometrului față de aplicațiile medicale, cum ar fi doza mai mică și sensibilitatea crescută pentru identificarea structurii anormale în sân. A fost construit și

optimizat un interferometru cu unghi înclinat de 5,84 metri (GAI) care funcționează la o incidență de 45 °. În special, atinge o sensibilitate unghiulară remarcabilă de 0,82 μradiani și un contrast al franjelor de 22%. Interferometrul a fost utilizat pentru a capta imagini ale acelorași structuri care imită formațiunile maligne la o energie medie de 30 keV. Rezultatele obținute oferă informații valoroase și detalii complexe despre aceste obiecte, ajutând la diagnosticarea precoce, menținând în același timp o doză scăzută de radiații. Metoda de phase stepping necesită doar 1,68 mGy, în timp ce tehnica de refraction enhanced o reduce la 0,1 mGy.

Mai mult, capacitățile interferometrului GAI cu sensibilitate ultraînaltă propus au fost prezentate, atât prin metoda de phase stepping, cât și prin abordarea de refraction enhanced, prin reducerea dozei de radiații și îmbunătățirea vizibilității obiectelor asemănătoare tumorii. Chiar dacă rezultatele au fost impresionante, există încă probleme nerezolvate. Imaginile obținute prin tehnica refraction enhanced folosind sistemul GAI prezintă unele "umbre în mișcare", care se datorează franjelor reziduale Moiré din sistemul GAI. În timp ce imagini fără franje Moiré au fost obținute cu succes în condiții de incidență normală, alinierea și îndepărtarea franjelor devin mai dificile atunci când este vorba de interferometre GAI foarte lungi și extrem de sensibile. Este crucial să abordăm această problemă, deoarece umbrele pot interfera potențial cu procesul de diagnosticare. Cu toate acestea, în ciuda acestei limitări, este demn de remarcat faptul că, chiar și la o doză mică de 0,1 mGy, fibrele care imită tumorile rămân vizibile în ambele configurații experimentale.

Al treilea experiment explorează posibilitatea utilizării imagisticii cu contrast de fază pentru aplicații cardio-pulmonare și a fost realizat la Departamentul de Fizică și Astronomie de la Universitatea Johns Hopkins. Au fost obținute imagini ale unei artere umane folosind un interferometru lung Talbot-Lau și arată detalii semnificative în identificarea plăcii. Imaginea de dark-field oferă informații suplimentare valoroase care depășesc ceea ce se observă în imaginile de atenuare și fază. În cadrul acestei imagini, structurile din șesutul adipos și de pe peretele arterei devin vizibile, pe lângă macrocalcificarea identificată în imaginea de atenuare și fază. Aceste structuri mici sunt considerate a fi cristale de colesterol, care servesc ca indicatori timpurii ai trombozei și aterosclerozei.

Mai mult, pe această temă, imagini ale unei inimi de șobolan au fost obținute în laboratorul XII cu un interferometru de sensibilitate mare având sensibilitate unghiulară de 0,87 μradiani. Experimentul a fost realizat cu proba scufundată în formol și proba în aer. Diferențele dintre aceste două cazuri au indicat importanța caracteristicilor mediului. În situația probei imersate în formol, imaginea de fază a oferit rezultate excelente cu vizibilitate ridicată pentru artera coronară, în timp ce imaginea dark field a oferit cele mai impresionante rezultate pentru proba din aer. În acest caz, artera coronară și spațiul dintre peretele inimii și pericard sunt vizibile. Rezultatele obținute în aceste două experimente demonstrează capacitățile remarcabile ale metodei propuse pentru potențiale aplicații cardio-pulmonare. Cu toate acestea, ele subliniază, de asemenea, necesitatea de a îmbunătăți performanța tehnicii în continuare și de a o personaliza pe baza cerințelor specifice ale aplicației.

Mai mult, în timp ce experimentele prezentate în această teză demonstrează că tehnica propusă poate fi implementată cu un tub cu raze X, există potențial de îmbunătățire substanțială a metodei pentru a atinge capacitățile maxime ale PXI în aplicațiile medicale. Sursele convenționale de raze X au limitări în ceea ce privește timpul de expunere, sensibilitatea, rezoluția spațială și vizibilitatea franjelor atunci când vine vorba de interferometria cu sensibilitate mare. Ele emit radiații în toate direcțiile, iar fluența fonică este insuficientă pentru imagistica clinică rapidă la aceste distanțe extinse. Pentru a obține rezultate optime, o sursă ideală pentru mamografia interferometrică ar trebui să emită o fluență fonică de aproximativ 10^{10} fotoni / mm^2 sau mai mare, acoperind zona comprimată a sânului la distanțe de câțiva metri. În plus, dimensiunea spotului sursă ar trebui să fie în mod ideal în intervalul de 1 μm , oferind coerență spațială. Acest lucru ar îmbunătăți semnificativ rezoluția spațială, ar amplifica efectele de fază și, eventual, ar elimina necesitatea gridului sursei.

Sursele de raze X generate de laseri de mare putere pot fi o soluție ideală pentru astfel de aplicații medicale. Acestea oferă luminozitate și direcționalitate semnificativ mai mari în comparație cu tuburile convenționale, furnizând un număr mare de fotoni pe distanțe lungi, într-un con îngust și în durate extrem de scurte.

Ultima parte a acestei teze a evidențiat posibilitatea integrării interferometrelor lungi, sensibile cu surse de raze X intense, bine focalizate și coerente spațial, generate de laseri de mare putere. Simularea efectuată cu XWFP cu surse similare cu cele produse cu laseri și interferometre lungi Talbot-Lau pe fantome medicale numerice, cum ar fi obiecte asemănătoare tumorilor mamare sau vaselor de sânge, a arătat capacitatea acestei metode de a îmbunătăți vizibilitatea și de a reduce doza pentru pacient. Acest studiu s-a axat pe dezvoltarea și optimizarea interferometrului pentru a fi adecvat pentru implementarea clinică pentru a obține o vizibilitate sporită a anomaliilor sau malignităților în țesuturi și doze mici. În ceea ce privește sursele de raze X generate cu laser, dezvoltarea lor avansează rapid și ar putea îndeplini toate cerințele necesare pentru imagistica interferometrică medicală. Sursele de raze X Betatron se apropie de nivelul necesar de performanță pentru imagistica interferometrică a sânului, iar optimizarea computațională inițială a sursei inverse de împrăștiere Compton (ICS) arată, de asemenea, promițător pentru imagistica sânului. În consecință, prin efectuarea unei optimizări teoretice și experimentale suplimentare, este foarte probabil să se obțină surse de raze X adecvate pentru imagistica medicală folosind laseri din clasa 100 TW sau chiar din clasa 10 TW.

În concluzie, datele experimentale, calculele și simulările prezentate în teză indică faptul că imagistica cu contrast de fază poate deveni o tehnică alternativă sau adițională la metodele convenționale de radiologie medicală utilizate pentru screening în prezent. Cu metodele propuse au fost obținute imagini cu vizibilitate crescută, doze mici și detalii extrem de fine, asociate în general cu cancerul de sân în stadiu incipient sau placa arterială. Chiar dacă rezultatele obținute până în prezent sunt impresionante, capacitatea maximă a acestei tehnici va fi atinsă cu o sursă de raze X coerentă, intensă, cu flux mare generată cu laseri de mare putere.

Bibliografie

1. Jens Als-Nielsen, Des McMorrow. Elements of Modern X-ray Physics - 2nd edition. s.l. : John Wiley & Sons, Ltd, 2011.
2. A.G. Michette, C.J. Buckley. X-ray Science and Technology. s.l. : IOP Publishing Ltd, 1993.
3. Knoll, Glenn F. Radiation Detection and Measurement -3rd edition . s.l. : John Wiley & Sons, Inc., 2000.
4. X-Ray Interactions: Photoabsorption, Scattering, Transmission and Reflection $E = 50\text{-}30,000$ eV, $Z = 1\text{-}92$. B.L. Henke, E.M. Gullikson, and J.C. Davis. 1993, Atomic Data and Nuclear Data Tables, Vol. 54, pp. 181-342.
5. X-ray phase imaging reaching clinical uses. Momose, Atsushi. 2020, Physica Medica, Vol. 79, pp. 93-102.
6. X-ray phase-contrast imaging: from pre-clinical applications towards clinics. Bravin, A., Coan, P., & Suortti, P. 2012, Physics in Medicine & Biology, Vol. 58.
7. Advanced X-ray Imaging Technology. Pfeiffer D, Pfeiffer F, Rummeny E. 2020, Recent Results Cancer Res, Vol. 216, pp. 3-30.
8. X-Ray Phase-Contrast Technology in Breast Imaging: Principles, Options, and Clinical Application. Seyedamir Tavakoli Taba, Timur E. Gureyev, Maram Alakhras, Sarah Lewis, Darren Lockie, and Patrick C. Brennan. 2018, American Journal of Roentgenology, Vol. 211.
9. The application of synchrotron radiation to X-ray interferometry. Hart, M. 1980, Nuclear Instruments and Methods, Vol. 172, pp. 209-214.
10. Subnanoradian X-ray phase-contrast imaging using a far-field interferometer of nanometric phase gratings. Wen, H., Gomella, A., Patel, A. et al. 2013, Nature Communication.
11. Phase objects in synchrotron radiation hard x-ray imaging. Cloetens, P., Barrett, R., Baruchel, J., Guigay, J.-P. and Schlenker, M. 1996, J. Appl. Phys, Vol. 29, pp. 133-146.
12. X-ray Phase Contrast Imaging from Synchrotron to Conventional Sources: A Review of the Existing Techniques for Biological Applications. Laurene Quenot, Sylvain Bohic and Emmanuel Brun. 2022, Appl. Sci., Vol. 12.
13. Performance evaluation of x-ray differential phase contrast computed tomography (P.C.T.) with respect to medical imaging. Rainer Raupach, Thomas Flohr. 2012, Medical Physics, Vol. 39, pp. 4761-4774.
14. Analytical evaluation of the signal and noise propagation in x-ray differential phase-contrast computed tomography. Raupach R, Flohr TG. 2011, Phys Med Biol. , Vol. 56, pp. 2219-44.
15. Edge-illumination x-ray phase-contrast imaging. Olivo, Alessandro. 2021, Journal of Physics: Condensed Matter, Vol. 33.

16. Talbot phase-contrast x-ray imaging for the small joints of the hand. Stutman D, Beck TJ, Carrino JA, Bingham CO. 2011, *Phys Med Biol*, Vol. 56, pp. :5697-720.
17. , X-ray phase imaging with a grating interferometer. [12] Timm Weitkamp, Ana Diaz, Christian David, Franz Pfeiffer, Marco Stampanoni, Peter Cloetens, and Eric Ziegler. 2005, *Opt. Express*, Vol. 13, pp. 6296-6304.
18. Phase retrieval and differential phase-contrast imaging with low-brilliance X-ray sources. F. Pfeiffer, T. Weitkamp, O. Bunk, C. David. 2006, *Nature Phys*, Vol. 2, pp. 258-261.
19. High sensitivity X-ray phase contrast imaging by laboratory grating-based interferometry . Joan Vila-Comamala, Lucia Romano, Konstantins Jefimovs, Hector Dejea, Anne Bonnin, Andrew C. Cook, Ivo Planinc, Maja Cikes, Zhentian Wang, and Marco Stampanoni. 2021, *Opt. Express*, Vol. 29, pp. 2049-2064.
20. X-ray dark-field chest imaging: qualitative and quantitative results in healthy humans. Gassert, Florian T., Theresa Urban, Manuela Frank, Konstantin Willer, Wolfgang Noichl, Philipp Buchberger, Rafael Schick et al. 2021, *Radiology*, Vol. 301, pp. 385-395.
21. X-ray dark-field chest imaging for detection and quantification of emphysema in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a diagnostic accuracy study. Willer, Konstantin, Alexander A. Fingerle, Wolfgang Noichl, Fabio De Marco, Manuela Frank, Theresa Urban, Rafael Schick et al. 2021, *The Lancet Digital Health*, Vol. 3, pp. 733-744.
22. Dark-field computed tomography reaches the human scale. Viermetz, Manuel, Nikolai Gustschin, Clemens Schmid, Jakob Haeusele, Maximilian von Teuffenbach, Pascal Meyer, Frank Bergner et al. 2022, *Proceedings of the National Academy of Sciences* , Vol. 119.
23. World Health Organization. [Online] [Cited: iunie 30, 2023.] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>.
24. American Cancer Society. [Online] [Cited: iunie 30, 2023.] <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection/mammograms/limitations-of-mammograms.html>.
25. . Non-invasive classification of microcalcifications with phase-contrast X-ray mammography. [3] Wang, Z., Hauser, N., Singer, G. et al. 2014, *Nat Commun*, Vol. 5.
26. Recent advances in X-ray imaging of breast tissue: From two- to three-dimensional imaging. L. Heck, J. Herzen. 2020, *Physica Medica*, Vol. 79, pp. 69-79.
27. Behling, Rolf. MODERN DIAGNOSTIC X-RAY SOURCES. s.l. : Taylor & Francis Group, LLC, 2016.
28. Synchrotron radiation and structural proteomics. al., Pechkova et. 2011, CRC Press.
29. Optimization of propagation-based x-ray phase-contrast tomography for breast cancer imaging. Baran, Patrycja, et al. 6, 2017, *Physics in Medicine & Biology*, Vol. 62, p. 2315.

30. X-ray phase-contrast imaging. Endrizzi, M. 2018, Nuclear instruments and methods in physics research section A: Accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment, Vol. 878, pp. 88-98.
31. On the evolution and relative merits of hard X-ray phase-contrast imaging methods. al., Wilkins S. et. 2010, Phil. Trans. R. Soc. A, Vol. 372, p. 20130021.
32. X-ray phase contrast imaging: From synchrotrons to conventional sources. Olivo A., Castelli E. 2014, La rivista del nuovo cimento , Vol. 37, pp. 467-508.
33. "Medical phase contrast x-ray imaging: current status and future prospects. Lewis, Robert A. 16, 2004, Physics in medicine & biology, Vol. 49, p. 3573.
34. Development of phase-contrast X-ray imaging techniques and potential medical applications. Zhou, Shu-Ang, and Anders Brahme. 3, 2008, Physica Medica, Vol. 24, pp. 129-148.
35. Tailless X-Ray Single-Crystal Reflection Curves Obtained By Multiple Reflection. Bonse, U., and M. Hart. 9, 1965, Applied Physics Letters, Vol. 7, pp. 238-240.
36. The application of synchrotron radiation to X-ray interferometry. Hart, Michael. 1-2, 1980, Nuclear Instruments and Methods, Vol. 172, pp. 209-214.
37. Coherent X-ray Optics. Paganin, D. M. 2006, Oxford University Press.
38. Holotomography: Quantitative phase tomography with micrometer resolution using hard synchrotron radiation x rays. P. Cloetens, et al. 19, 1999, Appl. Phys. Lett, Vol. 75.
39. Phase-contrast imaging using polychromatic hard X-rays. Wilkins, S. W., et al. 6607, 1996, Nature, Vol. 384, pp. 335-338.
40. X-ray phase contrast imaging of biological specimens with femtosecond pulses of betatron radiation from a compact laser plasma wakefield accelerator. Kneip, S., et al. 9, 2011, Applied Physics Letters, Vol. 99.
41. Facts relating to optical science. Talbot, H. F. 4, 1836, The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science, pp. 401-407.
42. Wild, R. The Talbot effect. 2005 .
43. Phase-contrast radiographs of nonstained rat cerebellar specimen. Momose, Atsushi, and Jun Fukuda. 4, 1995, Medical physics , Vol. 22, pp. 375-379.
44. X-ray dark-field and phase-contrast imaging using a grating interferometer. Pfeiffer, F., et al. 20, 2009, Journal of Applied Physics 105.10 , Vol. 105.
45. Slit-scanning differential x-ray phase-contrast mammography: Proof-of-concept experimental studies. al., Koehler et. 2015, Medical physics, Vol. 42.
46. Demonstration of X-ray Talbot interferometry. Momose, Atsushi, et al. 7B, 2003, Japanese journal of applied physics, Vol. 42, p. L866.
47. A universal moiré effect and application in X-ray phase-contrast imaging. Miao, Houxun, et al. 9, 2016, Nature physics, Vol. 12, pp. 830-834.

48. Berns EA, Pfeiffer DE, Butler PF, et al. ACR - American College of Radiology Digital mammography - Quality Control . s.l. : College of Radiology, 2020.
49. New Capabilities of the FLUKA Multi-Purpose Code. al., C. Ahdida et. 2022, *Frontiers in Physics* , Vol. 9.
50. FLAIR: A Powerful But User Friendly Graphical Interface For FLUKA. Vlachoudis, V. 2009, *Proc. Int. Conf. on Mathematics, Computational Methods & Reactor Physics*, Vols. Saratoga Springs, New York.
51. Toward Clinically Compatible Phase-Contrast Mammography. Scherer K, Willer K, Gromann L, Birnbacher L, Braig E, Grandl S, et al. 6, 2016, *PLoS ONE*, Vol. 10.
52. Dose-compatible grating-based phase-contrast mammography on mastectomy specimens using a compact synchrotron source. Eggl, E., Grandl, S., Sztrókay-Gaul, A. et al. 2018, *Sci Rep*, Vol. 8.
53. Low-dose, simple, and fast grating-based X-ray phase-contrast imaging. Peiping Zhu, Kai Zhang, Zhili Wang, Yijin Liu, Xiaosong Liu, Ziyu Wu, Samuel A. McDonald, Federica Marone, and Marco Stampanoni. 31, 2010, *PNAS*, Vol. 107, pp. 13576-13581.
54. "High Energy X-ray Phase-Contrast Imaging Using Glancing Angle Grating Interferometers. Stutman D., Stayman J.W., Finkenthal M., Siewerdsen J.H. 2013, *Proc SPIE*, Vol. 8668.
55. High energy x-ray phase contrast CT using glancing-angle grating interferometers. Sarapata, A., Stayman, J.W., Finkenthal, M., Siewerdsen, J.H., Pfeiffer, F. and Stutman, D. 2014, *Med. Phys.*, Vol. 41.
56. High aspect ratio gratings for X-ray phase contrast imaging. Jürgen Mohr, Thomas Grund, Danays Kunka, Johannes Kenntner, Juerg Leuthold, and Jan Meiser. 2012, *AIP Conference Proceedings*, pp. 41-50.
57. Phase-Contrast CT: Qualitative and Quantitative Evaluation of Atherosclerotic Carotid Artery Plaque. Holger Hetterich, Marian Willner, Sandra Fill, Julia Herzen, Fabian Bamberg, Alexander Hipp, Ulrich Schüller, Silvia Adam-Neumair, Stefan Wirth, Maximilian Reiser, Franz Pfeiffer, Tobias Saam. 3, 2014, *RSNA Radiology*, Vol. 271.
58. X-ray phase contrast imaging and noise evaluation using a single phase grating interferometer. J. Rizzi, P. Mercère, M. Idir, P. Da Silva, G. Vincent, and Jérôme Primot. 2013, *Optics Express*, Vol. 21, p. 17340.
59. Numerical simulation of novel concept 4D cardiac microtomography for small rodents based on all-optical Thomson scattering X-ray sources. Panetta, D., Labate, L., Billeci, L. et al. 8439, 2019, *Sci. Rep.*, Vol. 9.
60. Thomson backscattering X-rays from ultra-relativistic electron bunches and temporally shaped laser pulses. al., P. Tomassini et. 2005, *Appl. Phys.*, Vol. 80, pp. 419-436.
61. Production of high-quality electron beams in numerical experiments of laser wakefield acceleration with longitudinal wave breaking. al., P. Tomassini et. 121301, 2003, *Phys. Rev. Acc. Beams*, Vol. 6.

62. Femtosecond x-rays from Thomson scattering using laser wakefield accelerators. P. Catravas, E. Esarey, W.P. Leemans. 1828, 2001, Meas. Sci. Technol, Vol. 12.
63. Particle injection into the wave acceleration phase due to nonlinear wake wave breaking. al., S.V. Bulanov et. R5257, 1998, Phys. Rev., Vol. E 58.
64. Femtosecond x rays from laser-plasma accelerators. S. Corde, K. Ta Phuoc, G. Lambert, et al. 1, 2013, Rev. Mod. Phys, Vol. 85.
65. Laser wakefield accelerator based light sources: potential applications and requirements. F. Albert, A. G. R. Thomas, S. P. D. Mangles, S. Banerjee, S. Corde, A. Flacco, M. Litos, D. Neely, J. Vieira, Z. Najmudin. 084015, 2014, Plasma Phys. Control. Fusion, Vol. 56.