

## [ 研究成果報導 ]

## 利用同步輻射光源的相對比 X 光顯微術

中央研究院物理所 胡宇光

相對比 X 光顯微術(phase contrast microradiology)與傳統之 X 光照相術(radiology)最大的不同之處在於 radiology 自從 Röntgen 發現 X 光以來[1]，一直是以物質 X 光吸收係數的不同，也就是 X 光折射係數之虛數部(imaginary part of the index of refraction)，作為成像對比之依據，而相對比 X 光顯微術則進一步利用實數部(real part of the index of refraction)，來加強成像之對比。自從於 1994 年被發現可利用同步輻射(synchrotron radiation)取得前，相對比作為 X 光成像機制的可能性，雖然已得到理論及實驗(利用傳統 X 光源)證實，但其應用之可能性並未得到重視。其理論基礎與傳統光學完全相同，只是 X 光照相術使用之光源波長較短(X 光波長約小於 1Å)而已；相對比成像早已廣泛應用在光學顯微術成為基本之成像對比(contrast formation)方式之一。利用高度相干性(high coherence)之電子光源所造成之邊緣干涉現象，也早已成為電子顯微鏡之基本技術。相對比 X 光顯微術之所以未受到重視，最主要之原因在於缺乏合適之光源。一般的共識是傳統之 X 光源缺乏達成像干涉現象所需之光源相干性。光源之相干性雖然可以用光學方式改進—例如使用狹縫或小孔—但是會造成光源強度的大量損失，使得成像所需要的時間過長而不切實際。

在同步輻射進展到所謂的第三代同步輻射(Third Generation Synchrotron Radiation Source)—其主要之目標就是在提高光源之亮度及相干性—研究者終於具有足夠之光源相干性嘗試相對比 X 光照相術之研究。在本人與瑞士及韓國之合作者於 1998 年開始此項研究之前，有數個研究群、特別如在參考文獻中所引用的[2]，在這方面的研究已取得相當的進展。其中絕大部分之研究是在第三代同步輻射光源所進行的。我們開始此項研究之動機、也是主要的貢

獻即是在於理解並證實其實相對比 X 光照相術並不需要第三代同步輻射光源所帶來的高度相干性。根據我們對基本光學原理之理解，不論是利用邊緣折射或是繞射所需要的光源空間及時間相干性都相當的低。也就是說幾乎所有的同步輻射光源(包括二十年前的第零代光源)甚至是某些小型加速器所產生的 X 光都足以產生顯著的影像加強效果。這項簡單之進展，卻出乎意料之外(為何過去二十年中沒有人利用較早期同步輻射進行類似實驗)的帶來了許多嶄新的應用可能性。

這項結論所帶來最明顯利益當然就是幾乎所有的同步輻射光源皆可進行此項應用。此外我們發現對相干性之低要求，進行相對比 X 光照相術時，可使用非單色光。例如我們就使用同步輻射之白光(未經任何分光)即可取得高對比、高解析度之影像。白光之強度一般約較單色光(monochromatic x-ray)強一百至一千倍，也就是說我們之研究帶來了百倍以上之利益。利用白光之高強度，我們進行了首次之高階析度( $\sim 1\mu\text{m}$ )高對比之即時相對比 X 光顯微術。

我們目前研究之對象包括了材料生物及醫學研究之樣本。合作的對象包括了本國、韓國、瑞士及美國在不同領域之專業研究群。雖然此項跨領域之合作，因專業之差距及隔閡，以及此新技術應用於不同領域時所面臨之各種技術問題，研究之短期目標仍然定位在各種應用之可行性研究。但是在過去一年多之密集合作下，仍然取得了數項值得一提的研究成果，這些成果讀者除可參閱本文所附之影像及解說外(圖一至七)，我們可以歸納如下：

一、第一條完全利用白光之專屬相對比 X 光顯微術光束線之設立。在韓國浦項光源的白光光束線證實了白光相對比 X 光顯微術在高時間、空間解析度、高對比成像之可行性。因此專屬光束線之設立，使我們有足

夠之光束線時間，進行各項應用研究之可行性分析。

相較於其他設施之進行相對比 X 光顯微術之光束線—多半使用能提高光源亮度之插件磁鐵 (insertion devices, 例如 undulator or wiggler)、X 光單色儀、X 光曲面聚光鏡等昂貴 (此類光束線之造價在數百萬美金以上) 之元件，此條光束線之造價不超過十五萬美金。此建造費用尚包括一些設施是爲了將來升級光束線時所使用，否則可更低。光束線之全部建造時間不超過三個月。例如本人建議新加坡國立大學建造之類似光束線，建造費用即低於三萬美金，並於三個月內完成了包括安全檢查之所有建造工程。

除了經濟因素外，此類光束線並可在幾乎完全不損失影像品質之條件下，提供了數項其他所謂之「頂級」光束線所沒有之優點：例如因完全剔除了 X 光光學元件，也因此成像可免於光學元件製造時不可避免之缺陷所帶來之成像問題。同時利用同步輻射本身之光源發散所取得之大成像面積 (可達  $5 \times 10 \text{ cm}^2$ ，相對於 undulator source 之  $< 2 \times 2 \text{ mm}^2$ )，在進行大面積之成像時不需要使用附加光學元件來「擴展」光束，使其能涵蓋較大面積之樣品。此外超高之 X 光強度允許我們使用不同材質及厚度之「濾波片」，(filter/attenuator) 可將過濾低能量之 X 光使得 X 光之平均能量大幅提高—意味著低電子能量之同步輻射光源也可進行需要高穿透力之 radiology 實驗。這些優勢可由與其他研究 [6-11] 對比可以清楚的顯現。

二、利用高亮度之同步輻射白光，加上適當如前述之濾波元件，我們成功的觀察到動物內部循環、消化等器官動態影像。這項成果乃 X 光光源強度、準直性及影像擷取設備解析度利用相對比原理之完美匹配之結果。其將來之應用明顯可見。

三、利用相對比及即時高解析度之成像我們成功的證實了不需顯影劑 (contrast agent) 之微心臟血管造影術。顯影劑之注射是心臟血管造影術所造成之病患死亡之最主要原因，如能利用我們所發展之技術，將可大幅降低致命率。此外對細微血觀之研究而言，即時注射顯影劑到局部之區域有相當

之技術困難，我們此項研究應用將可大幅簡化此技術問題、對腫瘤等之醫學研究將有相當之助益。

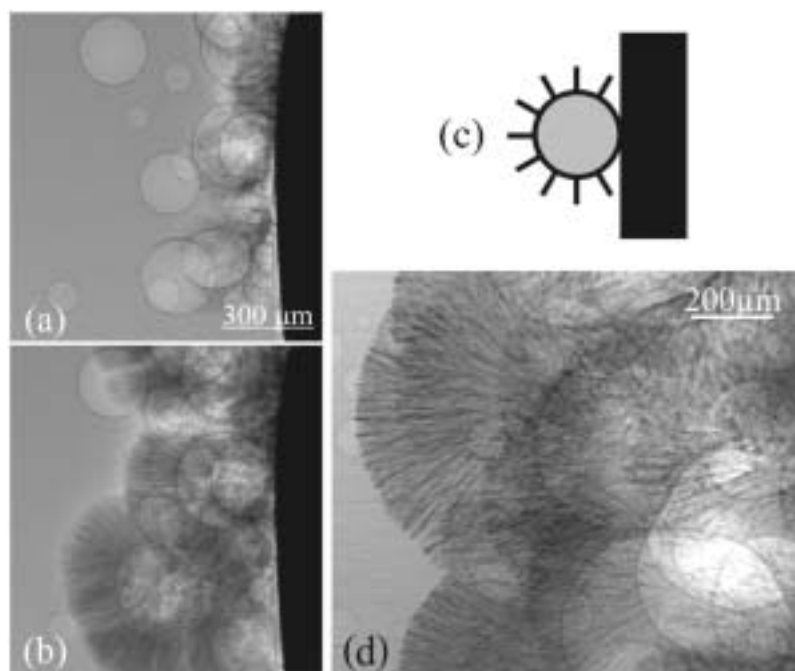
四、即時、高對比、高解析度之相對比 X 光顯微術應用在材料科學上，使我們得以進行數項動態之顯微研究。這些研究包括晶粒及晶界擴散及其在受到應力作用時之破裂現象等之直接即時觀察。我們也利用此技術研究電化學，包括電鍍電解等現象之動態顯微研究。研究成果包括首次證實金屬鍍層可在氫氣氣泡之表面形成，造成最終金屬鍍層之孔洞缺陷，以及在電解液中受電極影響所產生之「空乏區」(depleted region) 之觀察。[12]

這些成果雖然是只是在本技術之「萌芽」期間所完成，但是根據我們對此技術之優越性之信心，未來之應用將更廣泛。這些成果已引起同步輻射應用領域之研究人員之高度興趣，並獲得超過多次以上國際研討會之邀請演講。此外，如眾所週知，同步輻射因其爲大型研究設備所帶來之不便利性，使得任何同步輻射技術在尋求廣泛應用有相當之限制。特別是在臨床醫學如心臟血管造影術 (Angiography)、支氣管造影術 (bronchography)、胸部腫瘤 X 光造影術 (mammography) 等，雖然利用同步輻射光源之可行性甚至優越性皆早經證實，但是除非小型化之同步輻射或其他加速器能夠普遍並裝設於醫院中，一般的共識是醫院及醫生不太可能將病患送至大型研究用同步輻射設施作診斷。這也是發展這些技術的計劃在國外所遭遇到的困難與瓶頸。我們所發展之技術，因爲原理及設施之簡易，將是最可能利用小型或傳統光源進行之相對比 X 光顯微術之方式。如果此項發展可如我們預期的於數年達成，以目前相對比 X 光顯微術所證實較傳統相對比 X 光照相術達到 100 倍以上之解析度 1000 倍以上之對比提昇，對癌症及其他健康威脅之早期診斷將可有革命性之影響。

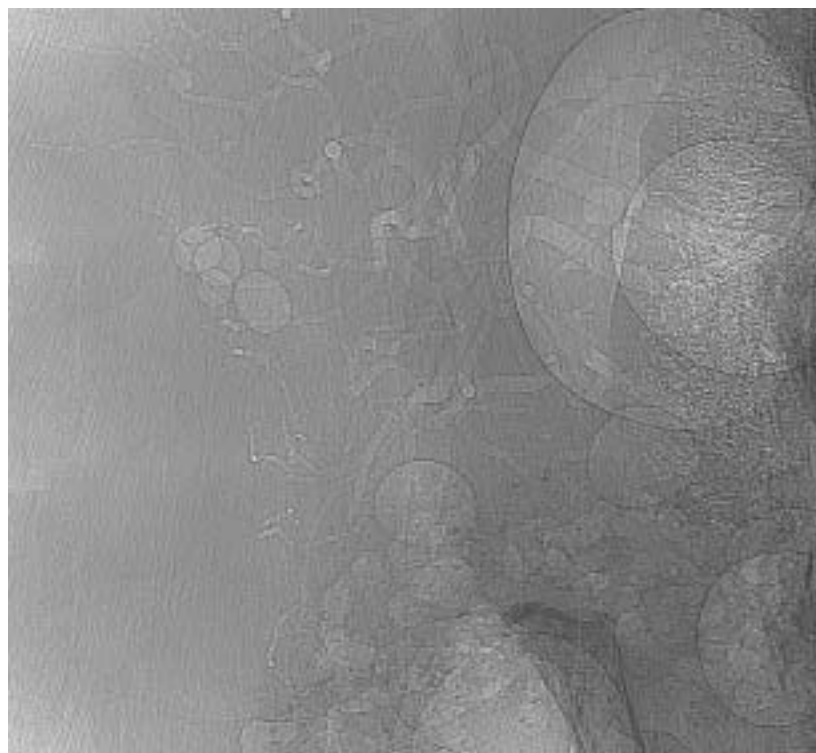
#### 參考文獻

- [1] Röntgen, W. C. On a new kind of ray, a preliminary communication. Würzburg Physico-Medical Society on December 28,

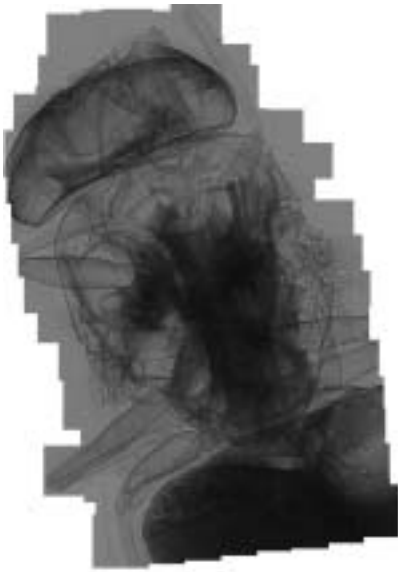
- 1895 [translated by Stanton, A. *Nature* 53, 274 (1896)].
- [2] Fitzgerald, R. Phase-sensitive X-ray imaging. *Physics Today* 53, 23- (2000).
- [3] Hwu, Y. et al., Coherence-enhanced synchrotron radiology: Refraction versus diffraction mechanisms, *J. Appl. Phys.* 86, 4613-4618 (1999).
- [4] Hwu, Y. et al., Use of Photoelectron Microscopes as X-ray Detectors for Imaging and Other Applications, *Nucl. Instrum. Meth. A* 437, 516 (1999).
- [5] Y. Hwu et al., Coherence based contrast enhancement in x-ray radiography with a photoelectron microscope, *Appl. Phys. Lett.* 75, 2377-2379 (1999).
- [6] Snigirev, A. & Snigireva, I. On the possibilities of x-ray phase contrast microimaging by coherent high-energy synchrotron radiation. *Rev. Sci. Instrum* 66, 5486-5492 (1995)
- [7] Chapman, D., et al. Diffraction enhanced x-ray imaging. *Phys Med Biol*, 2015-2025 (1997)
- [8] Pogany, A., Gao, D., Wilkins, S. W., Contrast and resolution in imaging with a microfocus x-ray source, *Rev. Sci. Instrum.* 68, 2774 (1997).
- [9] Wilkins, S. W., et al. Phase-contrast imaging using polychromatic hard x-rays. *Nature* 384, 335-338 (1996)
- [10] Y. Kagoshima, Y. Tsusaka, K. Yokoyama, K. Takai, S. Takeda, J. Matsui, Phase-Contrast X-ray Imaging Using Both Vertically and Horizontally Expanded Synchrotron Radiation X-rays with Asymmetric Bragg Reflection, *Jpn. J. Appl. Phys.*, 38 L470 (1999).
- [11] Momose, A., Takeda, T., Itai, Y. & Hirano, K. Phase-contrast X-ray computed tomography for observing biological soft tissues. *Nature Medicine* 2, 473-475 (1996)
- [12] W. L. Tsai, P. C. Hsu, Y. Hwu, C. H. Chen, L. W. Chang, H. M. Lin, J. H. Je, A. Groso, G. Margaritondo: "Buliding on bubbles in metal electrodeposition", *Nature* 417, 139 (2002).



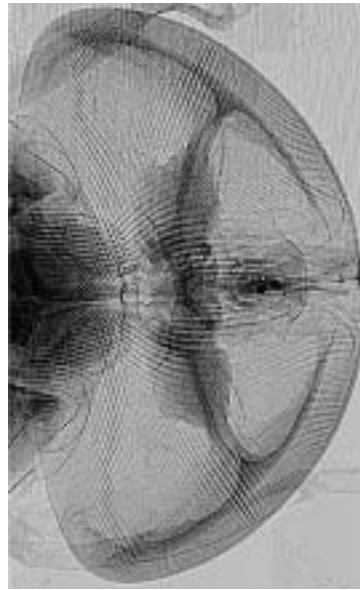
圖一 (a)在電鍍鋅的過程中，陰極反應包含了鋅離子的還原及氫氣氣泡的產生(來自於水的電解)；(b)在二者同時發生的情況下，可在氫氣氣泡表面形成具有導電性的物質，而使鋅離子在其表面還原進而長成輻射狀針狀結構；(c)為此反應之示意略圖；(d)為氫氣氣泡上針狀鋅鍍層細部結構。



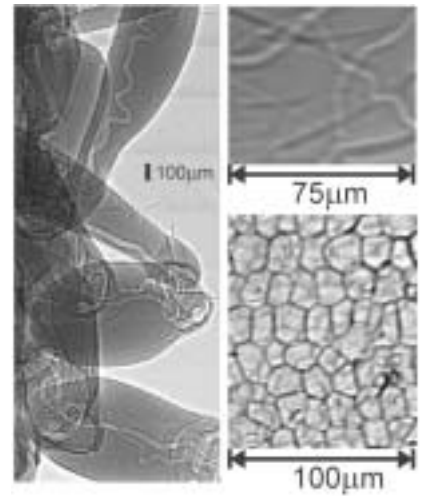
圖二 傳統血管造影術須在血管內注射對 X 光具有較高吸收能力的顯像劑，才足以產生足夠的吸收對比(absorption-contrast)，而將血管形態顯像出來。然而藉由同步輻射所產生之高亮度、高準直度 X 光，利用相對比(phase-contrast)的原理，則可產生足夠的對比，足以將生物體內的軟組織加以區別顯像出來。圖中顯示的是白老鼠體內內臟及血管分佈。影像的優異品質，無須藉助注射碘化物等顯像劑，即可直接觀察極細微(小於 10 毫米)的血管(整個影像寬度約為 1 公分)。



圖三



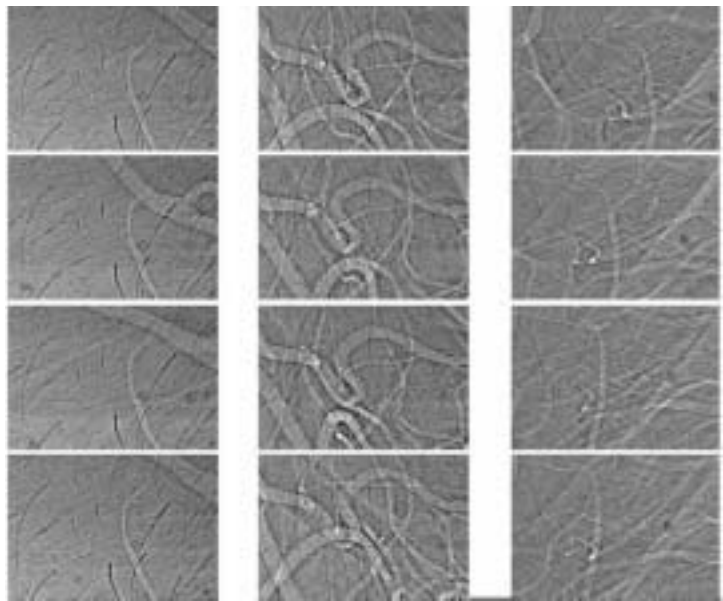
圖四



圖五

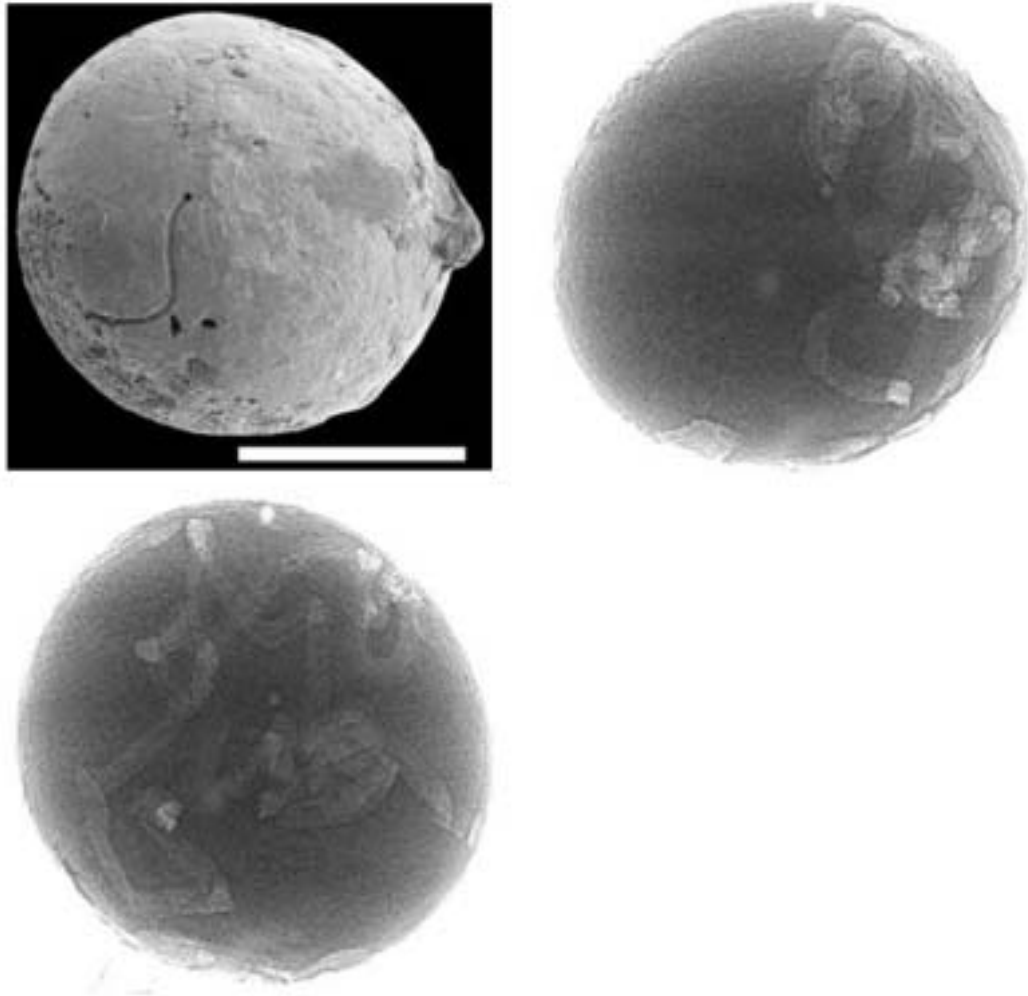


圖六甲



圖六乙

圖三至圖六 對於小昆蟲等對於 X 光幾乎無法造成吸收產生對比的微小物體而言，經過相對比的強化後即可成像。圖三為蒼蠅體內的結構；圖四為果蠅頭部複雜的複眼結構；圖五左為螞蟻軀幹內微小的管狀循環系統；右上為圖五左之局部放大；右下為雙層的樹葉表皮細胞，顯示即便在細胞層級中，X 光的相對比已可形成影像；圖六甲：即使在小昆蟲體內，亦可觀察到不可思議的複雜而對稱的結構。而這些影像皆可用動態攝影的方式直接觀察其運動的狀態。圖六乙即是用此方式取得的一系列此類影像。管狀循環系統的劇烈運動，可以精確的捕捉後加以分析。



圖七 X 光攝影的特性之一，即在於可在不破壞物體的情況下，而直接看到其內部組織。對於如化石等珍貴的樣品而言，此項能力尤其可貴。圖為遠古胚胎化石之外觀，從表面僅能觀察到有限的特徵，然而從 X 光影像中，卻可觀察到在胚胎中有著複雜的隧道纏繞其中。由對此絲狀孔道結構的仔細描繪，可以幫助解答此孔道形成原因的謎團。