



UMCS

UNIWERSYTET MARII CURIE-
SKŁODOWSKIEJ

W LUBLINIE

Wydział Matematyki Fizyki i Informatyki

Mgr inż. Konrad Wysogład

Nr albumu: 984239

Implementacja próbnika pozytonowego do badań tkanek biologicznych.

Implementation of a positron probe to study of biological
tissues

Rozprawa doktorska napisana w Katedrze Fizyki Materiałowej

pod kierunkiem dr hab. Bożeny Zgardzińskiej, prof. UMCS

LUBLIN, ROK 2022

Spis treści

1. Wstęp	9
2. Pozyton	11
2.1. Odkrycie pozytonu	11
2.2. Anihilacja pozytonu	13
3. Pozyt	15
3.1. Anihilacja pozytu	16
3.2. Atom Ps w materii skondensowanej i modele tworzenia Ps	17
3.2.1. Model Øre	17
3.2.2. Model reakcji gniazdowych	18
4. Pozyt dla porozymetrii	19
4.1. Model Tao-Eldrupa	19
4.2. Pick-off	21
4.3. Model pęcherzykowy	22
5. Detekcja promieniowania jądrowego.	23
5.1. Detektory	24
5.1.1. Detektory scyntylicyjne	24
5.1.2. Detektory półprzewodnikowe	26
5.2. Detektory światła scyntylicyjnego	28
5.2.1. Fotopowielacze elektronowe	29
5.2.2. Fotopowielacze półprzewodnikowe	31
6. Techniki pomiarowe PALS	33
6.1. Źródła pozytonów	33
6.1.1. Preparatyka źródła pozytonów do pomiarów materiałów biologicznych	35
6.2. Spektrometria koincydencji opóźnionych	37
6.3.1. Spektrometr typu Fast-Slow	40
6.3.2. Spektrometr typu Fast-Fast	43
6.4. Spektrometry cyfrowe	44
6.4.1. Cyfrowa obróbka sygnału spektrometrycznego	45
7. Wybrane elementy biofizyki i biochemii materiałów biologicznych	47
7.1. Budowa i funkcje komórek ludzkich.	47
7.2. Metabolizm komórek zdrowych i zmienionych nowotworowo.	49
8. Badania materiałów biologicznych metodą PALS	51

8.1.	Badania materiałów biologicznych i modelowych metodą PALS	51
9.	Hipoteza i cel badań	56
10.	Mobilny system spektrometryczny mPALS	57
10.1.	Idea działania układu detekcyjnego mPALS	57
10.1.1.	Układy elektroniczne głowicy mPALS	60
10.1.1.1.	Układ SiPM i scyntylatora (A)	60
10.1.1.2.	Blok wzmacniacza szybkiego (B)	61
10.1.1.3.	Blok wzmacniacza wolnego (C)	63
10.1.1.4.	Blok wolnych koincydencji (D)	68
10.1.1.5.	Blok zasilacza SiPM (E)	71
10.1.1.6.	Blok logiczny (F)	73
10.1.1.7.	Blok sterujący G	74
10.1.1.8.	Analiza problemów podczas uruchamiania prototypu.	76
10.1.2.	Testy funkcjonalne układu detekcyjnego mPALS	77
10.1.2.1.	Badanie wpływu zmiennego obciążenia scyntylatora na stabilność wzmocnienia układu pomiarowego	77
10.1.2.4.	Ocena wydajności absolutnej	81
10.2.	Analiza PALS z wykorzystaniem LT 9.2.	82
10.2.1.	Interfejs programu	82
10.2.2.	Analiza porównawcza widm uzyskiwanych spektrometrem mPALS i cyfrowym spektrometrem PALS.	85
11.	Reżim pomiarowy materiału biologicznego.	91
12.	Wyniki pilotażowych pomiarów próbek biologicznych spektrometrem PALS.	98
12.3.	Wyniki uzyskane na spektrometrze cyfrowym z głowicą mPALS	111
13.	Wnioski	114
14.	Literatura	116
15.	Spis tabel	120
16.	Spis rycin	121
17.	Wykaz osiągnięć	125

Podziękowania

Bardzo dziękuję żonie Marii Wysogład za wsparcie, cierpliwość, wyrozumiałość i dopingowanie mnie podczas pisania tej pracy.

Wyrażam wdzięczność rodzicom za bezcenną pomoc i wsparcie podczas całego okresu studiów.

Dziękuję pracownikom Katedry Fizyki Materiałowej, a wcześniejszego Zakładu Metod Jądrowych, za wsparcie podczas przygotowania tej pracy i sposobność współpracy w zgranym zespole.

Szczególne dziękuję promotorowi mojej pracy dr hab. Bożenie Zgardzińskiej, prof. UMCS za opiekę naukową. Dziękuję za pomoc, cierpliwość i zaangażowanie okazane mi podczas przygotowywania tej rozprawy i nie tylko.

Dziękuję dr Janowi Wawryszczukowi za wsparcie merytoryczne w czasie pisania tej pracy, a także przez cały okres mojej obecności w Katedrze Fizyki Materiałowej. Wsparcie dr Jana przyczyniło się do mojego ogromnego rozwoju w kierunku elektroniki jądrowej. Zaowocowało to otwarciem przeze mnie działalności gospodarczej skierowanej na zagadnienia detekcji promieniowania jądrowego.

1. Wstęp

Nowotwory w starzejącym się społeczeństwie stanowią poważne wyzwanie jako problem zarówno zdrowotny, jak i społeczny. Stosunkowo niedawno nauczyliśmy się diagnozować choroby nowotworowe, rozpoznawać typy nowotworów oraz minimalizować ich destrukcyjne działanie na ludzki organizm w procesie leczenia lub ich operacyjnego usunięcia. Rozwój technologiczny współczesnego społeczeństwa sprzyja ciąglemu ulepszaniu procesu diagnostycznego i terapeutycznego oraz poprawie jakości życia osób chorych. Jednak nawet w obecnych czasach kluczowym czynnikiem skutecznej terapii onkologicznej jest wczesne wykrycie nowotworu, które zwiększa rokowania pacjenta i szansę na wyleczenie.

Przed erą W. Roentgena każda diagnostyka opierała się na organoleptycznym sprawdzeniu organów wewnętrznych pacjenta. Odkrycie promieni X zapoczątkowało nową dziedzinę medycyny, jaką jest radiologia. Na przestrzeni dziesięcioleci fizycy wraz z radiologami udoskonalali metody diagnostyki, zwiększając ich dokładność. Do technik, które dominują w obecnych czasach, obok użycia promieniowania X (gammakamera, tomografia komputerowa) wykorzystuje się również pozytony (PET – Pozytonowa Tomografia Emisyjna). Technika PET zapoczątkowana w roku 1950 pozwala na określenie, w którym miejscu w organizmie znajduje się nowotwór, a nowokonstruowana generacja skanerów umożliwi dodatkowo pomiar średniego czasu życia pozytonów.

Techniką wykorzystującą pozytony oraz dodatkowo pozyt, do badań materiałowych (metali, półprzewodników, materiałów organicznych, porowatych i in.) jest spektroskopia czasów życia pozytonów (ang. Positron Annihilation Lifetime Spectroscopy, PALS). Technika ta pozwala na badanie struktury materiałów na poziomie nanoskali oraz wnioskowanie o właściwościach tych materiałów w korelacji z rozmiarami wolnych objętości w nich występujących, np. wakansów, dyslokacji, przestrzeni intra- i inter-molekularnych, porów.

Około roku 2016 w Katedrze Fizyki Materiałowej postawiono hipotezę, że pozytony stosowane w technice PALS, mogą mieć zastosowanie również w badaniach tkanek pochodzenia biologicznego, a w przyszłości – organizmów żywych. Pierwsze pilotażowe badania pokazały, że istnieje rozróżnienie w parametrach PALS uzyskiwanych dla różnego typu tkanek. Dwa lata później badania były prowadzone już na tkankach ludzkich zmienionych nowotworowo i ich zdrowych odpowiednikach. Rozwinięcie techniki PALS w kierunku badań układów biologicznych stwarza perspektywę rozwoju nowej gałęzi diagnostyki onkologicznej bazującej na pozycie, a w przyszłości – towarzyszącej obrazowaniu PET, gdzie wykorzystywane są pozytony. Tworzenie i anihilacja pozytu w układach biologicznych są słabo rozpoznane, m.in. z uwagi na utrudniony

dostęp do materiału do badań, konieczność pozyskania zgód komisji bioetycznych, ale również ze względu na wysoki stopień złożoności układów biologicznych.

Konieczne jest budowanie wiedzy o procesach anihilacji w materiale biologicznym. Sprzyja temu usprawnienie procesu detekcji, w tym praca nad stworzeniem układu detekcyjnego łatwego do wdrożenia w diagnostyce onkologicznej. Jako elektronik z doświadczeniem w elektronice analogowej i cyfrowej postanowiłem zaprojektować i wykonać zminiaturyzowane scyntylacyjne głowice pomiarowe, będące rozwinięciem spektrometru PALS. Ich zadaniem jest m.in. współpraca z digitizerami ADC w niesprzyjającym polu magnetycznym (np. NMR). Przedmiotem niniejszej pracy doktorskiej były badania konstrukcyjne prowadzące do opracowania zminiaturyzowanego detektora mPALS oraz badania materiału biologicznego pochodzącego od pacjentów zdiagnozowanych onkologicznie, przeprowadzone zarówno z wykorzystaniem cyfrowego spektrometru PALS wyposażonego w głowice Hamamatsu z kryształami BaF_2 , jak i w nowo opracowane detektory mPALS. Układ detekcyjny mPALS został przetestowany w warunkach laboratoryjnych oraz na materiale biologicznym.

2. Pozyton

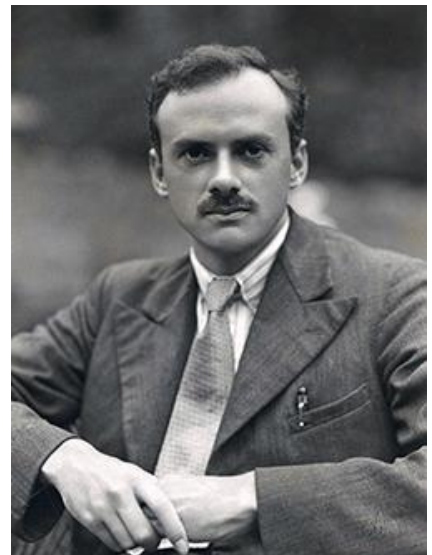
Pozyton to antycząstka z grupy leptonów mająca taki sam spin i masę jak elektron. Pozyton wnikający w materię ulega termalizacji i anihilacji z elektronem w czasie około 1 ps. Głębokość wnikania pozytonu to 10-1000 μm . Pozyton, termalizując, tworzy na swojej drodze tzw. „ścieżkę” wolnych elektronów i zjonizowanych atomów [1].

2.1. Odkrycie pozytonu

Odkrycie antycząstki elektronu zostało zapostulowane w 1928 roku przez Diraca [2]. Sugerował on, że elektrony mogą mieć ładunek zarówno dodatni, jak i ujemny. W artykule Dirac przedstawił m.in. swoje równanie oraz nową koncepcję spinu elektronu w celu wyjaśnienia efektu Zeemana.

W grudniu 1929 roku Dirac opublikował kolejny artykuł [3], w którym próbuje wyjaśnić rozwiązanie energii ujemnej dla nierelatywistycznego elektronu. Zbadano również hipotezę R. Oppenheimera, jakoby nieznanym rozwiązaniem miał okazać się proton. Jednakże Dirac przyznał, że z rozważań teoretycznych wynika, że nieznaną cząstką ma masę taką samą jak elektron, a także, jeśli zderzy się ona z elektronem, para będzie miała zbyt dużą szansę anihilacji, w zgodzie ze znaną wówczas teorią stabilności materii. Wówczas po raz pierwszy również pojawiło się pojęcie anty-elektronu:

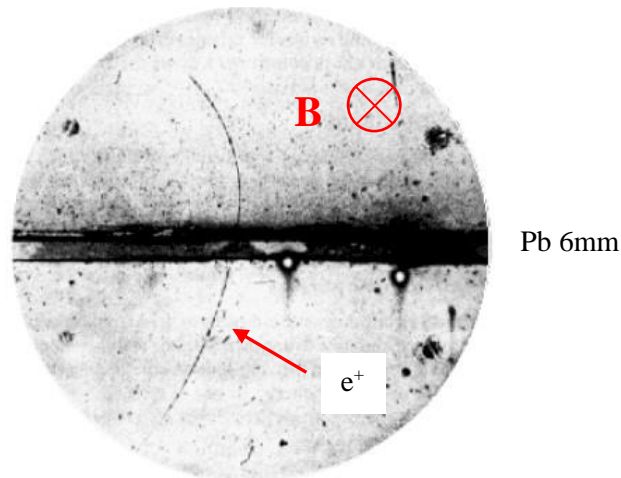
„We may call such a particle an anti-electron. We should not expect to find any of them in nature, on account of their rapid rate of recombination with electrons, but if they could be produced experimentally in high vacuum they would be quite stable and amenable to observation [4]”



Rys. 1 Paul A. M. Dirac

W roku 1923 Dmitri Skobeltsyn [5] badał interakcje kwantów gamma z powłoką elektronową atomu. Do obserwacji śladów elektronów użył komory Wilsona umieszczonej w polu magnetycznym. Analizując uzyskane zdjęcia, Skobeltsyn po raz pierwszy otrzymał szereg nowych wyników ukazujących mechanizm interakcji kwantów gamma z atomem: zmierzył m.in. przekroje na interakcje kwantów gamma z różnymi atomami. Analizując zdjęcia, dostrzegł, że nie wszystkie cząstki zaginają się w polu magnetycznym w jednym kierunku. Początkowo mylono te ślady z dodatnio naładowanymi protonami.

Eksperymenty z komorą Wilsona w polu magnetycznym przeprowadzili: P. Blackett, J. Okkialini i C. Anderson. Anderson do 1932 r. otrzymał kilkaset zdjęć oddziaływania promieniowania kosmicznego w komorze Wilsona [6]. Okazało się, że cząstki promieni kosmicznych obserwowane przez C. Andersona w komorze Wilsona, umieszczonej w polu magnetycznym pozostawiają ślady o przeciwnych kierunkach od spodziewanych dla znanych wówczas cząstek, tj. wśród cząstek zarejestrowanych w komorze Wilsona znalazły się zarówno cząstki naładowane ujemnie, jak i dodatnio.



Rys. 2 Obserwacja pozytonu w komorze Wilsona umieszczonej w polu magnetycznym. $=2,1 \text{ mT/m}^2$ [6].

Anderson umieścił w komorze Wilsona płytkę ołowianą o grubości 6 mm. Kiedy cząstka przechodziła przez płytkę, jej energia malała, a zatem krzywizna toru poruszającej się cząstki w polu magnetycznym powinna była wzrosnąć. Na rys. 2 przedstawiono jedno ze zdjęć wykonanych podczas eksperymentu. Ciemny pasek po środku to płytka ołowiana, ślad to cząstka tracąca energię. Po przestudiowaniu jonizacji, długości trajektorii i promienia krzywizny Anderson doszedł do jednoznacznego wniosku, że odkryta przez niego cząstka ma masę elektronową, ale jest naładowana dodatnio. Nowa cząstka została nazwana pozytonem [7].

Po eksperymentach Blacketta i Occhialiniego nie było już wątpliwości, że pozyton jest nową cząstką. Ponadto po raz pierwszy udało im się niezawodnie wykryć wytwarzanie pary elektron-pozyton w oddziaływaniu kwantów γ z materią. Blackett i Occhialini po raz pierwszy zwrócili uwagę, że to pozyton jest właśnie tą cząsteczką, którą P. Dirac przewidział krótko przedtem.

2.2. Anihilacja pozytonu

Według ujęcia kwantowej teorii pola, pozyton i elektron są cząstkami do siebie podobnymi. Pozyton i elektron są stabilnymi cząstkami i mogą istnieć w pustej przestrzeni. Podczas ich zderzenia przy niskich energiach dochodzi do anihilacji i emitowane jest promieniowanie anihilacyjne – energia i materia cząstek anihilujących przekształcana jest na n kwantów gamma γ :

$$e^- + e^+ \rightarrow n\gamma \quad (1)$$

Aby proces miał miejsce, muszą być spełnione zasady zachowania energii, pędu, momentu pędu, parzystości i ładunku.

Zjawisko anihilacji może odbywać się różnymi kanałami. Anihilacja może odbyć się 1-kwantowo, jednak taki przypadek może mieć miejsce tylko w pobliżu ciała, które przejmie część pędu odrzutu anihilującej pary elektron-pozyton (Rys. 3a). Przekrój czynny na anihilację jednofotonową $\sigma_{1\gamma}$, przyjmuje postać:

$$\sigma_{1\gamma} = 4\pi r_0^2 \cdot Z^5 \cdot \frac{v}{3c} \alpha^4, \quad (2)$$

gdzie: Z - to liczba porządkowa, $\alpha = 1/137$ - to stała struktury subtelnej, $r_0 = \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 m_e c^2}$ - to promień elektronu.

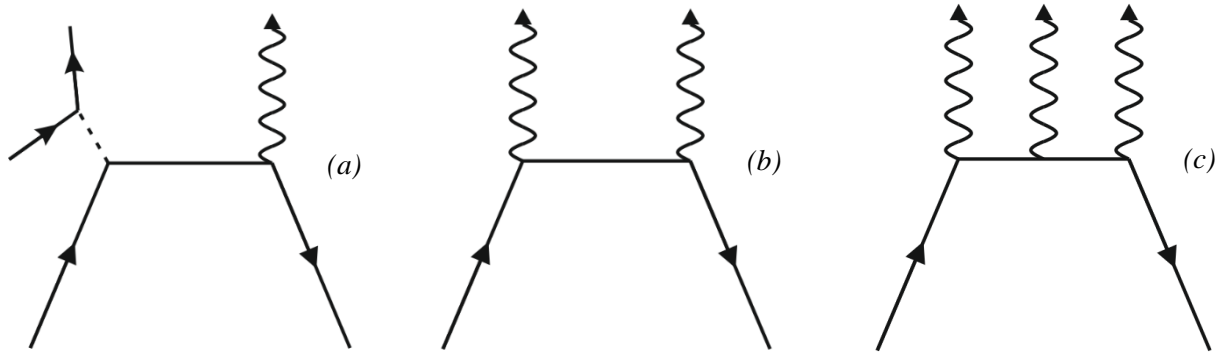
Najbardziej prawdopodobny jest proces, w którym powstają dwa kwanty anihilacyjne o energii spoczynkowej elektronu i pozytonu (2×511 keV) (Rys. 3b). Przekrój czynny na anihilację dwufotonową $\sigma_{2\gamma}$ został opisany przez Diraca [9]:

$$\sigma_{2\gamma} = \frac{\pi r_0^2}{\gamma+1} \left[\frac{\gamma^2+4\gamma+1}{\gamma^2-2} \ln \ln \left(\gamma + \sqrt{\gamma^2-1} \right) - \frac{\gamma+3}{\sqrt{\gamma^2-1}} \right], \quad (3)$$

gdzie $\gamma = \frac{1}{\sqrt{1-\frac{v^2}{c^2}}}$ jest czynnikiem relatywistycznym, natomiast v prędkością pozytonu.

Zjawisko anihilacji trójkwantowej jest obserwowane, gdy całkowity spin anihilującej pary jest równy $S = 1$, wówczas wytwarzane są trzy fotony o ciągłym rozkładzie energii (Rys. 3c). Możliwa jest również anihilacja na więcej niż 3γ , w tym wypadku ilość wytworzonych fotonów zależy od spinu S i orbitalnego momentu pędu L [10] według wzoru:

$$1^{(n)} = (-1)^{L+S}. \quad (4)$$



Rys. 3 Diagramy Feynmana dla oddziaływania e^+e^- . Kolejno: (a) anihilacja jednokwantowa z ciałem przejmującym pęd, (b) anihilacja dwukwantowa, (c) anihilacja trójkwantowa.

Pomimo pomijalnie niskiego prawdopodobieństwa, pozyton z elektronem mogą anihilować przez emisję dwóch neutrin przez słabe związanie tych cząstek.

W stabilnych jądrach atomowych istnieje zależność równowagi między liczbą protonów Z , a liczbą neutronów w jądrze N :

$$Z = \frac{A}{0.015A^{2/3} + 2}, \quad (5)$$

gdzie $A + Z = N$. Jeżeli liczba protonów przekracza zależność równowagi, wtedy proton p w jądrze może przekształcić się w neutron n , pozyton e^+ i neutrino elektronowe ν_e . Takie zjawisko nazywamy rozpadem beta plus:



Dla wysokich energii, kiedy elektron lub pozyton lub obie te cząstki posiadają znaczną energię kinetyczną, wzrasta prawdopodobieństwo wytworzenia cięższych cząstek (mezony), z uwagi na wystarczającą energię kinetyczną do zapewnienia energii spoczynkowej.

3. Pozyt

Atom pozytu (Ps) to sprzężony układ kwantowo-mechaniczny składający się z elektronu i pozytonu. Możliwość powstania Ps omówiono w połowie lat 40. Przekrój czynny dla niskich prędkości opisali D. Ivanienko i A. Sokolova [11] wzorem:

$$\sigma_{Ps} = \frac{128 \pi r_0^2 v^2}{3 \alpha^2 c^2}. \quad (8)$$

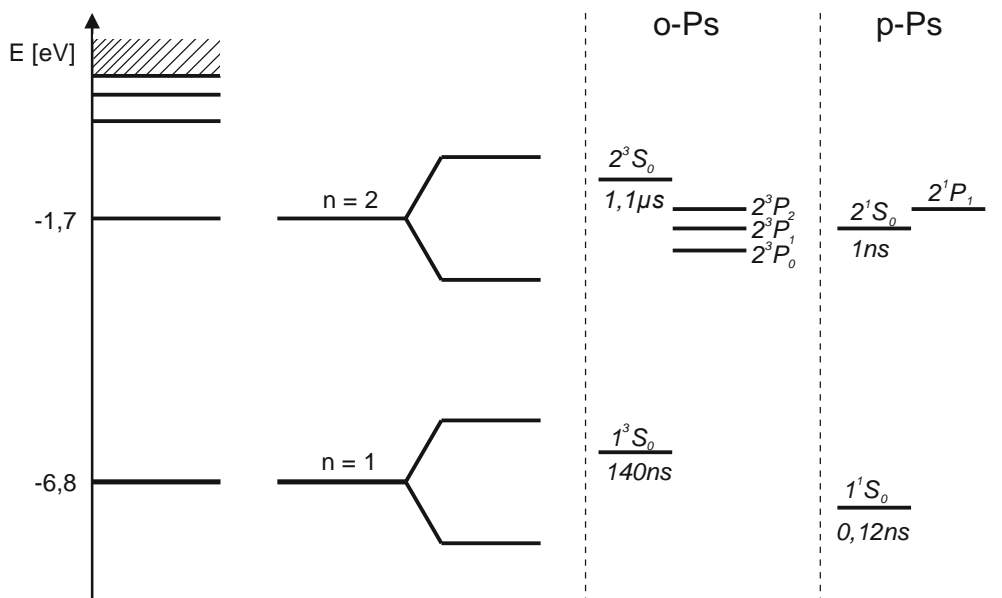
Dla średniej energii cząstek $E = 13,6$ eV przekrój czynny na kreację atomu pozytu jest około 50 razy większy niż przekrój czynny na anihilację, dlatego przed anihilacją może powstać atom wodoropodobny. Rozważając stany atomu pozytu, można posłużyć się atomem wodoru z podstawionym pozytonem zamiast protonu. Wówczas energie stanu w liczbie kwantowej 'n' w atomie pozytu opisuje zależność:

$$E_n = \frac{\alpha^2 \mu c^2}{2n^2} = -\frac{6,8}{n^2} eV, \quad (9)$$

gdzie $\mu = \frac{1}{2} m e^2$ – zredukowana masa pary elektron – pozyton.

Ponieważ $\mu = \frac{1}{2} m e^2$ - energie przejść w atomie pozytu są dwa razy mniejsze niż energie przejść w atomie wodoru, natomiast emitowane długości fali - dwa razy większe. Spiny elektronu i pozytonu wynoszą $S = 1/2$, możliwe są dwie wartości spinu pozytu $S(\text{Ps})$ w stanie związanym: antyrównoległy $S(\text{Ps}) = 0$ mamy do czynienia z para-pozytem (p-Ps) i równoległy $S(\text{Ps}) = 1$, mówimy wtedy o orto-pozycie (o-Ps).

Biorąc pod uwagę magnetyczną liczbę kwantową, p-Ps przyjmuje tylko jeden stan $m = 0$, natomiast o-Ps trzy: $m = -1, 0, +1$. Stosunek tworzenia p-Ps do o-Ps to 25% do 75%. Poziomy energetyczne obu stanów pozytu pokazane są na rys. 4 [12]. Pozyt w stanie energetycznym $n = 1$ powstaje prawie zawsze w materii skondensowanej.



Rys. 4 Poziomy energetyczne pozytu w notacji spektroskopowej.

3.1. Anihilacja pozytu

Po termalizacji pozytony, które nie uformują z elektronem atomu Ps w czasie 100-500 ps, anihilują na dwa kwanty gamma 511 keV. Proces nazywany jest swobodną anihilacją i jego widmo czasowe jest ciągle ze względu na związanie anihilującego elektronu z atomem.

Średni czas życia pozytu zależy od wzajemnej orientacji spinów pozytonu i elektronu. Wynosi on odpowiednio w próżni 125 ps dla para-pozytu i 142 ns dla orto-pozytu [13]. Tak znaczna różnica w czasie życia podyktowana jest faktem, że w wyniku anihilacji p-Ps może rozpaść się na dwa kwanty anihilacyjne 511 keV (Rys. 4), podczas gdy o-Ps rozpada się na trzy kwanty. W materii skondensowanej atom Ps anihiluje głównie z elektronem związonym mającym przeciwny spin. Anihilacja w tym przypadku przebiega dwukwantowo, 511 keV dla każdego kwantu. Taki proces nosi nazwę *pick-off*, a mierzone czasy życia to od 1 do 5 ns [14].

Przejście stanu orto-pozytu do stanu para-pozytu jest zabronione, pomimo niewielkiej przerwy energetycznej. Możliwa jest także anihilacja para-pozytu z większą ilością kwantów parzystych, tak jak orto-pozytu z większą ilością kwantów nieparzystych. Jednak są to procesy mało prawdopodobne i dla uproszczenia zostały pominięte w pracy.

3.2. Atom Ps w materii skondensowanej i modele tworzenia Ps

Termalizacja jest kluczowym procesem, jeżeli źródłem pozytonów są izotopy, których kanał rozpadu wiedzie ścieżką beta-plus. Stosunkowo wysoka energia emitowanego pozytonu z rozpadu β^+ (^{22}Na , $E_{max} \cong 540 \text{ keV}$), dla celów spektroskopii anihilacji czasów życia musi być wytracona do energii rzędu meV, aby mógł zajść proces kreacji atomu Ps. Taki proces opisują modele Øre – dla kreacji Ps w gazach, oraz model reakcji gniazdowych stosowany głównie do ciał stałych. W stanie ciekłym proces tworzenia i anihilacji pozytu opisuje model pęcherzykowy.

3.2.1. Model Øre

Model Øre był pierwszym modelem zasugerowanym do opisu anihilacji pozytu w gazach. Øre zasugerował, że szybki pozyton e^+ ma wystarczającą energię kinetyczną, aby wybić elektron z atomu gazu A i utworzyć z nim stan związany Ps [15]. W wyniku zderzenia powstaje rodnik kationowy A^+ :



Aby pozyt mógł zostać utworzony, potrzebna jest minimalna energia $E_j = -6,8 \text{ eV}$ niezbędna do oderwania elektronu z pola jądra. Energie $E_p > E^*$ będą skutkowały wzbudzeniem elektronów i nie doprowadzą do powstania pozytu. Proces powstania pozytu jest najbardziej prawdopodobny, jeżeli energia pozytonu E_p zawiera się między energią jonizacji E_j cząstek ośrodka, a energią wzbudzeń elektronowych E^* . Taki przedział został sprecyzowany jako szczelina Øre:

$$E_j - 6,8\text{eV} < E_p < E^* \quad (11)$$

Biorąc pod uwagę tworzenie pozytu w gazach, można zaniedbać energię punktu zerowego oddziałujących atomów gazu — w tym przypadku energia jest równa $6,8 \text{ eV}$.

W materii skondensowanej, ze względu na upakowanie atomów, dolna granica szczeliny Øre ulega zmianie przez zmniejszanie się energii wiązania pozytu w materii. Zmiana granicy wynika z faktu, że energia kinetyczna punktu zerowego powstająca w wyniku odpychania atomu pozytu z cząsteczkami ośrodka wzrasta. Drugim powodem jest występowanie ekranowania przyciągania kulombowskiego stanu związanego Ps , które powoduje zwiększenie odległości między elektronem i pozytonem.

3.2.2. Model reakcji gniazdowych

Model reakcji gniazdowych zakłada, że wysokoenergetyczny pozyton wnikający do ośrodka, powoduje jego jonizację wzdłuż toru lotu. Traci on przy tym energię, jonizując na swojej drodze atomy ośrodka, przy czym w miejscu jonizacji znajdują się: elektron, pozyton, produkty rodnikowe oraz zjonizowana molekula. Model ten został zaproponowany przez Mogensena [16] i Byakowa [17].

Zbiór produktów powstałych wskutek jonizacji znajduje się tak blisko siebie, że prawdopodobieństwo ich obopólnej rekombinacji jest konkurencyjne do prawdopodobieństwa dyfuzji do otaczającego ośrodka (tj. z polem kulombowskim jonów). Miejsce lokalizacji tych produktów jonizacji nosi nazwę gniazda jonizacyjnego „spur”. Ostatecznie wolne elektrony biorą udział w rekombinacji pod warunkiem, że nie wejdą w reakcję z molekułami substancji przed rekombinacją. Zastosowano kilka metod eksperymentalnych, aby uzyskać informację o właściwościach gniazd jonizacyjnych. W. F. Schmidt i A. O. Allen [18] zastosowali metodę „clearing field”, aby uzyskać informację o ilości wolnych elektronów o stracie energii 100 eV (takie elektrony biorą udział z największym przekrojem czynnym w reakcję rekombinacji z jonami). Eksperyment dał podstawy do określenia rozmiarów gniazd jonizacyjnych [19]

Na utworzenie pozytonu ma wpływ promień tzw. Kuli Osangera r_o oraz wzajemna odległość elektronu i pozytonu d . Promień kuli Osangera, jest odległością dwóch ładunków, w których średnia energia ruchów termicznych kT jest równa energii oddziaływania kulombowskiego:

$$r_c = \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0\epsilon kT}, \quad (12)$$

gdzie ϵ i ϵ_0 to przenikalność dielektryczna ośrodka i próżni, a kT to stała Boltzmanna.

Tao określił prawdopodobieństwo utworzenia pozytonu dla prostego gniazda jonizacyjnego i opisał go wzorem:

$$P = \frac{1}{2} \left[1 - \exp\left(-\frac{r_c}{d}\right) \right] \exp(-\lambda_{2\gamma}\tau_{PS}), \quad (13)$$

gdzie ostatni człon $\exp(-\lambda_{2\gamma}\tau_{PS})$ to prawdopodobieństwo anihilacji elektron-pozyton zanim utworzy się pozyton.

4. Pozyt dla porozymetrii

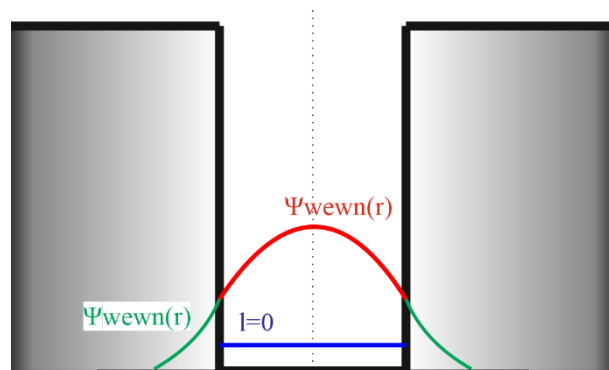
4.1. Model Tao-Eldrupa

Tao [20] i Eldrup uznali pozyt za cząstkę bez struktury wewnętrznej o widmie ciągłym. Interakcja między pozytonem, a próbką została aproksymowana przez nieskończenie głęboką sferyczną studnię potencjału. Model ten wiąże średni czas życia cząstki o-Ps spułapkowanej w studni potencjału z promieniem tej studni. Szybkość anihilacji jest ściśle skorelowana z prawdopodobieństwem znalezienia o-Ps poza granicami pustej przestrzeni, gdzie mogą się znaleźć elektrony o antyrównoległym spinie, z którymi dojdzie do anihilacji.

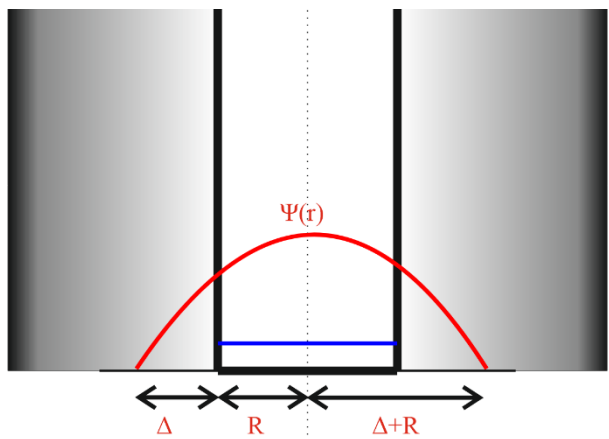
Model Tao-Eldrupa jest ograniczony do małych wolnych objętości (rzędu kilku Å) lub niskich temperatur, gdyż zakłada obsadzenie przez pozyt podstawowego stanu cząstki w studni potencjału. Skończona studnia potencjału o promieniu R i głębokości V_0 została schematycznie przedstawiona na rys. 5 wraz z naniesionymi poziomem energetycznym cząstki oraz funkcjami falowymi. Energia stanu podstawowego rośnie wraz ze zwiększaniem się promienia R studni. Wartość minimalnego promienia takiej studni, gdzie poziom energetyczny istnieje i w której pozyt może być spułapkowany, opisuje zależność:

$$R_{min} = \frac{\pi\hbar}{4\sqrt{m_0V_z}} \quad (14)$$

Powyższy wzór jest zatem graniczną wartością utworzenia się pozytu – w takiej studni brak jest poziomów energetycznych. Jest to również graniczna wartość studni potencjału, którą można wykryć metodą anihilacji pozytonów.



Rys. 5 Studnia potencjału z funkcją falową oraz poziomem energetycznym cząstki (niebieska linia).



Rys. 6 Nieskończona studnia potencjału zaproponowana przez Tao.

Zaproponowane przez Tao pominięcie zszywania funkcji falowych zewnętrznej i wewnętrznej pozwoliło na znaczne uproszczenie obliczeń [21]. Zastąpiono skończoną studnię potencjału, studnią nieskończenie głęboką. W założeniach poszerzono również studnię o mały przyrządek Δ . Promień objętości zerowej gęstości elektronowej pozostał niezmienny.

Uproszczona nieskończona studnia potencjału zaproponowana przez Tao została przedstawiona na rys. 6. Parametr Δ został określony tak, aby możliwe było znalezienie cząstki wewnątrz studni z prawdopodobieństwem P:

$$P = 4\pi \int_R^\infty |\Psi_{zewn}|^2 r^2 dr \quad (15)$$

Dla realnej głębokości studni:

$$\int_R^\infty |\Psi_{zewn}|^2 r^2 dr = \int_R^{R+\Delta} |\Psi_{zewn}|^2 r^2 dr \quad (16)$$

Funkcja falowa cząstki w układzie sferycznym w nieskończonej studni potencjału o promieniu R została opisana wzorem:

$$\Psi_r = \frac{\sin\left(\frac{n\pi r}{R}\right)}{\sqrt{2\pi R}} \quad (17)$$

Prawdopodobieństwo anihilacji λ jest proporcjonalne do całki fali funkcji pozytonu i grubości warstwy elektronowej wewnątrz studni potencjału. Zakładamy, że gęstość elektronów w warstwie przyściennej jest taka sama jak i w całym materiale. Prawdopodobieństwo anihilacji λ wewnątrz warstwy będzie również proporcjonalna do prawdopodobieństwa anihilacji pozytonu w materiale $\lambda_+ \cong 2ns$. Więc:

$$\lambda = \lambda_+ \int_R^{R+\Delta} |\Psi(r)|^2 4\pi r^2 dr \quad (18)$$

Na koniec utrzymujemy empiryczny wzór na prawdopodobieństwo anihilacji *pick-off*, która zależy od promienia wolnych objętości.

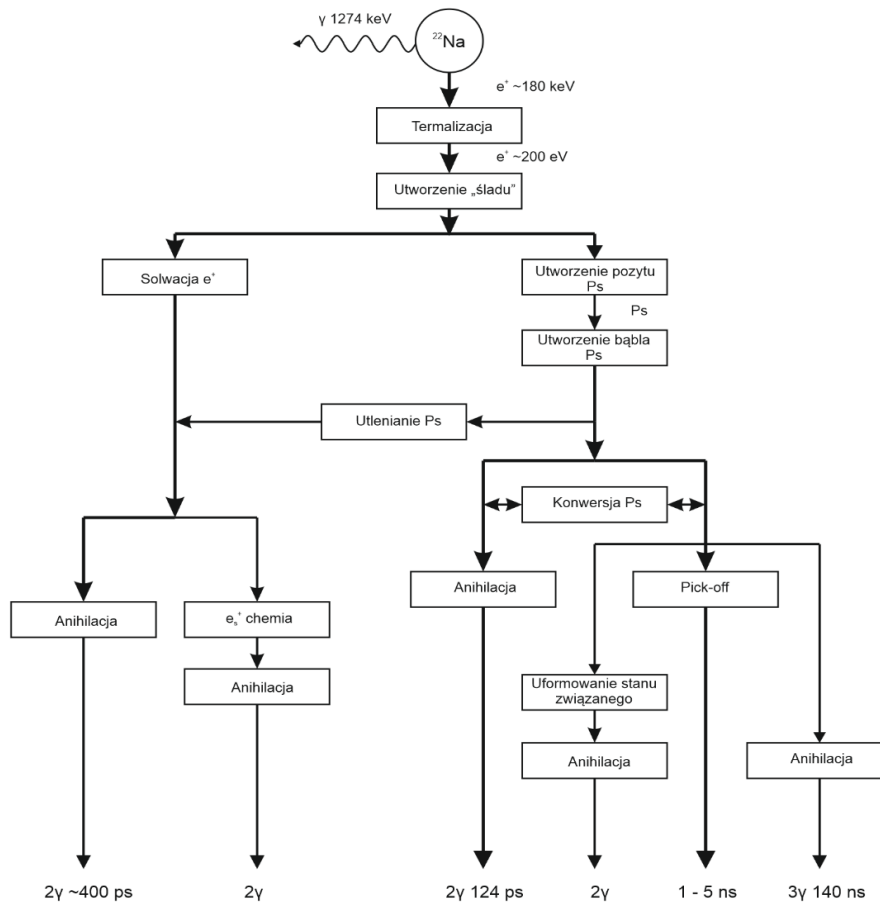
$$\lambda = 2 \left[1 - \frac{R}{R+\Delta} + \frac{1}{2\pi} \sin\left(\frac{2\pi R}{R+\Delta}\right) \right], \quad (19)$$

gdzie $\Delta = 1,66 \times 10^{-10}$ m jest stałą zaproponowaną przez Nakanishi [22].

Geometria wolnej objętości, która pułapkuje pozyt jest zależna od molekularnej lub krystalicznej budowy ośrodka i nie jest ona trywialna. Model Tao-Eldrupa dla uproszczenia przyjmuje kształt kuli, w której pułapkowany jest pozyt, co jest dużym uproszczeniem np. dla polimerów lub tkanek, gdzie te objętości bywają bardziej skomplikowane. W rezultacie doświadczalnie wyznaczony czas życia Ps w określonym materiale zawsze będzie skorelowany z promieniem równoważnym promieniowi kuli.

4.2. Pick-off

Jeden z możliwych kanałów anihilacji po zderzeniu orto-pozytu (o-Ps) z atomem lub jonem jest tzw. anihilacja *pick-off*. Jednak dopóki elektron i pozyton formujące o-Ps znajdują się w stanie tripletowym, nie jest możliwa anihilacja 2γ . Najbardziej dominującym procesem rozpadu przez kolizję z atomem lub jonem jest sytuacja, kiedy ma on zamknięte powłoki elektronowe.



Rys. 7 Procesy reakcji pozytonu z ośrodkiem [22]

Wolny pozyton może anihilować lub utworzyć z pary elektron-pozyton stan związany pozytu. Jak wspomniano wcześniej, istotną z punktu widzenia badań materii i struktury jest anihilacja orto-pozytu poprzez proces *pick-off*. W tym przypadku pozyton z pary $e^- e^+$ stanu tripletowego anihiluje na dwa kwanty γ z jednym z elektronów ośrodka o spinie antyrównoległym do spinu pozytonu. Proces anihilacji *pick-off* oraz anihilacja trójkwantowa są procesami konkurencyjnymi [23].

Utworzony pozyt musi zdeponować w materiale część energii, aby mógł zająć stan odpowiadający energii E_n . Spułaskowany w studni potencjału Ps może przejść do stanu podstawowego bezpośrednio, lub jeżeli studnia zawiera wiele stanów — przechodzić do stanów niższych wytracając energię. W ostatnim przypadku czas termalizacji może być powiązany ze średnim czasem życia Ps .

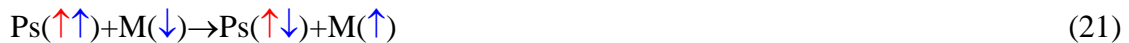
4.3. Model pęcherzykowy

W cieczech do opisu tworzenia pozytu przyjęto stosować model pęcherzykowy (ang. *bubble model*) [24-26]. Model ten zakłada, że kształt studni potencjału jest kulisty. Ferrel [27] oraz Northby [28] zaproponowali podejście, wg którego pozyt sam wytwarza wokół siebie pęcherzyk, którego rozmiar określony jest przez minimum energii: pozytu $E(R)$, napięcia powierzchniowego E_σ oraz ciśnienia zewnętrznego E_p . W stanie równowagi promień pęcherzyka odpowiada minimum energii:

$$\frac{d}{dR} [E(R) + 4\pi R^2 \sigma + 4\pi R^3 p/3] = 0 \quad (20)$$

gdzie σ – napięcie powierzchniowe, p – ciśnienie zewnętrzne. O ile ciśnienie zewnętrzne ma pomijalnie małe znaczenie przy określaniu wartości promienia pęcherzyka, o tyle rola napięcia powierzchniowego jest już istotna. Napięcie powierzchniowe silnie zależy od temperatury cieczy, ale również od krzywizny powierzchni pęcherzyka. Makroskopowa wartość napięcia powierzchniowego zmienia się w szerokim zakresie wartości w funkcji temperatury, np. dla wody w przedziale temperatur 0÷100 °C zmiana ta zachodzi od wartości 78 mN/m do 58 mN/m. A zatem zmiana promienia R pęcherzyka, a co za tym idzie również mierzonego czasu życia o- Ps w cieczy jest znacząca. Szacowanie rozmiarów pęcherzyka na podstawie czasu życia o- Ps jest zatem obarczone mniejszą dokładnością, np. [29].

W obecności paramagnetycznych molekuł, np. O_2 lub N w cieczy zachodzi konwersja orto-para, która wpływa dodatkowo na mierzone czasy życia o- Ps . Moment magnetyczny paramagnetycznych cząstek M (który powstaje od elektronu niesparowanego) wywołuje zmianę spinu cząstek w Ps :



Wydajność konwersji orto-pora, wpływająca na czas życia o-Ps uzależniona jest od koncentracji paramagnetycznych cząstek:

$$\frac{1}{\tau_3} = \lambda_{o-PS} + \lambda_{conv} = \lambda_{o-PS} + \sum_i K_i, \quad (22)$$

gdzie λ_{o-PS} to stała zaniku w procesie pick-off, zaś λ_{conv} – stała zaniku w wyniku konwersji orto-pora zależna od koncentracji paramagnetycznych cząstek x i stałej konwersji K_{conv} [30].

5. Detekcja promieniowania jądrowego.

Podstawową funkcją detektorów promieniowania jądrowego jest wykrycie i przetworzenie sygnału radiometrycznego (promieniowania α , β , γ i in.) w sygnał elektryczny (napięciowy lub prądowy), najlepiej amplitudowo wprost proporcjonalny do energii padającego na detektor promieniowania. Amplituda sygnału elektrycznego wytwarzanego przez detektory gamma (liczniki Geigera-Müllera, detektory scyntylacyjne i in.) nie jest miarą bezpośrednio padającego na nie promieniowania gamma $h\nu$, a energii wytworzonych przez nie elektronów pośrednich w obszarze czynnym detektora. W przypadku kwantów gamma jest to: efekt fotoelektryczny, rozpraszanie Comptona i tworzenie par e^+e^- . W powyższych procesach kwant $h\nu$ kreuje elektron (swobodny, elektron Comptona lub parę e^+e^-), którego energia ulega przekształceniu w impuls elektryczny.

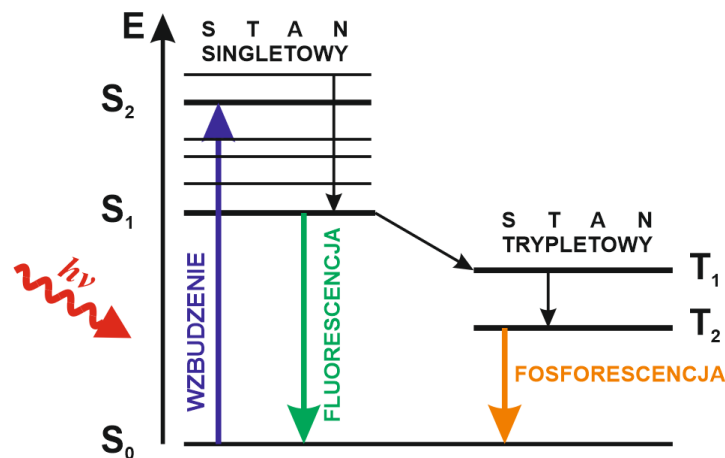
Impulsy uzyskiwane z detektorów wymagają układów peryferyjnych do ekstrakcji sygnału radiometrycznego, ze względu na częste zaszumienie, niską amplitudę i wysoką impedancję detektorów. Podstawowymi parametrami takich układów są: wysoka stabilność i liniowość wzmocnienia, optymalizacja stosunku sygnału do szumu (SNR) i odpowiednie formowanie impulsów wyjściowych do współpracy z dalszą elektroniką procesującą.

5.1. Detektory

Detektorami używanymi standardowo w PALS są detektory scyntylacyjne wyposażone w szybkie scyntylatory plastikowe lub krystaliczne (np. BaF₂ i in.), jak i półprzewodnikowe detektory na superczystym germanie (HPGe). Z tego powodu dalsza część pracy zostanie poświęcona właśnie tym zagadnieniom.

5.1.1. Detektory scyntylacyjne

Scyntylatory to substancje mające zdolność emisji światła w zakresie widzialnym lub w zakresie bliskim widzialnemu. Światło to jest emitowane podczas powrotu elektronów ze stanu wzbudzonego do stanu podstawowego [31]. Mechanizm powstawania scyntylacji można z powodzeniem opisać diagramem Jabłońskiego (Rys.8)



Rys. 8 Schemat Jabłońskiego

Energia padającego na scyntylator promieniowania jest przenoszona przez atomy, powodując w zależności od energii przejścia elektronów na stan S₁, S₂ lub wyższy. Po kilku pikosekundach elektron relaksuje wibracyjnie do podstawowego stanu wibracyjnego wzbudzonego stanu elektronowego. W tym procesie elektrony tracą część energii, w wyniku czego energia absorbowana i emitowana nie są równe, natomiast przesunięta jest długość fali między widmem absorpcyjnym i emisyjnym (przesunięcie Stokesa).

Cząsteczka wzbudzona elektronowo może przejść ze stanu S₁ do stanu podstawowego S₀ w procesie fluorescencji z emisją fotonu o energii E :

$$E = \Delta S = S_2 - S_1. \quad (23)$$

W scyntylatorach plastikowych (organicznych) czas wyświecania wynosi od 10^{-10} s do 10^{-7} s [32]. To czyni scyntylatory plastikowe doskonałymi dla zastosowań pomiarów czasów życia ze względu na wysoką czasową zdolność rozdzielczą.

Ze względu na brak efektu fotoelektrycznego, a co za tym idzie wierzchołków całkowitych energii, chętniej stosowanymi są scyntylatory krystaliczne o dużym Z. Przykładowe typy scyntylatorów wraz z podstawowymi parametrami zostały pokazane w tab. 1 [33].

Tab. 1 Przykładowe parametry wybranych scyntylatorów.

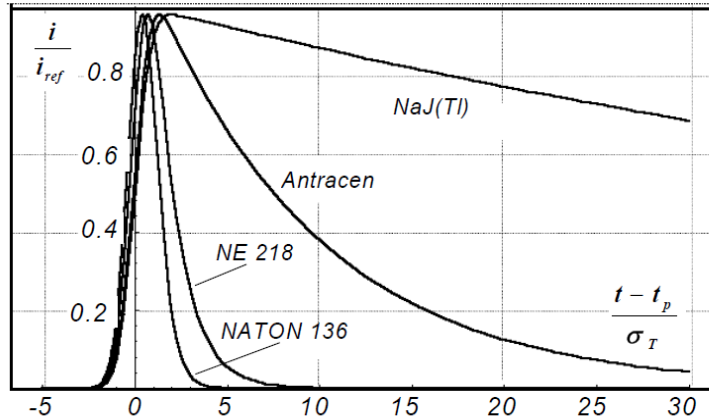
Scyntylator	Z_{\max}	d (g/cm ³)	λ_{\max} (nm)	τ (ns)	Wydajność świetlna% (wzgl. NaI(Tl))	FWHM% 661,7 keV
NaI(Tl)	56	3,67	415	230	100	7
BC412	8	1,023	380	0,9	15-20	BRAK FOTO-WIERZCHOŁKÓW
BaF ₂	52,2	4,89	310 220	630 0,88	16 3	10
CeBr ₃	45,9	5,1	380	19	122	3,8

Proces konwersji sygnału w detektorze scyntylacyjnym przebiega w układzie dwóch przetworników: scyntylatora i fotopowielacza, sprzężonych ze sobą optycznie. Scyntylator w odpowiedzi na absorpcję energii ΔE naładowanej cząstki, generuje impuls świetlny (scyntyłację). Impuls ten charakteryzuje się bardzo stromym czasem narastania i dość łagodnym zanikiem $n_f(t)$ (określonym typem scyntylatora), który można opisać funkcją:

$$n_f(t) = \frac{DE}{\varepsilon_{sr}\tau} n_f e^{-\frac{t}{\tau}}, \quad (24)$$

gdzie: ε_{sr} – średnia energia wytworzenia fotonu scyntylacyjnego, n_f – wydajność świetlna scyntylatora, τ – stała wyświecania scyntylatora.

Przykładowe unormowane impulsy do stałej amplitudy z różnych typów scyntylatorów zostały przedstawione na rys. 9.



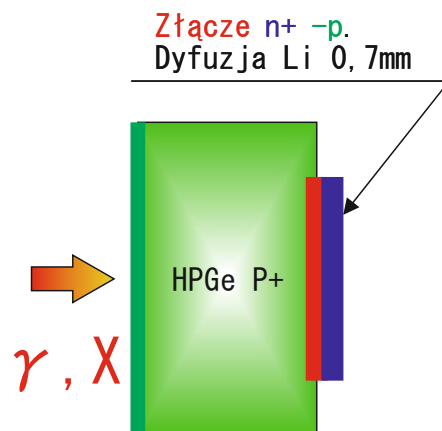
Rys. 9 Kształt impulsów prądowych na anodzie testowego fotopowielacza elektronowego, sprzężonego ze scyntylatorami: NATON 136, NE 218, Antracemem i NaI(Tl) [33].

5.1.2. Detektory półprzewodnikowe

Zasada działania detektorów półprzewodnikowych jest podobna do zasady działania komór jonizacyjnych. W jednych i drugich pomiędzy dwoma elektrodami znajduje się nieprzewodzący ośrodek czynny detektora, w którym rejestrowana cząstka wytwarza swobodne nośniki prądu, których liczba jest wprost proporcjonalna do straconej przez tę cząstką energii i które bez strat (własność gazów i półprzewodników) są zbierane na obu odpowiednio spolaryzowanych elektrodach. Nie występuje przy tym powielanie ładunków, a tylko ich zbieranie. Detektory półprzewodnikowe promieniowania gamma dla zakresu energii $\approx 10 \text{ keV} - 10 \text{ MeV}$ wykonuje się obecnie głównie z monokryształu germanu.

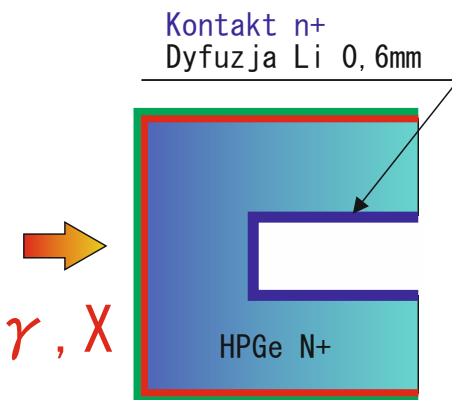
Dziś najczęściej spotykanymi typami detektorów półprzewodnikowych gamma są detektory HPGe (High Purity Germanium). German o takiej czystości charakteryzuje się przewodnictwem zbliżonym do samoistnego i mógł być użyty jako ośrodek czynny detektorów gamma zarówno planarnych jak i koaksjalnych. Opis detektorów Ge(Li) został pominięty.

W detektorach planarnych (rys. 10), głównie z HPGe typu P+, przy jednej z płaskich powierzchni kryształu wytwarza się skrajnie asymetryczne złącze n+ - p, metodą powierzchniowej dyfuzji donorowych atomów Li na głębokość ok. 0.6 mm lub metodą implantacji donorowych jonów P, na głębokość ok. 0.5 μm . Na przeciwległą powierzchnię nanosi się cienki kontakt omowy p+, implantując akceptorowe jony B na głębokość ok. 0.3 μm . Obie silnie domieszkowane powierzchniowe warstwy, n+ i przeciwległa p+, pełnią funkcję płaskich elektrod zbierających detektora (kontaktów elektrycznych złącza n+ - p).



Rys. 10 Schemat detektora planarnego HPGe domieszkowanego P+

W kryształach HPGe detektorów koaksjalnych usunięta jest część centralnego rdzenia. Na powierzchni powstałego otworu wykonuje się kontakt stanowiący wewnętrzną elektrodę zbierającą detektora: w detektorach HPGe typu P+ - kontakt p+ (implantacja B na głębokość ok. 0.5 μm), a HPGe typu N+ - kontakt n+ (dyfuzja Li na ok. 0.6mm). Zewnętrzną elektrodą zbierającą w detektorach z HPGe typu P+ jest kontakt litowy n+ (detektory γ), a z HPGe typu N+ — implantowany 0.3 μm kontakt borowy p+ (detektory γ i X). Konfiguracja elektrody dla kryształu HPGe N+ pokazana została na rys. 11.



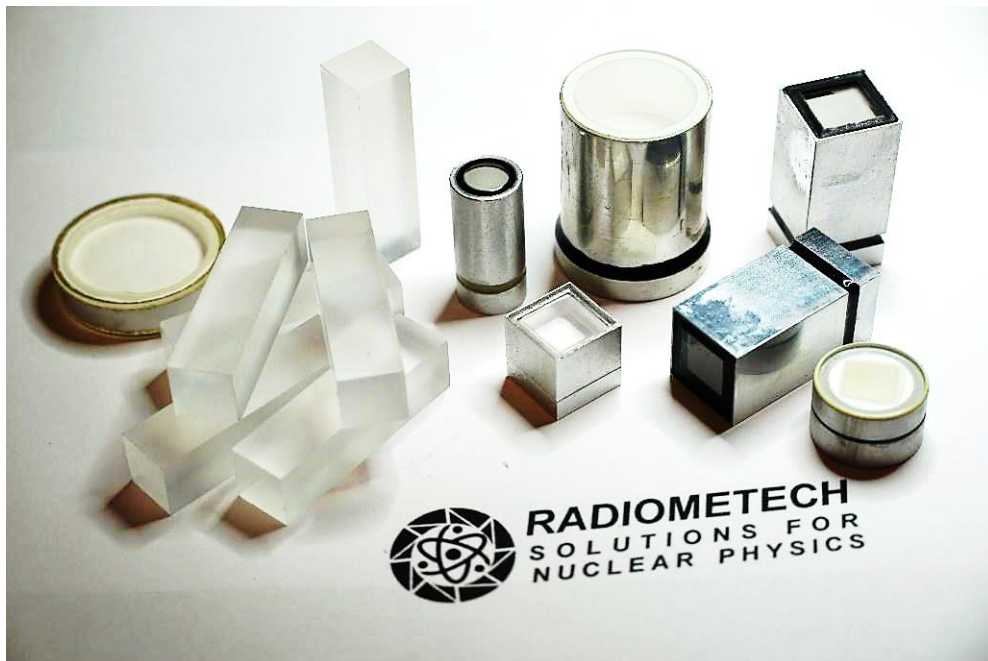
Rys. 11 Schemat detektora koaksjalnego HPGe domieszkowanego N+

Po przyłożeniu napięcia zewnętrznego do złącza p-n w kierunku zaporowym (potencjał dodatni zasilacza do kontaktu n, a ujemny, do p – jak w diodzie), następuje wzrost grubości warstwy zaporowej złącza. Gdy cały kryształ Ge zostaje skompensowany, dalszy wzrost napięcia polaryzującego powoduje tylko wzrost natężenia pola elektrycznego w kryształach, co skraca czas zbierania ładunków (par e-h) wytwarzanych przez rejestrowane cząstki i zmniejsza prawdopodobieństwo ich rekombinacji.

Dla właściwej polaryzacji detektorów koaksjalnych HPGe wymagane jest WN o wartości 3 – 5 kV. Detektory HPGe posiadają wysoką zdolność rozdzielczą ($FWHM < 2 \text{ keV}$) i mogą być wytwarzane w dowolnej objętości. Ich wadą jest wysoka cena i konieczność chłodzenia ciekłym azotem.

5.2. Detektory światła scyntylacyjnego

W przypadku detektorów scyntylacyjnych (rys. 12), kwanty scyntylacyjne ze scyntylatora trafiają do fotopowielacza elektronowego lub półprzewodnikowego, gdzie następuje konwersja światła na ładunek elektryczny proporcjonalny do intensywności wyświecanej scyntylacji.

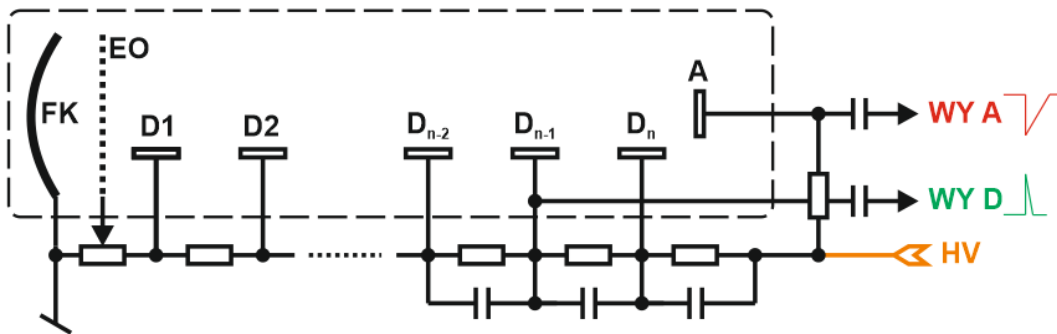


Rys.12 Przykładowe rodzaje scyntylatorów o różnej geometrii o rozmiarze.

5.2.1. Fotopowielacze elektronowe

Fotopowielacz elektronowy (PMT) dokonuje konwersji strumienia fotonów scyntylacyjnych na proporcjonalny impuls napięciowy poprzez zjawisko fotoelektryczne zewnętrzne na fotokatodzie fotopowielacza (FK), zogniskowanie wiązki na układzie elektrooptycznym (EO), a następnie jego wzmocnienie na dynodach (D), oparte na zjawisku wtórnej emisji elektronicznej. Wzmocniony impuls trafia na anodę (A), skąd jest przekazywany do dalszej analizy (WY A) – rys. 13.

Fotopowielacze w połączeniu z dzielnikami napięcia (ściśle rozkładającymi przyspieszający potencjał na elektrodach PMT) wymagają wysokiego napięcia rzędu kilku kV w zależności od użytego typu fotopowielacza elektronowego.



Rys. 13 Schemat fotopowielacza elektronowego z dzielnikiem napięcia.

Jeżeli w układzie posiadającym n dynod (we współczesnych fotopowielaczach ich liczba wynosi od 10 do 12)¹ o współczynnikach emisji wtórnej ω_i to po wyemitowaniu przez fotokatodę N_f fotoelektronów, liczbę elektronów powielonych docierających do anody N_{EP} opisuje zależność:

$$N_{EP} = N_f \beta \omega_1 \omega_2 \omega_n, \quad (25)$$

gdzie: β – frakcja elektronów docierających do pierwszej dynody.

Współczynniki ω_i zależą od materiałów, z których wykonane są dynody oraz energii kinetycznej E_{ki} powielonych elektronów:

$$\omega_i = \alpha E_{ki}^\gamma, \quad (26)$$

gdzie: α – stała proporcjonalności, a γ – współczynnik liczbowy charakteryzujący materiały, z których wykonane są dynody.

¹ Np. Philips XP2412.

Gdy zachodzi potrzeba pomiarów czasowych, impuls może być pobierany z dynody fotopowielacza. Wtedy impuls anodowy (którego amplituda jest odpowiednio większa od impulsu dynodowego) służy do pomiarów czasowych, a impuls dynodowy (WY D) po wcześniejszym uformowaniu - do pomiarów amplitudowych. Czas przelotu fotoelektronów z fotokatody do anody w obecnych fotopowielaczach stosowanych do pomiarów czasowych (np. PALS, AMOC² i in.) spada poniżej 0,5 ns [34].

PMT są wrażliwe na działanie pól magnetycznych. W celu eliminacji negatywnego wpływu pola magnetycznego stosuje się ekrany magnetyczne wokół fotopowielacza, wykonane z materiałów ferromagnetycznych.

Gotowe urządzenie detekcyjne (zwane sondą scyntylacyjną) zawiera w swojej strukturze scyntylator, fotopowielacz, dzielnik napięcia i wyprowadzenia sygnałów. Przykładowe sondy ze scyntylatorami BaF₂ przedstawiono na rys. 14. [35].



Rys. 14. Zintegrowane detektory scyntylacyjne firmy Scionix.

² Age-MOMentum Correlation – Korelacje czas życia – pęd.

5.2.2. Fotopowielacze półprzewodnikowe

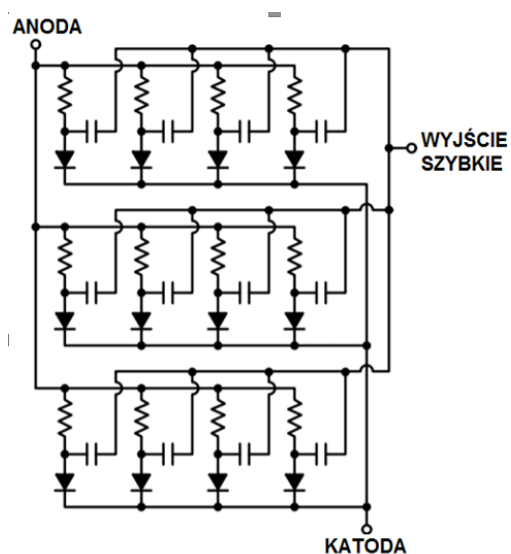
Fotopowielacze półprzewodnikowe Silicon Photomultiplier (SiPM) to czujniki światła, o parametrach (np. wzmacnienie, charakterystyka sygnału) porównywalnych do konwencjonalnych fotopowielaczy elektronowych PMT. Ich przewagą nad klasycznymi fotopowielaczami jest niewrażliwość na pole magnetyczne, niskie napięcie zasilania oraz małe rozmiary (rzędu kilku milimetrów i grubości milimetra). SiPM działający w tzw. trybie Geigera, zapewnia duże wzmacnienie napięciowe (10^6) przy stosunkowo niskim napięciu zasilania (~ 30 V). Taki efekt uzyskuje się poprzez zastosowanie matrycy fotodiod lawinowych (SPAD) z napięciem polaryzującym podłączonym w reżimie zaporowym.

Wygenerowane przez kwanty światła elektrony doznają wystarczającego przyspieszenia, aby wytworzyć kolejne pary elektron-dziura w procesie jonizacji z atomami krzemu. Każdy wytworzony elektron traci energię równą przerwie energetycznej. Tak wygenerowany proces lawinowy skutkuje zwiększeniem fotoprądu i reakcji na padające natężenie światła, przy stałej wydajności kwantowej.

Wartość pojedynczego sygnału jest bardzo mała, (rzędu $\sim 10^{-19}$ C), dlatego konieczne jest wzmacnienie sygnału wewnątrz struktury złącza p-n fotopowielacza. Sygnał ten powinien mieć wzmacnienie $10^4 \div 10^6$, co zapewnia zjawisko jonizacji lawinowej. Wygaszenie procesu lawinowego jest realizowane poprzez odpowiednie podłączenie opornika balansującego w obwód SiPM.

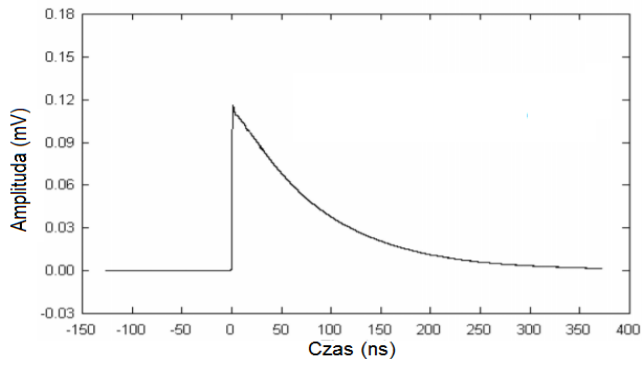
Fotopowielacz SiPM zawiera do kilkunastu tysięcy niezależnych SPAD połączonych równolegle (Rys. 15). Dlatego sygnał wyjściowy jest sumą odpowiedzi wszystkich fotodiod z całej objętości fotopowielacza.

Impulsy wyjściowe fotopowielacza SiPM zostały pokazane na rys. 16. Pobieranie sygnału z anody lub katody przez opornik balansujący to standardowy sposób podłączania SiPM w celu ekstrakcji sygnału. Czas gotowości na przyjęcie kolejnego fotonu jest determinowany przez stałą ładowania pojedynczej fotodiody. Znaczący przyczynek do tej stałej wnosi stała RC układu podłączonego do SiPM, dlatego w pomiarach czasowych pojemności i opory powinny być jak najmniejsze.

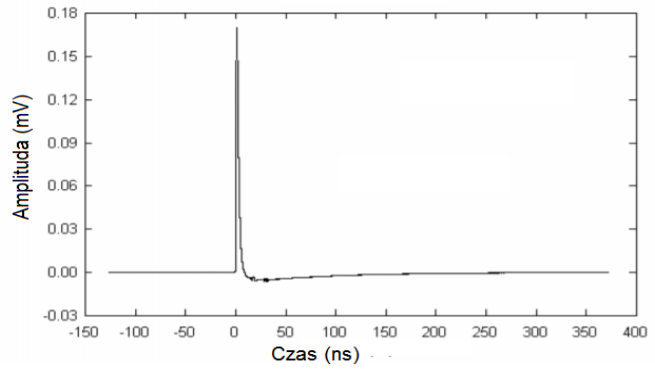


Rys. 15. Schemat struktury SiPM - widoczna matryca SPAD z opornikami balansującymi.

Niektórzy producenci stosują różniczkowanie pasywne wewnątrz struktury SiPM poprzez dodanie nisko-pojemnościowego kondensatora między SPAD a opornik. W ten sposób długość impulsu skraca się do pojedynczych nanosekund (Rys.17).



Rys. 16 Impulsy anodowe.



Rys. 17 Impulsy szybkie.

6. Techniki pomiarowe PALS

Obecnie znanych jest kilka technik badań porozymetrycznych przy użyciu zjawiska anihilacji pozytonów. Są to m.in.:

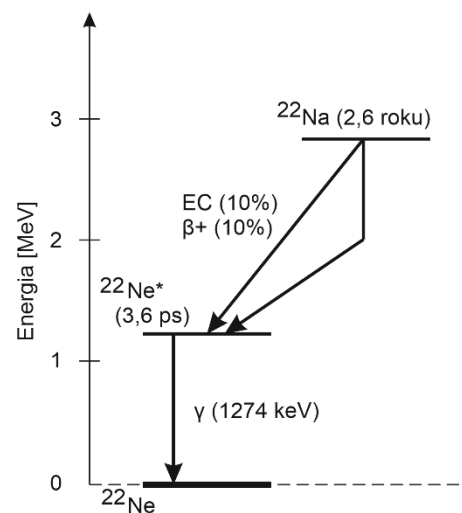
- PALS (Positron Annihilation Lifetime Spectroscopy),
- ACAR (Angular Correlation of Annihilation Radiation),
- AMOC (Age-Momentum Correlation).

Wszystkie one opierają się na detekcji promieniowania jonizującego przy pomocy detektorów o wysokiej wydajności, konwersji sygnału napięciowego na prądowy i szeregu procesów kształtujących i analizujących impulsy. Ze względu na obszar zainteresowań i zastosowań w niniejszej pracy dalszy bardziej szczegółowy opis przedstawiono tylko dla techniki PALS.

6.1. Źródła pozytonów

Źródła stosowane w pomiarach spektroskopii anihilacyjnej to emitery beta plus (β^+) lub źródła akceleratorowe.

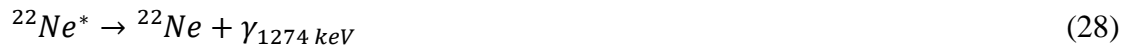
Emiterami beta plus są między innymi ^{22}Na , ^{58}Co , ^{44}Ti . Warunkiem koniecznym do zastosowania konkretnych izotopów promieniotwórczych w badaniach anihilacyjnych jest emisja z izotopu sygnału świadczącego o powstaniu pozytonu. Z punktu widzenia pomiarowego, można to zrealizować za pomocą ultra-cienkiej folii scyntylacyjnej sprzężonej z fotopowielaczem umieszczonej w niewielkiej odległości od źródła. Niestety ta technika wymaga dodatkowej elektroniki procesującej i, co najważniejsze, powoduje zdeponowanie części energii wyemitowanego pozytonu w scyntylatorze. Dużo powszechniejszym jest stosowanie izotopów, które po emisji pozytonu z jądra prawie natychmiastowo (pikosekundy) przechodzą do stanu podstawowego emitując kwant promieniowania gamma o znanej energii.



Rys. 18 Schemat rozpadu izotopu ^{22}Na .

Powszechnie stosowanym emiterym β^+ jest ^{22}Na , którego schemat rozpadu został przedstawiony na rys. 18. Izotop ^{22}Na powstaje wskutek procesów akceleratorowych poprzez bombardowanie deuteronami izotopu ^{24}Mn .

Posiada on szereg właściwości które czynią go wygodnym do zastosowania w technikach anihilacyjnych. Są to stosunkowo długi czas połowicznego zaniku dochodzący do $T_{1/2} \cong 2,6$ roku, wysoki udział emisji β^+ w rozpadzie z towarzyszącą mu praktycznie natychmiastową emisją kwantu o energii 1274 keV i niska radiotoksyczność. ^{22}Na rozpada się do stanu wzbudzonego $^{22}\text{Ne}^*$ z emisją β^+ , a następnie po czasie 3,6 ps do stanu podstawowego ^{22}Ne z emisją promienistą kwantu 1274 keV, świadczącym o emisji pozytonu z jądra:



Różnica czasu między kreacją pozytonu, a emisją promienistą kwantu 1274 keV (czasu życia stanu wzbudzonego $^{22}\text{Ne}^*$) jest tak niewielka (3,6 ps), że czasowa zdolność rozdzielcza układu spektrometru anihilacyjnego nie pozwala na rozróżnienie odstępu czasowego między tymi dwoma zjawiskami. Dlatego moment rejestracji kwantu 1274 keV uznaje się jako sygnał świadczący o emisji pozytonu z jądra.

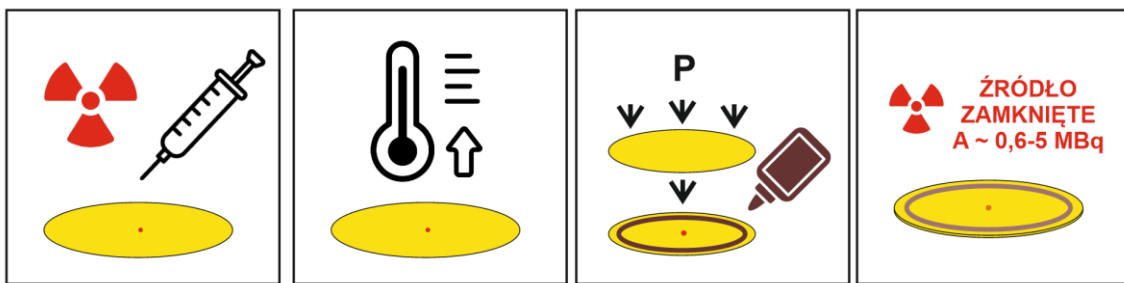
Stosunkowo wysoka energia emitowanych pozytonów (545 keV) jest w materii szybko wytracana (pikosekundy) na drodze zjawisk radiacyjnych, takich jak wzbudzenie ośrodka lub rozproszenia.

Pozytony wnikające w wodę ($1 \frac{\text{g}}{\text{cm}^3}$) wytracają całą swoją energię na drodze 1,7 mm, a 90% energii na drodze 0,6 mm [36].

6.1.1. Preparatyka źródła pozytonów do pomiarów materiałów biologicznych

Jak wspomniano w poprzednim rozdziale, jednym z izotopów, które mają zastosowanie w badaniach anihilacyjnych jest ^{22}Na . Na bazie tego nuklidu tworzymy źródła zamknięte w osłonie z folii kaptonowej (grubość do 7 μm). Tak przygotowane źródło jest szczelne oraz odporne na temperatury w zakresie od -200°C do 200°C . Stosowana folia kaptonowa, ze względu na niską masę atomową, jest wygodna również ze względu na niski udział anihilacji pozytonów w folii, dodatkowo ze znanym czasem życia wynoszącym 0,382 ns. Jest to wygodne do uwzględnienia w późniejszej analizie widm uzyskiwanych techniką PALS.

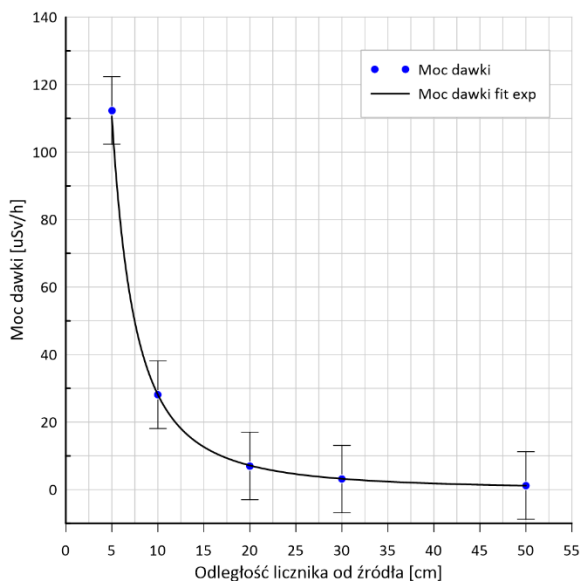
Źródło o aktywności około 36 MBq dostarczane jest do Katedry Fizyki Materiałowej w postaci otwartej jako roztwór $^{22}\text{NaCl}$ w wodzie. Roztwór jest nanoszony na jedną z dwóch połówek folii katoptonowej przy użyciu strzykawki mikrolitrowej. Ilość naniesionej objętości, jest proporcjonalna do aktywności, jaką będzie miało źródło i stale monitorowana w trakcie przygotowywania źródła. Po naniesieniu aktywności na kapton, woda zostaje odparowana, aby następnie nakryć źródło drugim fragmentem folii kaptonowej. Tak przygotowany układ kanapkowy umieszczany jest na urządzeniu klejącym i następnie klejony. Stosowany jest klej (np. Loctite 406, Ecobond 144A) o wysokiej wytrzymałości termicznej i chemicznej. Tak przygotowane gotowe źródło jest wycinane do wymaganego rozmiaru i kształtu uzależnionego od przeznaczenia źródła, stosowanej komory oraz oprawki. W przypadku źródła do badań biologicznych najczęściej przygotowywane jest źródło o średnicy 8 lub 11 mm dostosowane do teflonowych lub poliwęglanowych opraw pasujących do komór pomiarowych. Schemat wykonania przedstawia rys. 19.



Rys. 19 Schemat wykonania źródła zamkniętego ^{22}Na .

Typowe źródła w zależności od zastosowania, mają aktywności od 0,3 do 2 MBq. Zdarza się jednak (np. przy badaniach ciśnieniowych) że aktywności te przekraczają 5 MBq. Jest to podyktowane najczęściej budową komory pomiarowej.

W przypadku badań materiałów biologicznych źródło ma aktywność około 1 MBq i moc dawki z odległości 10 cm od źródła wynosi około $\dot{D} = 28 \mu\text{Sv/h}$. Ostatecznego pomiaru aktywności dokonuje się poprzez porównanie wykonanego źródła ze źródłem wzorcowym na spektrometrze HPGe. Moc dawki w funkcji odległości od wykonanego źródła o $A = 1 \text{ MBq}$ przedstawia rys. 20.



Rys. 20 Moc dawki w funkcji odległości licznika od źródła. Pomiar wykonywany licznikiem scyntylacyjnym HANGETSU.

Gotowe źródła zamknięte dla materiałów biologicznych są zamknięte w pierścieniu z teflonu (rys. 21), a następnie umieszczane w zasuwie wykonanej z PMMA. Tak gotowa zasawa (rys. 22) umieszczana jest w komorze do badań biologicznej wykonanej ze stali kwasoodpornej.

Umieszczenie źródła w przesłonie odbywa się w laboratorium (rys. 23), a następnie źródło jest przesuwane w stronę wnętrza komory. Uniemożliwia to narażenie na otrzymanie dawek przez personel szpitala lub kierowcy transportującego próbki do laboratorium, a także zapobiega przemieszczeniu materiału biologicznego wewnątrz komory



Rys. 21 Od prawej: dwie części oprawki źródła i zamknięte źródło promieniotwórcze ^{22}Na



Rys. 22 Komora pomiarowa do próbek biologicznych z oraz bez umieszczonego źródła w przesłonie.

ponad $\dot{D} = 1 \text{ mSv/h}$.

6.2. Spektrometria koincydencji opóźnionych

Znanych jest wiele metod pomiaru czasów życia τ stanów jądrowych. Obejmują one zakres wartości czasów τ od ok. 10^{-16} s do setek lat. Metody najczęściej stosowane to:

- Metoda zaniku aktywności (od 10^{-2} s),
- Metoda jąder odrzutu w reakcjach jądrowych ($10^{-9} - 10^{-16}$ s),
- Metoda koincydencji opóźnionych ($10^{-3} - 10^{-11}$ s),

Metoda pierwsza i druga nie będzie opisywana, ponieważ wykraczają poza tematykę pracy.

Metoda koincydencji opóźnionych to najpopularniejsza metoda pomiaru średnich czasów życia stanów wzbudzonych jąder z zakresu ($10^{-11} \lesssim \tau \lesssim 10^{-3}$ s).

W tym przypadku momenty wzbudzenia i rozpadu są sygnalizowane przez emisję kaskadową dwóch rozróżnialnych promieniowań (kwantów γ , elektronów konwersji wewnętrznej (KW), cząstek α i in.) towarzyszących tym procesom, a więc kaskad: $\gamma - \gamma$, $\gamma - e_{KW}$ i in. Tak więc metoda koincydencji opóźnionych polega na pomiarze rozkładu przedziałów czasowych t , dzielących momenty emisji obu sygnałów danej kaskady dla dużej statystyki zliczeń.

Podczas wykonywania i manipulacji z otwartymi i zamkniętymi źródłami promieniotwórczymi zachowywana jest ścisła kontrola radiacyjna, ograniczany jest czas ekspozycji, oraz stosowane są osłony z bloków ołowianych o grubości 8 cm. Moc dawki od otwartego dostarczonego od producenta źródła o aktywności 36 MBq z odległości 10 cm wynosi

Rys. 23 Komora pomiarowa z próbką tkanki oraz źródłem umieszczonym w przesłonie ustawiona między detektorami.

W przypadku detekcji kaskad gamma używa się najczęściej dwóch detektorów scyntylacyjnych. Generowane impulsy napięciowe, sygnalizujące moment populacji danego poziomu wzbudzonego, są powszechnie nazywane krótko impulsami (sygnałami) START, a świadczące o jego rozpadzie — impulsami STOP. Mierzony rozkład nazywa się widmem (krzywą) koincydencji opóźnionych wybranej kaskady lub też krzywą rozpadu.

Wartości czasów t' dzielących impulsy START i STOP są rozmyte statystycznie wokół ich wartości średniej równej przedziałowi czasowemu t dzielącemu momenty emisji promieniowania START i STOP. Wynika to ze skończonej czasowej zdolności rozdzielczej każdego z detektorów i niedoskonałości aparatury pomiarowej.

W idealnej aparaturze pomiarowej fluktuacje czasowe są wynikiem prostych procesów statystycznych. Funkcja o jednostkowej powierzchni jest wtedy krzywą Gaussa:

$$P(t) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{t^2}{2\sigma^2}\right), \quad (29)$$

natomiast, jej odchylenie statystyczne σ jest związane z czasową szerokością połówkową FWHM (Full Width at Half Maximum):

$$FWHM_t = 2\sqrt{2\ln 4} \cdot \sigma \cong 2.355 \sigma, \quad (30)$$

Miarą czasowej zdolności rozdzielczej spektrometru koincydencji opóźnionych jest FWHM_t dopasowanej krzywej gaussowskiej do tzw. krzywej “prompt”. Jest ona najczęściej sumą kilku przesuniętych w czasie, składowych gaussowskich, z których jedna jest składową dominującą. Do jej pomiaru wykorzystuje się najczęściej kaskadę kwantów gamma 1173 ÷ 1332 keV w jądrze Ni-60 powstającym z rozpadu β^- Co-60, której poziom pośredni o energii 1332.5 keV charakteryzuje wartość $\tau \cong 1.02$ ps [37].

6.3. Spektrometry analogowe

Od dziesięcioleci w spektroskopii czasów życia pozytonów korzysta się ze spektrometrów analogowych. Ich ideą jest przetwarzanie sygnału na drodze analogowych bloków elektroniki jądrowej. Są to najczęściej moduły w standardach NIM (National Instruments) lub starszym

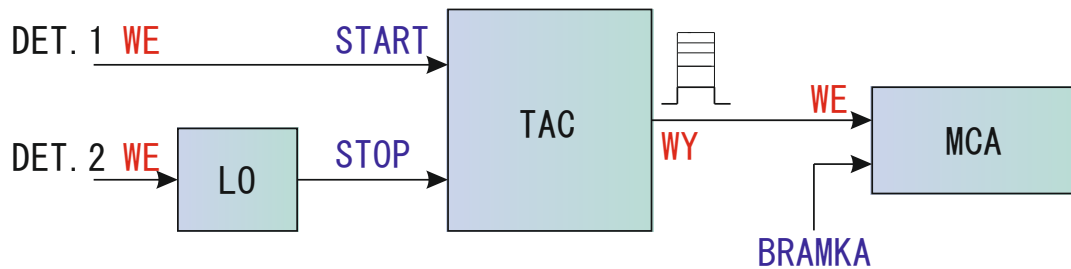
CAMAC (Computer Acquisition Module And Control). Spektrometry analogowe powstały w czasach, kiedy elektronika cyfrowa nie była na tyle szybka i rozwinięta, aby móc procesować cały cykl pomiaru od detekcji fotoelektrycznej, aż po akwizycję widma.

Spektrometry analogowe to najczęściej znacznych rozmiarów “szafy” pomiarowe z zasilaczami kasetowymi o szerokości 19U i umieszczonymi w nich blokami procesującymi. Takie urządzenia charakteryzują się znacznymi rozmiarami, dużym poborem mocy i dość skomplikowaną procedurą kalibracji. Ich atutem jest możliwość obserwacji i modyfikacji sygnału w dowolnym momencie obróbki czasowej lub energetycznej. W technice PALS wykorzystuje się najczęściej dwa typy spektrometrów czasów życia. Są to spektrometry typu FAST-SLOW i FAST-FAST.

6.3.1. Spektrometr typu Fast-Slow

Impuls spektrometryczny, powstający w wyniku aktu scyntyacji w scyntylatorze, niesie informację o energii cząstki lub fotonu, jak i o czasie wystąpienia danego zdarzenia. Zadaniem elektroniki procesującej jest wygenerowanie zestandaryzowanego impulsu logicznego. Początek tego impulsu i moment zaistnienia zdarzenia dzieją się w tym samym czasie. W elektronice jądrowej układy te noszą nazwę dyskryminatorów, do tej grupy należą wyzwalane czołem impulsu wejściowego (leading edge – dyskryminator progowy) lub przy zachowaniu stałego stosunku progu wyzwalania od amplitudy impulsu (constant fraction – stałofrakcyjne), a także wyzwalane momentem przejścia przez zero.

W spektrometrach czasowych o zakresie nanosekundowym z detektorami scyntyacyjnymi wysokiej szybkości stosuje się dyskryminatory stałofrakcyjne (kanał FAST). Kompensują one rozrzuty czasowe impulsów, związane bezpośrednio z rozrzutami amplitudy i czasu narastania impulsów generowanych przez detektory scyntyacyjne. Pomiar opóźnień między tak uformowanymi impulsami START i STOP odbywa się przez przetworniki czasu na amplitudę (TAC – time amplitude converter) w połączeniu z wielokanałowymi analizatorami amplitudy impulsów (MCA – multichannel analyzer) i liniami opóźniającymi (LO) (rys. 24).



Rys. 24 Schemat blokowy pomiaru opóźnienia w spektrometrze koincydencji opóźnionych.

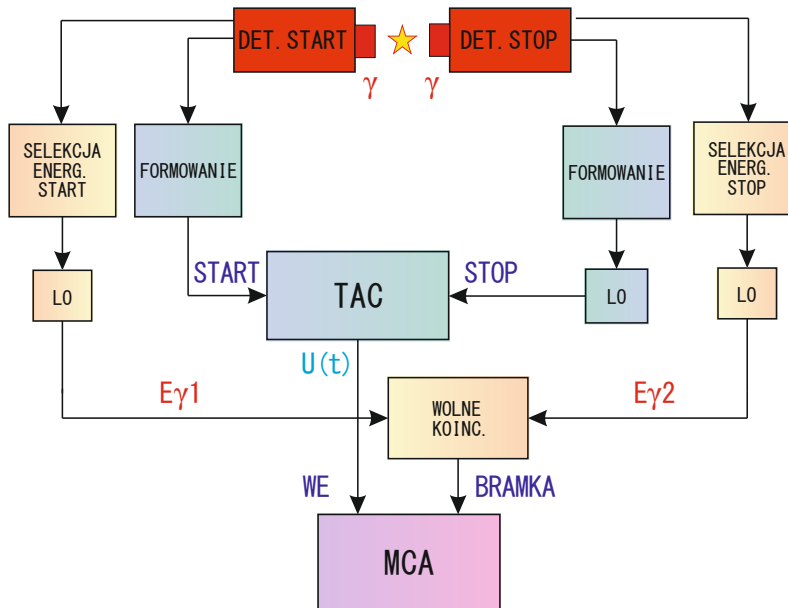
Przetwornik czasu na amplitudę przetwarza opóźnienie impulsu między kanałem STOP względem wyprzedzającego impulsu przychodzącego na wejścia kanału START w impuls elektryczny o amplitudzie wprost proporcjonalnej do wysokości tego opóźnienia. Wysokość impulsu jest analizowana przez MCA. Impulsy z wejścia STOP są dodatkowo opóźniane przez linię opóźniającą LO w celu poprawnego działania TAC. Po analizie dostatecznie wysokiej statystyki impulsów z MCA w pamięci programu pojawia się widmo koincydencji opóźnionych $N_{cc}(t')$ opisane funkcją x w przedziale opóźnień t , określonym przez bazę czasową τ TAC dobraną tak, aby $T \geq 50\tau$.

$$N_{CC}(t) = \frac{N_{CC}^{tot}}{\tau} \int_{-\infty}^{\infty} \exp \exp \left(-\frac{u}{\tau} \right) \cdot P(t - u) du + N_{CCP}, \quad (31)$$

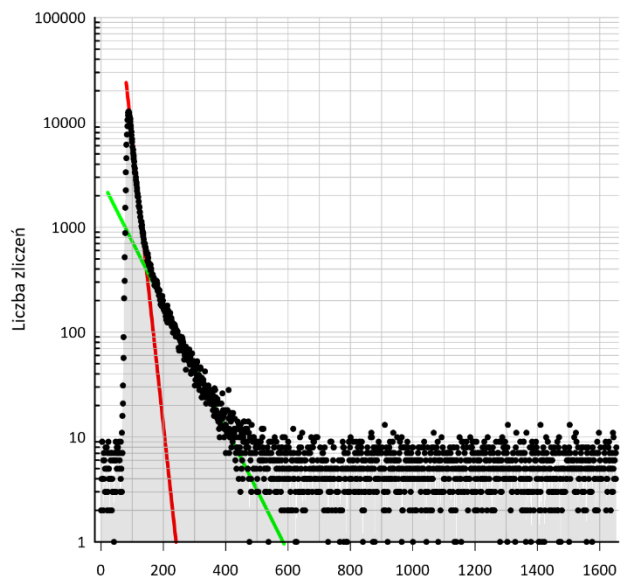
gdzie N_{CCP} opisuje ciągłe tło koincydencji przypadkowych N_{CC}^{tot} - ogólną liczbę zarejestrowanych koincydencji, równą licznie zliczeń pod całą krzywą $N_{CC}(t)$. Funkcja $P(t-u)$ o jednostkowej powierzchni jest krzywą Gaussa opisaną równaniem x1.

Widmo czasowe koincydencji opóźnionych $N_{CC}(t')$ jest rozkładem złożonym z kilkuset punktów, przedstawionym często w funkcji zliczeń od tzw. czasowej "ceny" kanału. Wyznacza się ją doświadczalnie. Wartość przybliżoną określa stosunek T/n , dla przykładu dla bazy $T=100ns$ i $n=4096$ kanałów wynosi ona ok. 24ps/kanał. Rozdzielczość obecnych MCA jest o rząd wielkości lepsza od rozdzielczości przetworników TAC, dlatego jej wpływ na niepewność pomiarów jest pomijalna.

Spektrometry badające widma koincydencji opóźnionych jednej kaskady w obecności innych przejść kaskadowych w jądrze, noszą nazwę spektrometrów koincydencji opóźnionych typu "FAST-SLOW" (rys. 25). Oprócz toru "FAST", który opisano powyżej, zawierają tor selekcji energetycznej "SLOW" pozwalający selekcjonować przypadki detekcji sygnałów z obu torów o określonej energii.



Rys. 25 Schemat blokowy spektrometru opóźnionych koincydencji typu „fast-slow”.



Rys. 26 Przykładowe widmo PALS uzyskane przy pomocy spektrometru PALS-SLOW.

równoczesnych (koincydencyjnych) lub występujących w przedziale określonym przez czas rozdzielczy układu. Widmo koincydencji opóźnionych bramkowane układem wolnych koincydencji charakteryzuje czas życia poziomu wzbudzonego z wybranego przez JAAI zakresu energetycznego. Jednak do rozkładu czasowego zdarzeń koincydencyjnych kaskady dodaje się ciągły rozkład koincydencji przypadkowych.

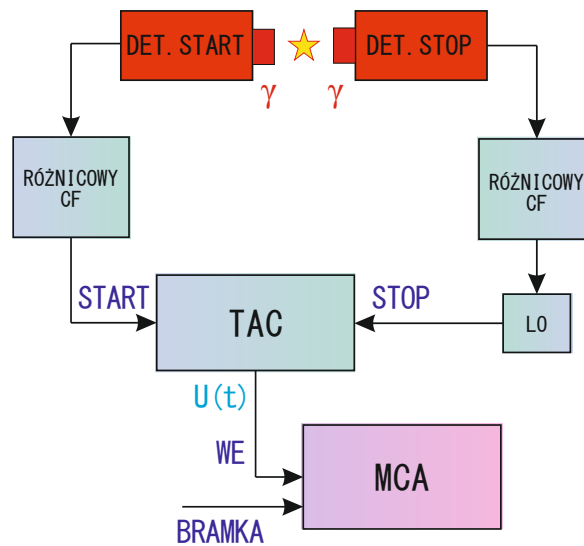
Ich natężenie jest wprost proporcjonalne do kwadratu aktywności źródła, a także do koincydencji obcych kaskad których promieniowanie trafia do okien JAAI z powodu nakładania się wierzchołków całkowitych energii, efektu Comptona i in. Przykładowe widmo uzyskane ze spektrometru FAST-SLOW zostało pokazane na rys. 26.

W standardowej konfiguracji na tor selekcji energetycznej składa się wzmacniacz spektrometryczny i sprzęgnięty z nim jednokanałowy analizator amplitudy impulsów - JAAI. Spełnia on rolę selektora energii impulsów. Jeżeli impuls znajdzie się w "oknie" ustawionym przez JAAI, na jego wyjście zostanie podany impuls cyfrowy. Impulsy w standardzie cyfrowym podaje się na wejście układu wolnych koincydencji, który steruje bramką MCA.

Układy koincydencyjne służą do ekstrakcji informacji o wystąpieniu zdarzeń

6.3.2. Spektrometr typu Fast-Fast

Obecnie dyskryminatory stało-frakcyjne spełniają również rolę szybkich dyskryminatorów różnicowych (JAAI). Stosując je, można wybierać okna w widmie czasowym i wyeliminować powolny tor selekcji energetycznej. Taki spektrometr koincydencji opóźnionych nosi nazwę „FAST-FAST” (rys. 27). Zaletą takiego spektrometru jest mała ilość elementów, niski koszt i prostsza kalibracja. Wadą jest gorsza zdolność rozdzielcza układu spowodowana brakiem w kanałach czasowych układów kształtujących impulsy. Powoduje to brak optymalizacji stosunku sygnału do szumu (SNR).



Rys. 27 Schemat blokowy spektrometru czasowego opóźnionych koincydencji typu „FAST-FAST”

Spektrometry FAST-FAST stosowane są często do badania opóźnionych koincydencji promieniowania o prostym widmie energetycznych. Np. do badania czasów życia pozytonów w rozpadzie beta izotopu Na-22. W tym przypadku obserwuje się dwa wierzchołki całkowitych energii: anihilacyjny 511 keV (STOP) i wierzchołek gamma 1274 keV (START).

6.4. Spektrometry cyfrowe

W spektrometrach cyfrowych cały proces obróbki i ekstrakcji sygnału spektrometrycznego odbywa się w formie cyfrowej. Impulsy z głowicy scyntylicyjnej przez przedwzmacniacz są podawane bezpośrednio na ultra-szybkie przetworniki analogowo cyfrowe zwane też „digitizerami”. Przetwarzają one z dużą szybkością (dochodzącą do Gsps) sygnał analogowy w analogiczną postać o charakterze cyfrowym. Sygnał cyfrowy z przetwornika jest przesyłany przez łączem wysokiej przepustowości np. PCI Express (rys. 28) do komputera, gdzie następuje analiza każdego impulsu według ustalonych algorytmów w dedykowanym oprogramowaniu.

Niebywałą zaletą takich systemów jest zredukowana ilość elektroniki procesującej do detektora, przedwzmacniacza i digitizera. Oprogramowanie można dostosować do aktualnych potrzeb pomiarowych, a parametry mogą być zapisywane w pliku konfiguracyjnym.

Spektrometry cyfrowe są o wiele mniejsze w porównaniu do ich odpowiedników analogowych w standardach NIM/CAMAC nierzadko zajmujących dużą część szafy RACK.

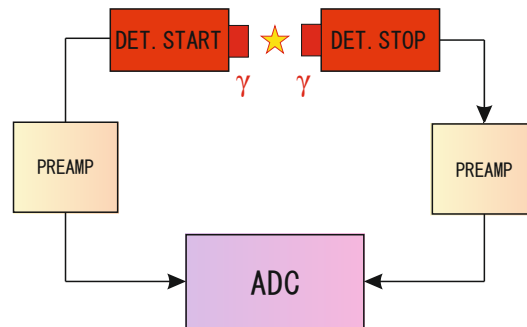
Największą ich wadą jest cena przetworników, a także koszt napisania firmware i software procesującego impulsy pod konkretny eksperyment.



Rys. 28 Digitizer firmy ADLINK. Parametry: 80Msps, 16bit. [38]

6.4.1. Cyfrowa obróbka sygnału spektrometrycznego

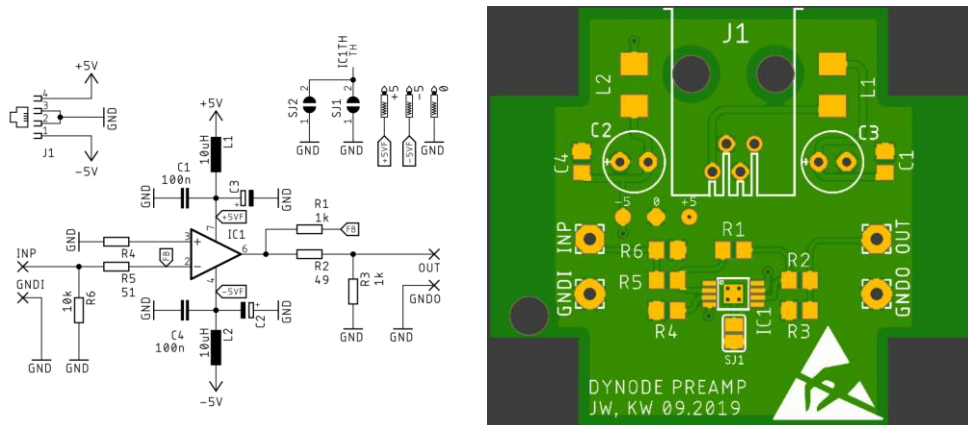
Rozważając zastosowanie spektrometrów cyfrowych do pomiarów PALS, również mamy do czynienia z dwoma głowicami zbierającymi sygnały START oraz STOP, przy czym, jak wspomniano w punkcie 6.4, cały proces obróbki sygnału od momentu dostarczenia do ADC impulsu analogowego jest w pełni cyfrowy (rys. 29).



Rys. 29 Uproszczony schemat spektrometru cyfrowego.

Szybki impuls unipolarny uformowany na dynodzie fotopowielacza jest wzmacniany przez dedykowany szybki przedwzmacniacz. Z reguły jest to szybki wzmacniacz operacyjny o wzmacnieniu dobranym tak, aby odpowiadał wzmacnieniu dynamicznemu przetwornika ADC.

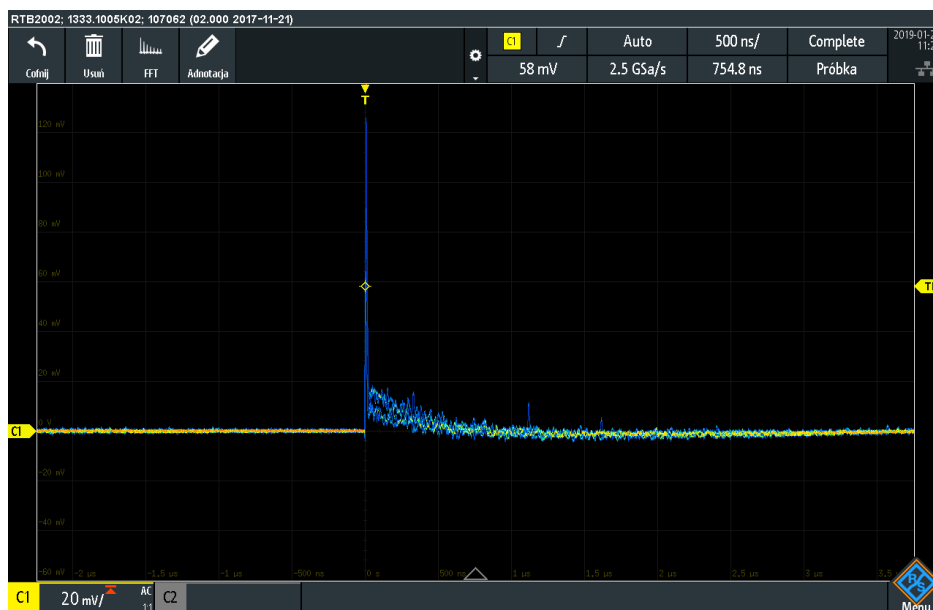
W ramach obowiązków doktoranckich, wraz z dr Janem Wawryszczukiem zaprojektowałem i wykonałem kilka prototypów takich szybkich przedwzmacniaczy. Układy pracują ze stałym wzmacnieniem $\sim 20x$, wyjście jest dopasowane impedancyjnie do linii 50Ω . Stosunek sygnału do szumu wynosi $SNR = 35.9$ dB. Wzmacniacz jest zamknięty w aluminiowej obudowie ekranującej urządzenie od szumu elektromagnetycznego. Wejścia zasilania wzmacniacza operacyjnego są filtrowane filtrem LC. Przedwzmacniacze te pracują we współpracy ze spektrometrami cyfrowymi w Katedrze Fizyki Materiałowej. Schemat i wzór PCB przedstawiono na rys. 30.



Rys. 30 Schemat ideowy i wizualizacja obwodu drukowanego szybkiego przedwzmacniacza.

Wzmocnione impulsy z dopasowaniem 50Ω trafiają do przetwornika analogowo-cyfrowego. Impulsy dynodowe szybkiej składowej scyntylatora BaF_2 charakteryzują się bardzo stromym narastaniem rzędu kilkudziesięciu ps i równie stromym opadaniem, zaraz za szybkim impulsem obserwować można „ogon” który jest wolną składową scyntylatora BaF_2 . Do pomiarów PALS stosuje się szybką składową, która daje informacje o szybkiej odpowiedzi radiacyjnej scyntylatora, a co za tym idzie podnosi czasową zdolność rozdzielczą do ok. 0,21 ns. Dla porównania w spektrometrach analogowych FAST-SLOW czasowa zdolność rozdzielcza wynosi ok. 0,19 ns.

Przykładowy kształt impulsu dynodowego scyntylatora BaF_2 przedstawia oscylogram na rys.31.



Rys. 31 Oscylogram szybkiego impulsu spektrometrycznego po przedwzmacniaczu.

7. Wybrane elementy biofizyki i biochemii materiałów biologicznych.

Najmniejszą jednostką funkcjonalną oraz strukturalną (morfologiczno-czynnościową) żywych organizmów jest komórka. Prawdłowo funkcjonująca komórka jest zdolna do przemiany materii, wzrostu oraz do rozmnażania się, ostatecznie obumierania. W dysfunkcyjnych komórkach, w najogólniejszym ujęciu, jeden lub więcej spośród wskazanych procesów przebiega nieprawidłowo.

Najważniejszymi pierwiastkami budującymi wchodzące w skład komórek związki chemiczne są tlen (ok. 65%), węgiel (ok. 18%), wodór (10%), azot (3%) oraz Ca, P, K, F, Na, Zn, Mn, Mg, Co, S, Fe, Cl, I, Se i in.

7.1. Budowa i funkcje komórek ludzkich.

Organizm człowieka składa się z grup komórek, których usytuowanie w organizmie podyktowane jest anatomią człowieka. Komórki składają się w 90% z wody – stanowi ona katalizator reakcji biochemicznych, nierzadko jest ich substratem lub produktem. Od 40% do 60% masy komórki stanowią białka, które pełnią rolę począwszy od budulcowej, transportowej, na katalitycznej kończąc. Do białek nierzadko dołączane są inne związki, które zmieniają ich właściwości (np. hemoglobina).

Kolejnym budulcem komórek są aminokwasy, które budują związki pełniące funkcje hormonów czy antybiotyków, takie jak peptydy i oligopeptydy.

Kwasy nukleinowe DNA i RNA, pełnią najważniejszą rolę w syntezie białek i przekazywaniu informacji genetycznej. Węglowodany mają za zadanie zapewnić energię komórce i zapas tej energii. Pełnią również rolę regulacyjną, transportową i komunikacyjną. W końcu lipidy stanowią strukturę błon biologicznych, uczestniczą praktycznie w każdym procesie komórkowym.

Komórki mogą zawierać lub wytwarzać związki innych grup, takich jak witaminy, alkaloidy, barwniki itp.

Komórkę możemy zasadniczo podzielić na dwie części: cytoplazmę oraz jądro komórkowej. W skład cytoplazmy komórki wchodzi:

- Błona komórkowa – izoluje komórkę od otoczenia, odpowiada za przepuszczalność mikroelementów.
- Szkielet cytoplazmatyczny – utrzymuje kształt błony komórkowej i cytoplazmy.
- Wakuole – służą jako magazyn składników odżywczych i wody.
- Organelle – odpowiadają za procesy fizjologiczne komórki.
- Cytozol – pełni roli ochronną i wzmacniającą dla organelli.
- Centriole – odpowiadają za rozpychanie zawartości komórki do podziału.
- Lizosomy – uczestniczą w procesach trawiennych i sygnalizujących.
- Mitochondrium – zapewnia energię komórce, zachodzą w nim procesy przemiany energii wiązań chemicznych na ATP.
- Rybosomy – uczestniczą w syntezie białek.
- Aparat Golgiego – odpowiada za wydalanie produktów metabolicznych komórki.

Jądro komórki składa się natomiast z:

- Błony jądrowej – izoluje jądro od cytoplazmy.
- Jąderka – pełni rolę ochronną dla materiału genetycznego.
- Plazmy jądrowej – utrzymuje składowe jądra.
- Chromatyny – przenosi informację genetyczną oraz decyduje o procesach fizjologicznych komórki.

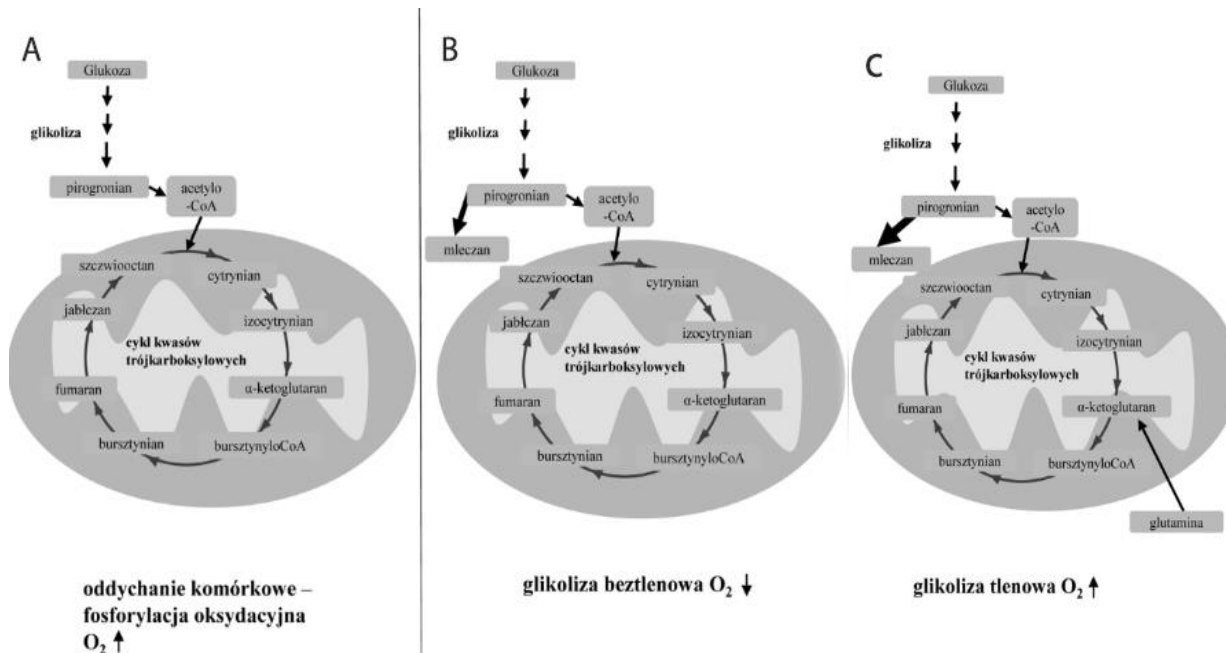
Składowe komórki oraz jej kształt determinują jej funkcję w organizmie. Komórka może zmieniać swój kształt w zależności od ograniczonej objętości, wynikającej od upakowania komórek w tkankach.

7.2. Metabolizm komórek zdrowych i zmienionych nowotworowo.

Metabolizm komórki dyktuje chemiczną wymianę związków i energii z otoczeniem komórki. Dzieli się na anabolizm i katabolizm. Pierwszy z nich to przemiana chemiczna (synteza) związków prostych w związki złożone. W jej wyniku powstają m.in. tłuszcze, białka i aminokwasy. Anabolizm wymaga dostarczenia energii. Z kolei katabolizm to proces odwrotny do anabolizmu, w wyniku którego złożone związki rozkładane są do postaci prostszych związków przy jednoczesnym uwolnieniu energii.

Równowaga procesu anabolizmu i katabolizmu występuje dopiero w wieku dojrzałym, we wcześniejszym, młodzieńczym okresie przeważają reakcje anaboliczne, zaś reakcje kataboliczne dominują w okresie starzenia się.

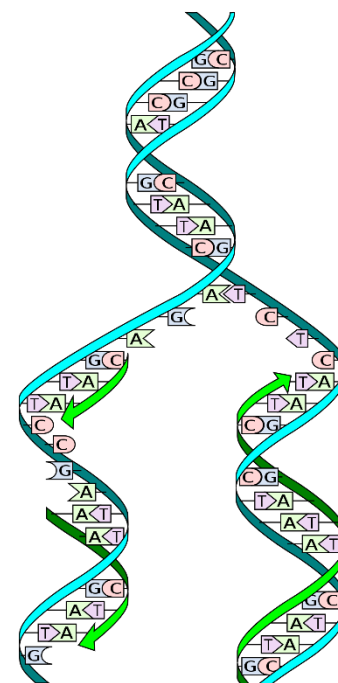
Rozwój oraz wzrost komórki uwarunkowany jest odżywianiem, dlatego w drodze ewolucji wytworzone zostały mechanizmy odpowiadające za koordynację procesu pozyskiwania pożywienia uwzględniające jego dostępność [39]. Aktywne szlaki metaboliczne dzielących się, prawidłowych komórek pozwalają na gromadzenie masy i energii, a to z kolei na syntezę DNA i reprodukcję. Komórki „wyczuwają” pożywienie i przy ograniczonych jego zasobach włączają mechanizmy oszczędzania zasobów (zmniejszenie syntezy makrocząsteczek, zużycia adenylotryfosforanu - ATP) oraz produkcji ATP. W komórkach nowotworowych metabolizm jest przestawiony na podziały i rozprzestrzenianie się w sposób niekontrolowany (rys. 32). Zdrowe komórki normalne wykorzystują w procesie odżywiania tlen i produkują energię w procesie mitochondrialnej fosforylacji oksydacyjnej. Z kolei komórki nowotworowe, pomimo dostępu do tlenu, produkują energię z glikozy tlenowej, kwasów tłuszczowych i glutaminy [40], co znane jest jako efekt Warburga. Zdrowe komórki w szczególnych warunkach zubożonej tlenozasobności (a dotyczy to np. komórek mięśniowych przy intensywnym wysiłku) są zdolne do odżywiania na drodze glikolizy, jednak jest to efekt nietrwały i komórki te wracają do trybu odżywiania tlenowego. Dla komórek nowotworowych tlen jednak jest toksyczny i nie powracają one na ścieżkę odżywiania tlenowego. Trwała glikoliza komórek nowotworowych prowadzi do uszkodzeń materiału genetycznego komórek i aktywacji onkogenów. Należy zwrócić też uwagę, że komórki nowotworowe wzrastają w środowisku zubożonym w składniki takie jak N, S, F. A zatem wzrastająca masa nowotworowa przy braku dostępu do właściwej ilości oraz różnorodności mikroelementów nie jest w stanie zapewnić sieci wydajnie pracujących naczyń krwionośnych, co z kolei prowadzi do hipoksji [41-43]. Komórki nowotworowe wytwarzają mleczan, jako produkt uboczny swojego metabolizmu. Mleczan ten rozkładany jest w wątrobie do glukozy.



Rys. 32 Schematyczna reprezentacja metabolizmu komórki zdrowej (A), niedotlenionej (B) oraz nowotworowej (C) [43].

W skład cząsteczki DNA wchodzi dwa łańcuchy, które biegną antyrównolegle. Zwijają się one wokół jednej wspólnej osi i tworzą podwójną helisę [34]. Reszty fosforanowe i cukrowe znajdują się na zewnątrz helisy, a zasady wewnątrz. Tworzą one komplementarne pary zasad połączone według schematu: $A=T$, $G \equiv C$, gdzie A to adenina, T to tymina, G to guanina a C to cytozyna. Każda zaczepiona jest na szkielet cukrowym. Są czterema zasadami azotowymi stanowiącymi budulec DNA. (rys.33).

Główne procesy zachodzące w komórkach to rozmnażanie i umieranie. Podczas tych procesów dochodzi do odnawiania komórek, jeżeli tylko ten proces nie zostanie zaburzony. Jednak poprzez działanie między innymi czynników zewnętrznych może dojść do przekształcenia się prawidłowo pracującej komórki w komórkę dysfunkcyjną. W takim wypadku komórka poddawana jest apoptozie (programowanej śmierci), a jej miejsce zajmuje komórka zdrowa. Może się zdarzyć przypadek, kiedy komórka nie zostanie poddana apoptozie, wtedy komórki dysfunkcyjne ulegają namnożeniu i zapoczątkowany zostaje proces nowotworzenia.



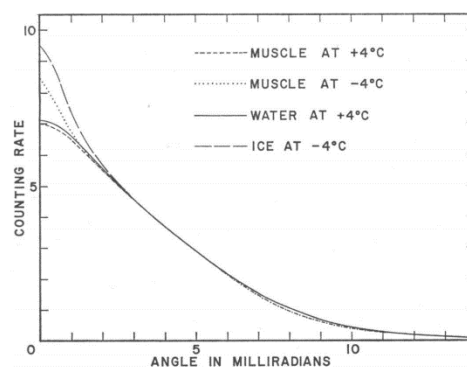
Rys. 33 Replikacja DNA

Wspomniano, że komórka dysfunkcyjna to taka, która straciła zdolność prawidłowego funkcjonowania. Najczęściej dzieje się to poprzez utratę możliwości odczytu kodu genetycznego o procesach fizjologicznych. W przypadku zerwania jednej helisy, następuje naprawa pojedynczej nici z dwóch nici DNA. Przy zerwaniu dwuniciowym wywołanym przez promieniowanie jonizujące występuje naprawa na raz dwóch nici DNA, która jest metodą mało dokładną i może wywołać mutacje genetyczne [45].

8. Badania materiałów biologicznych metodą PALS

8.1. Badania materiałów biologicznych i modelowych metodą PALS

W związku z faktem, że komórka składa się w znacznej części z wody, warto przytoczyć jedno z pierwszych badań wykonane z wykorzystaniem pozytonów D. R. Gustafsona. Są to pierwsze wyniki (rys. 34) opisujące tworzenie się pozytonu w mięśniach z uwzględnieniem znaczenia wody, a zatem odniesione do wyników uzyskanych dla wody [46]. Warto zacytować: „*Since the cells are about 80% water, it is assumed that roughly 80 % of the positrons annihilate in the cell water.*” Badania wskazywały na różnicę odpowiedzi techniki PALS w czystej H₂O przy uwzględnieniu stanu skupienia. Jednocześnie wskazano występowanie podobieństwa widm uzyskanych dla mięśni i wody w -4°C, przy wyraźnej różnicy występującej w +4°C.



Rys. 34 Liczba zliczeń w funkcji kąta bryłowego (korelacje kątowe) [37].

Pierwsze badania nowotworów metodą spektrometrii czasów życia wykonała grupa profesora Jeana. W serii artykułów wykazała rozróżnialność próbek zaklasyfikowanych jako norma i rak [47], [48], [49]. Badania były przeprowadzane na wiązce powolnych pozytonów. Stwierdzono, że pozyton anihiluje ze znacznie mniejszą szybkością i tworzy się z mniejszym prawdopodobieństwem w komórkach zawierających nowotwór płaskonabłonkowy (SCC) i podstawnocomórkowy (BCC) skóry, niż w ich zdrowych odpowiednikach (rys. 34). Jednocześnie można zauważyć, że czasy życia o-Ps mierzone w tkankach opisywanych jako norma są dłuższe, aniżeli w próbkach zawierających komórki nowotworowe skóry. Zaproponowano, że może to być podstawa rozwoju spektroskopii anihilacyjnej do identyfikacji nowotworu we wczesnych stadiach rozwoju.

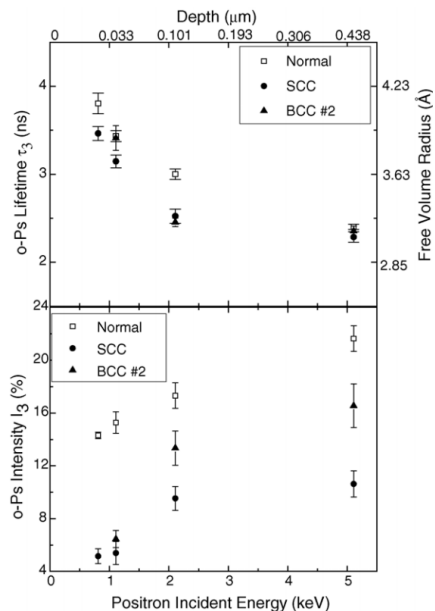


Fig. 3. The *o*-Ps lifetime τ_3 (free volume radius) and *o*-Ps intensity (I_3) vs. the positron incident energy (mean depth) in skin samples without (normal) and with squamous cell carcinoma (SCC) or basal cell carcinoma (BCC #2).

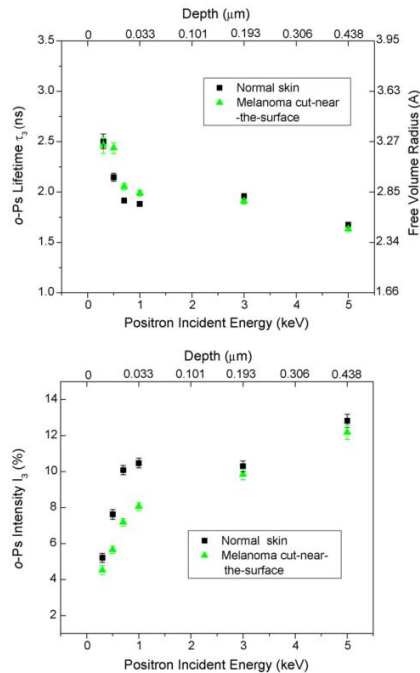


Fig. 5. The *o*-Ps lifetime τ_3 and corresponding free volume radius (top) and *o*-Ps intensity I_3 (bottom) vs. positron incident energy (depth) for the same patient skin samples with and without melanoma cell.

Rys. 35 Badania nowotworów BCC, SCC i ich zdrowych odpowiedników [47], [48], [49].

Kolejnym krokiem na drodze do wykorzystania pozytu w badaniach materiałów biologicznych były badania krwi pacjentów zdiagnozowanych onkologicznie w trakcie radio- i chemioterapii przedstawione przez grupę Pietrzaka [50]. Wynik (rys. 36) wskazuje, że na podstawie parametrów PALS: czasu życia i natężenia *o*-Ps, możliwe jest śledzenie zmian będących konsekwencją zastosowanego leczenia: radioterapia skutkowała wydłużeniem średniego czasu życia *o*-Ps, zaś chemioterapia prowadziła do wzrostu natężenia *o*-Ps.

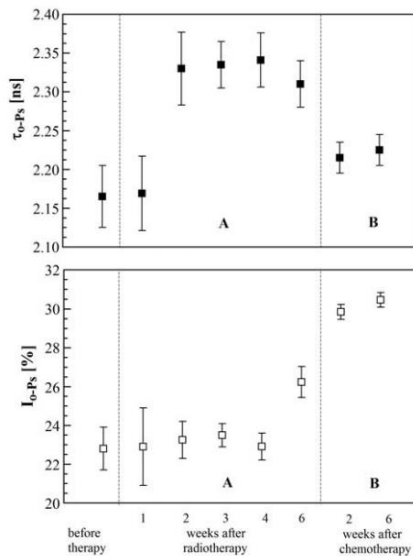


Fig. 4. Dependence of the τ_{o-Ps} and I_{o-Ps} of the *o*-Ps component of the spectrum in hematocrits of the blood type 0 Rh⁺ on the time which elapses from the completion of radiotherapy (A) and chemotherapy (B).

Rys. 36 Wyniki czasu życia i natężenia *o*-Ps badanych próbek krwi [50]

Istotny wkład w wiedzę o zastosowaniach pozytu w badaniach układów biologicznych wniosły prace Axpe [51], prezentujące ewolucję rozmiarów wolnych objętości w liniach komórkowych ludzkiego gruczolaka okrężnicy (rys. 37). Były to pierwsze systematyczne badania linii komórkowych, których wyniki odniesione zostały do rezultatów uzyskanych technikami uzupełniającymi.

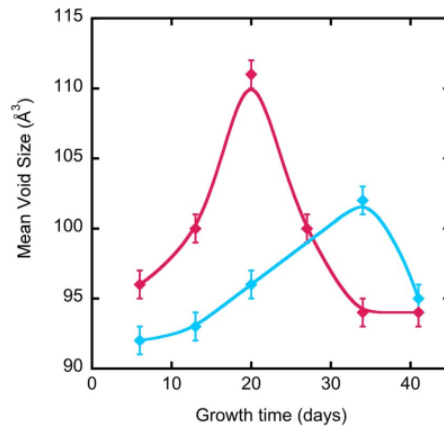


Figure 2. Growth time dependence of mean void volume in human colonic adenocarcinoma T84 3D cell cultures. The blue curve represents control cultures and the red curve represents cultures treated with TGF- β .

Rys. 37. Parametr wolnej objętości w funkcji czasu wzrostu komórek gruczolaka okrężnicy [51].

W ostatniej dekadzie grupa Stepanova [52-54] prowadziła badania układów modelowych, których wyniki mogłyby dostarczyć wiedzy o oddziaływaniu pozytu z materią organiczną uwzględniając wpływ składu chemicznego (rys. 38), czy też zawartości tlenu (rys. 39). Szereg związków wykazujących własności onkogenne, wpływa na wartości natężenia o-Ps, jak to wskazano na rys. 6x. Ponieważ dla komórek nowotworowych tlen jest toksyczny, a z drugiej strony stężenie (ciśnienie) tlenu w komórkach nowotworowych jest mniejsze niż zdrowych, badania ukierunkowane na wykorzystanie pozytu do określenia stężenia tlenu mogą dostarczyć kolejną technikę różnicowania tkanek zdrowych i nowotworowych. Stepanov przeprowadził badania nad wpływem tlenu, argonu i powietrza w szeregu cieczy, wskazując na wpływ obecności cząsteczek tych gazów na przebieg procesu anihilacji.

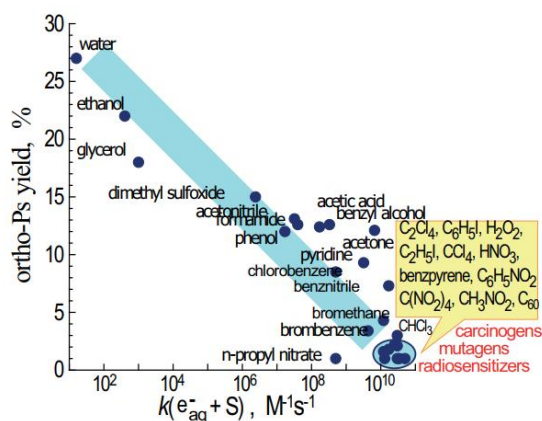


Figure 6: Ortho-Ps yields their reaction rate constant with hydrated electrons in various chemical compounds.

Rys. 38 Natężenie o-Ps w funkcji k dla składu chemicznego związków organicznych [52].

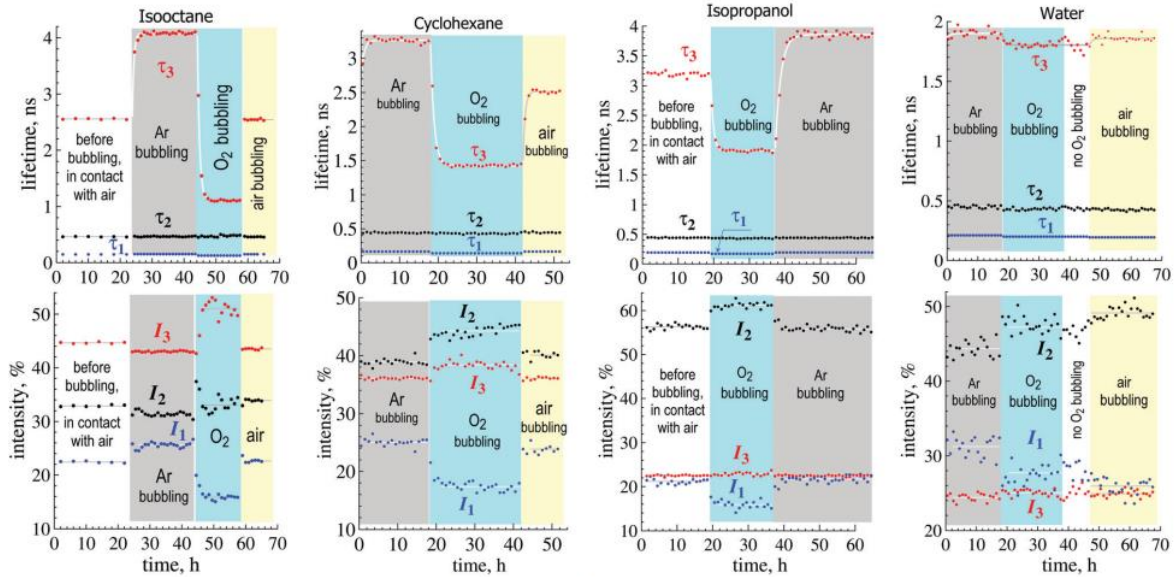


Fig. 1 The parameters of 3-exponential deconvolution of the LT spectra in isooctane, cyclohexane, isopropanol and water before and during bubbling with argon, oxygen and air at room temperature. The lifetime of the shortest (τ_1) component was a "common free" parameter for each stage of the gas bubbling.

Rys. 39 Natężenie i czas życia o-Ps w funkcji zawartości tlenu, powietrza i argonu dla wybranych cieczy [53].

Wśród najważniejszych wniosków z wcześniejszych badań [55, 56, 57, 58, 59, 60] warto wskazać, że przygotowanie próbki i warunki pomiaru mają kluczowe znaczenie dla odpowiedzi uzyskanej techniką PALS, np. czas, suszenie, przechowywanie w formalinie – znacząco modyfikuje wyniki. W przypadku pomiarów dokonywanych w czasie mogą wystąpić efekty związane z napromieniowaniem próbki i starzeniem się próbki. Zmiany warunków pomiaru (np. próżnia, atmosfera gazowa, wilgotność) [19] mają również odzwierciedlenie w parametrach PALS. Wszystko to znacząco wpływa na ustalenie warunków pomiaru. Jeśli wyeliminujemy (lub skorygujemy) wpływ powyższych czynników, dojdziemy do najważniejszych wniosków, że wyniki są zawsze bardzo indywidualne (tzn. nie ma możliwości wskazania poziomu odniesienia τ_{o-Ps} lub I_{o-Ps} dla zdrowych lub chorych próbek dla całej populacji), a zatem pomiary chorej tkanki powinny być zawsze skorelowane z wynikami uzyskanymi dla zdrowych tkanek pochodzących od tego samego pacjenta.

9. Hipoteza i cel badań

W niniejszej pracy wysunięto następującą hipotezę badawczą:

Pozyt oraz pozyton, wykorzystane jako próbki materii biologicznej mogą dostarczać informacji o zróżnicowaniu (na poziomie nanoskali) układów biologicznych (komórek, tkanek) wynikającym z występowania zmian chorobowych w organizmie człowieka.

Rozwinięcie problemu badawczego wymagało realizacji dwóch celów:

- 1) Usprawnienia procesu detekcji poprzez miniaturyzację układów detekcyjnych, w tym projekt oraz konstrukcję układu detekcyjnego spektrometru PALS dedykowanego badaniom materiału biologicznego, a ostatecznie przetestowanie parametrów pracy detektorów – *w perspektywie długofalowej realizacja tego celu ułatwi dostęp do materiału biologicznego, umożliwiając wejście z układami detekcyjnymi wprost w środowisko lekarzy;*
- 2) Przeprowadzenie systematycznych badań z wykorzystaniem próbników P_s i e^+ na wyselekcjonowanym materiale pochodzenia biologicznego, wskazujących na występowanie relacji między diagnozą medyczną, a odpowiedzią uzyskaną techniką PALS. Na realizację tego celu składa się kilka etapów od opracowania procedur pomiarowych, przeprowadzenia pomiarów techniką PALS, analizy wyników oraz ich odniesienia do wyników uzyskanych komplementarną techniką (histopatologia), na wnioskowaniu kończąc.

Weryfikując hipotezę badawczą oraz realizując postawione sobie cele na przestrzeni lat uczestniczyłem w szeregu badań w Katedrze Fizyki Materiałowej, które zaowocowały publikacjami naukowymi w renomowanych czasopismach naukowych [58], [59], [60].

10. Mobilny system spektrometryczny mPALS

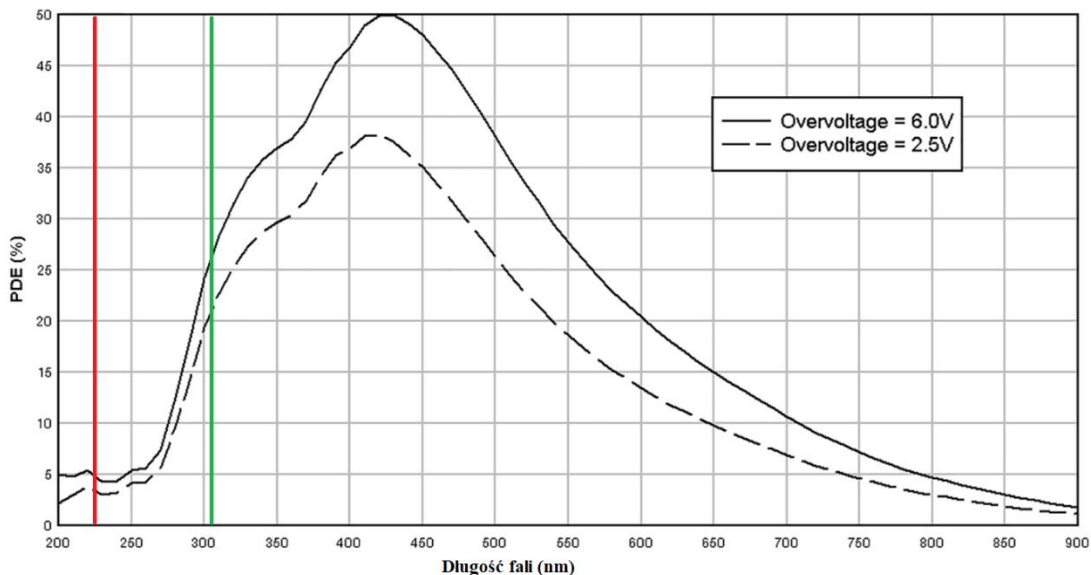
W ramach badań, zaprojektowano i wykonano mobilny system spektrometryczny mPALS. Pierwotnym i najważniejszym założeniem układu, były jego niewielkie rozmiary, nie gorsza niż 10% czasowa zdolność rozdzielcza w porównaniu do detektorów BaF₂ i niewrażliwość na pola magnetyczne do 2T z maksymalnym pogorszeniem SNR do 26 dB. Powyższe atrybuty miały pozwolić na pracę w obecności wysokich pól magnetycznych np. jako badanie uzupełniające przy badaniu rezonansu magnetycznego lub PET.

Układ docelowo ma pracować w szpitalach, dlatego po zakończeniu etapu badań układu mPALS i wykonaniu w pełni pracującego układu prototypowego, planowane są badania kompatybilności elektromagnetycznej i certyfikacji do pracy jako urządzenie medyczne. Powyższe badania są obligatoryjne.

10.1. Idea działania układu detekcyjnego mPALS

W konwencjonalnych głowicach spektrometrycznych, jako detektory światła scyntylacyjnego używane są fotopowielacze elektronowe. Ze względu na samą fizykę ich działania, ich wykorzystanie w obecności wysokich pól magnetycznych jest utrudnione, a nawet niemożliwe. Producenci wykorzystują wewnętrzne cienkie ekrany magnetyczne z ferrytu lub mu-metalu, jednak pozwalają one na tłumienie pól magnetycznych niskich częstotliwości do 20dB [58].

Z tego powodu postanowiono wykonać pierwsze eksperymenty z wykorzystaniem fotopowielaczy półprzewodnikowych SiPM. Zasada ich działania została opisana w punkcie 5.2.2. Po przeanalizowaniu noty katalogowej wybranego do badań modelu SiPM MICROFJ-60035, stwierdzono, że podzespół będzie współpracował ze scyntylatorem BaF₂ z wydajnością świetlną poniżej 5%. Problem wynika z materiału z którego został wykonany kontakt optyczny fotopowielacza – posiada ono zbyt duży współczynnik załamania światła dla długości fali składowej szybkiej BaF₂ ~225nm [61]. Poniżej przedstawiono wykres wydajności świetlnej w funkcji długości fali. Na czerwono zaznaczono szybką, a na zielono wolną składową scyntylatora BaF₂.



Rys. 40 Wydajność detekcji fotoelektrycznej w funkcji długości fali [42]

Wybrany fotopowielacz półprzewodnikowy charakteryzował się najlepszymi parametrami PDE i czasowymi w stosunku do innych oferowanych i dostępnych podzespołów.

Postanowiono wykonać pilotażowe badania różnych typów scyntylatorów na wybrany fotopowielacz, aby sprawdzić parametry czasowe rejestrowanego impulsu napięciowego i dobrać odpowiedni układ wzmacniający dla celu przyszłych badań. Wyniki zostały przedstawione na konferencji Jagiellonian Symposium on Fundamental and Applied Subatomic Physics w Krakowie w 2019 roku i opublikowane [63].

Wyniki pozwoliły na ustalenie najlepszego typu scyntylatora i zmodyfikowanie szybkiej gałęzi pomiarowego tak, aby parametry czasowe i stosunek sygnału do szumu był możliwie jak najlepszy. W dalszych badaniach postanowiono wykorzystać scyntylator krystaliczny LaBr₃:Ce. Jego podstawowe właściwości mające wpływ na pozytywne zastosowanie to: światłość o wydajności 165% światłości NaI:Tl, szybkiej emisji w granicach największej wydajności wybranego SiPM (385 nm) i doskonała energetyczna zdolność rozdzielcza (FWHM 661,7keV = 3.8 keV).

Układ ma spełniać założenia:

- Zmiana impulsu z SiPM napięciowego na prądowy z równoczesnym wzmocnieniem ustawianym cyfrowo sygnału szybkiego bez filtrowania z dobrym stosunkiem sygnału do szumu. Wyprowadzenie sygnału szybkiego złączem u.FL na złącze SMD na obudowie.
- Zmiana impulsu z SiPM napięciowego na prądowy z równoczesnym wzmocnieniem ustawianym cyfrowo sygnału wolnego, formowaniem, analogową kompensacją kompensacją przerzutu P/Z. Wyprowadzenie sygnału wolnego złączem u.FL na złącze SMD na obudowie.
- Realizacja jednokanałowego analizatora amplitudy ze stałą histerezą, cyfrowo ustawianym progiem dolnym (DDL), górnym (UDL), koincydencji obu sygnałów i analogową regulacją szerokości impulsu logicznego. Wyprowadzenie sygnału logicznego niezanegowanego i zanegowanego złączami uFL na złącze SMD na obudowie.
- Zasilanie fotopowielacza półprzewodnikowego, realizowanego przez niskoszumową przetwornicę STEP-UP, regulowaną cyfrowo przez 12-bitowy przetwornik DAC i wysokonapięciowy wzmacniacz napięciowy z wydajnością prądową do 20mA.
- Pomiar temperatury płytki fotopowielacza w celu kompensacji temperaturowej SiPM sterowaną przetwornikiem DAC.
- Obsługa powyższych peryferiów (DAC, ADC, czujniki, elementy wykonawcze) przez jeden procesor z rodziny AVR. Komunikacja z zewnątrz odbywa się przez protokół UART.

Wersja prototypowa obudowy scyntylnatora została wykonana przy użyciu filamentowej drukarki 3D.

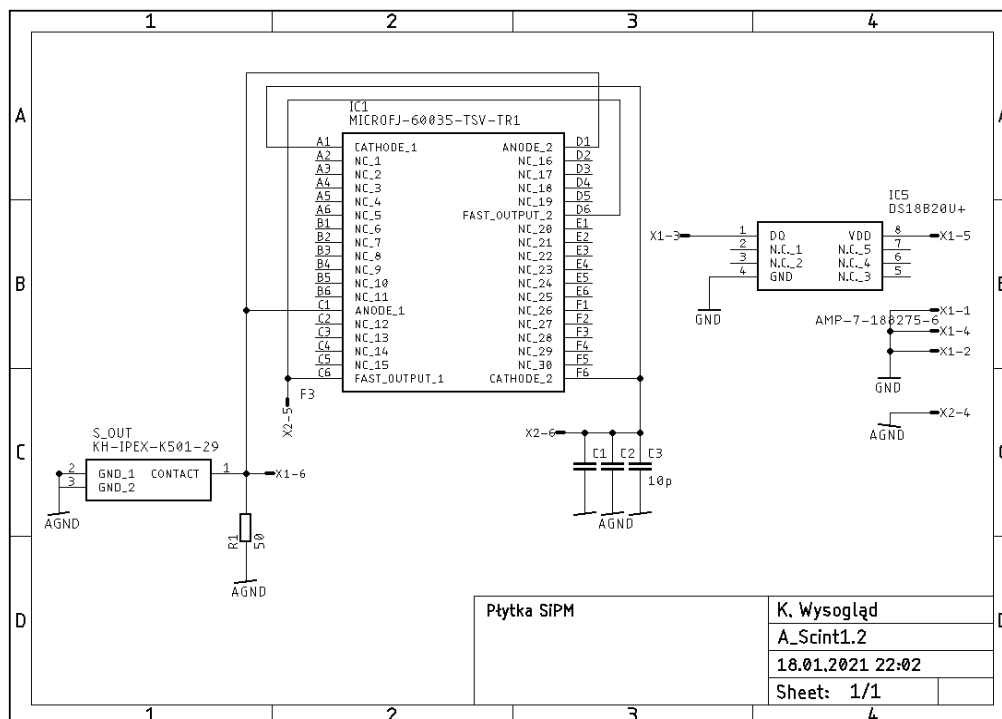
10.1.1. Układy elektroniczne głowicy mPALS

Głowica mPALS składa się z sześciu bloków wykonawczych połączonych ze sobą wertykalnie złączami IDC i micro-match o rastrze 2,54mm i 2mm. Zapewnia to minimalne odbicia, zakłócenia i brak konieczności dopasowywania impedancji do koncentrycznych przewodów łączeniowych. Płytki drukowane PCB mają kształt okręgu o średnicy 45 mm. Zastosowanie PCB o takim kształcie pozwala na zamknięcie całości w obudowie o kształcie walca i łatwość dopasowania scyntylatora i ekranu elektromagnetycznego.

Wewnątrz obudowy z tworzywa został umieszczony ekran elektryczny i przewencyjnie ekran magnetyczny o przepuszczalności $u_1 = 120$ dla 1 MHz. W górnej części obudowy znajduje się scyntylator pod osłoną z tworzywa. W dolnej części znajdują się złącza sygnałowe SMA i złącze RJ-45 zapewniające zasilanie symetryczne i transmisję cyfrową między głowicą a modułem kontrolnym.

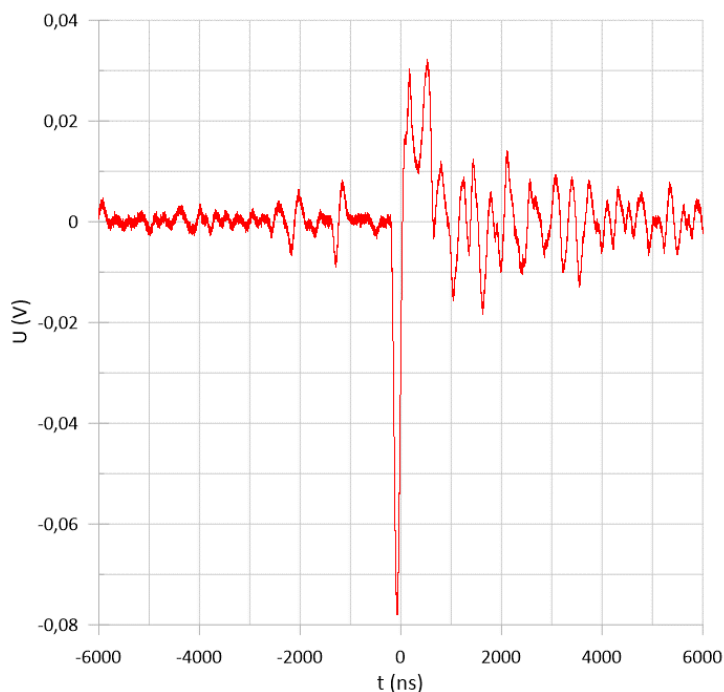
10.1.1.1. Układ SiPM i scyntylatora (A)

Układ SiPM i scyntylatora to pierwszy obwód drukowany licząc od góry. Scyntylator jest połączony kontaktem w postaci żeluz optycznego z fotopowielaczem półprzewodnikowym na stronie wierzchniej (top). Mocowanie scyntylatora do PCB, a także szczelność świetlną zapewnia silikon krzemowy i dodatkowa nakładka z pianką dociskającą scyntylator do SiPM (IC1).



Rys. 41 Schemat ideowy obwodu A

Po na dolnej warstwie (bottom) zostało umieszczone gniazdo koncentryczne u.FL (S_OUT) jako wyprowadzenie testowe sygnału wolnego, filtr dolnoprzepustowy zasilania SiPM (C1, C2, C3), złącza micro-match do przeprowadzenia sygnału na płytce B (X1, X2) i scalony cyfrowy czujnik temperatury DS18B20U+ (IC5) odpowiadający za stabilizację temperaturową fotopowielacza. Oscylogram impulsu wyjściowego na rys. 41, schemat ideowy na rys. 42.



Rys. 42 Oscylogram impulsu szybkiego bezpośrednio z SiPM.

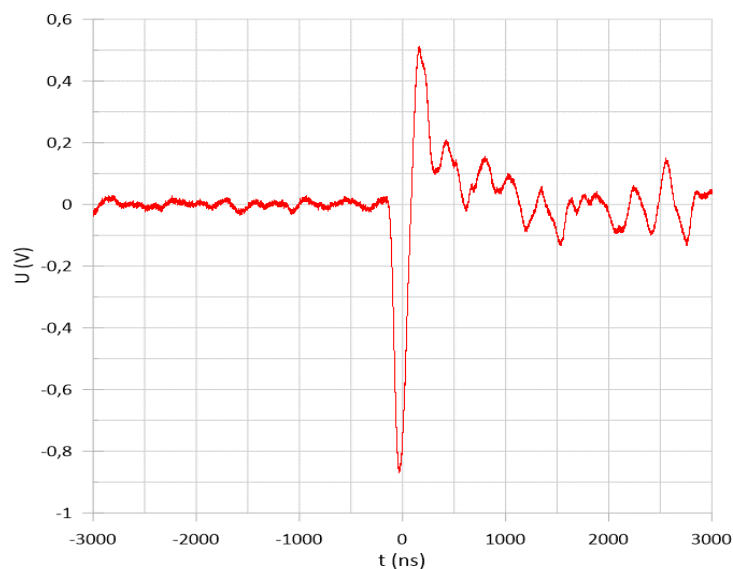
10.1.1.2. Blok wzmacniacza szybkiego (B)

Układ wzmacniacza szybkiego to druga płytka przylegająca do płytki A złączami micro-match. Działanie odbywa się na ultra-szybkich operacyjnych wzmacniaczach prądowych THS3201 o paśmie przenoszenia 1,8 GHz, stosunku SNR na poziomie 1.65 nV/ $\sqrt{\text{Hz}}$ [datatech]

Impuls jest podawany na transformator separujący (TR1) przez złącze micro-match (X2), następnie jest dopasowywany do wstępnego wzmacniacza przez układ pasywny (R4,R3,C3 i R5). Impuls jest wzmacniany ok. 10x przez wzmacniacz operacyjny (U1), następnie dopasowywany do kolejnego stopnia wzmacniacza (U2), który posiada na sprzężeniu do masy potencjometr cyfrowy (U4) ze 128 krokami. Wzmacniacze operacyjne działają w tym przypadku w reżimie nieodwracającym (rys.X), dla których wzmocnienie opisane jest wzorem:

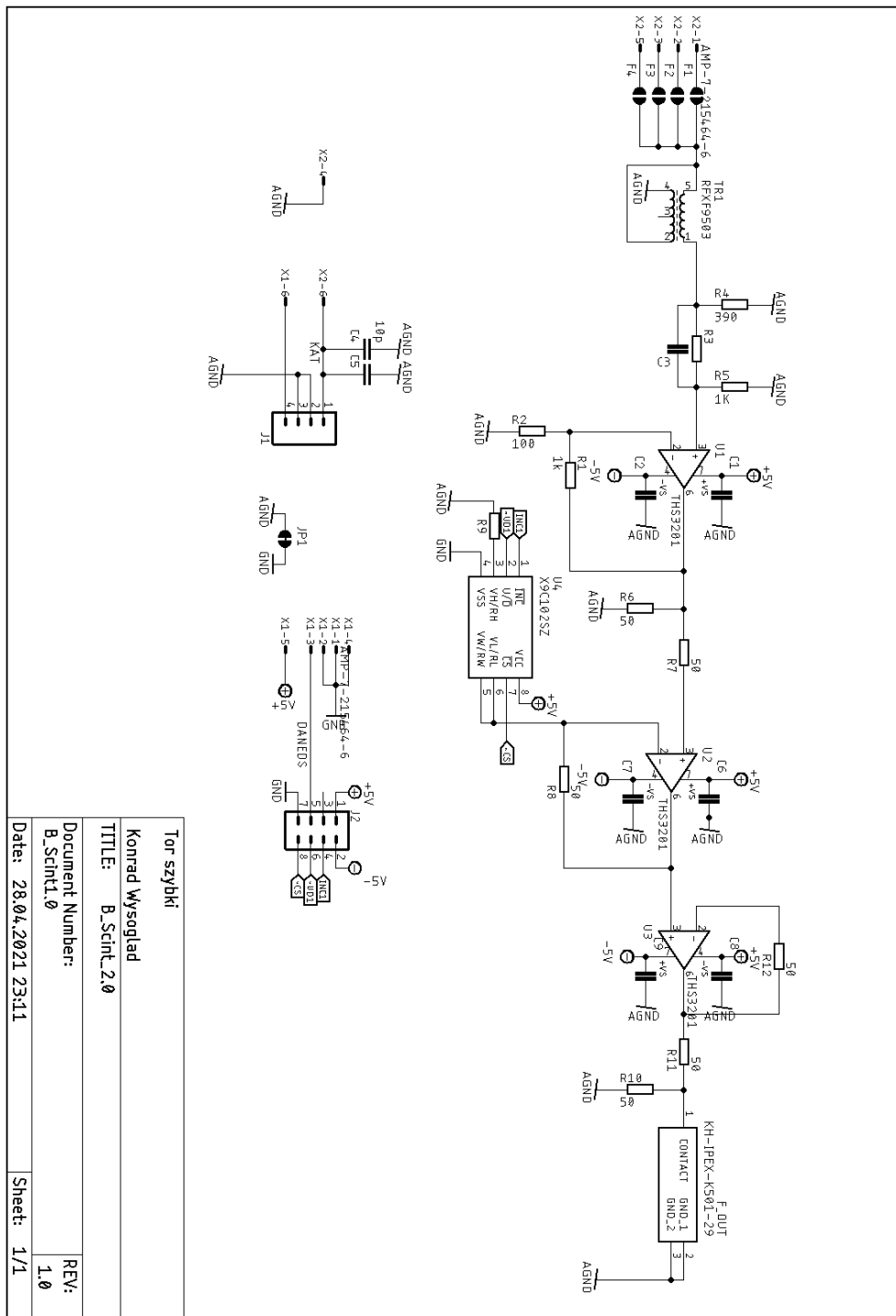
$$K = 1 + \frac{R2}{R1} \tag{32}$$

gdzie R1 to opornik sprzęgający wejście odwracające do masy, a R2 to opornik na ujemnym sprzężeniu zwrotnym. Wartości oporników zostały dobrane tak, aby zakres dynamiczny wzmacniacza operacyjnego był liniowy aż do zakresu ok. 700 MHz. Układ U4 użyty we wzmacniaczu O2 pozwala na cyfrową regulację wzmocnienia od 1 do 10x z krokiem co 0,2x. Końcowy blok to wtórnik napięciowy ze sprzężeniem zwrotnym zamknięty opornikiem o niskiej wartości i dopasowany impedancyjnie do linii 50Ω. Zasilanie wzmacniaczy symetryczne ±5V, pobór prądu podczas pracy ~120mA. Oscylogram impulsu wyjściowego na rys. 43, schemat ideowy na rys. 44.



Rys. 43 Oscylogram impulsu po wzmacniaczu szybkim na płytce B

10.1.1.3. Blok wzmacniacza wolnego (C)



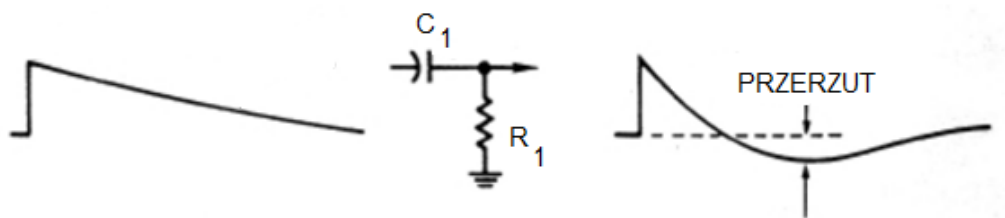
Rys. 44 Schemat ideowy obwodu wzmacniacza szybkiego B

Blok wzmacniacza realizuje formowanie i wzmocnienie impulsu pochodzącego z fotopowielacza w celu późniejszej ekstrakcji informacji czasowej w układzie wolnych koincydencji. Może również jako wyjście energetyczne podłączone do wielokanałowego analizatora amplitudy (MCA). Blok C to trzecia płytką połączona z płytką B złączami ICD o rastrze 2,54 mm.

Impuls jest podawany na wzmacniacz IC1, którego pierwszy stopień odpowiada za wzmocnienie wstępne impulsu o 10x. Następnie impuls jest różniczkowany i kompensowany przerzut ujemny (PZC) na układzie C1-R3-R4.

Różniczkowanie stosuje się w celu skrócenia impulsu, tudzież polepszenia stosunku sygnału do szumu, poprzez zastosowanie filtru górnoprzepustowego. Podczas skracania impulsu pojawia się tzw. przerzut ujemny, który powoduje znaczne pogorszenie zdolności rozdzielczej przy wysokim obciążeniu detektora.

Dla przykładu podano charakterystykę impulsu przed i po różniczkowaniu bez PZC (Pole-Zero Cancellation – kompensacja bieguna zero) (rys. 45).



Rys. 45 Impuls przed i po różniczkowaniu.

Impuls wejściowy kanału wolnego ma strome narastanie rzędu nanosekund, i opadanie średnio kilkudziesięciu mikrosekund o charakterystyce eksponentyjnej. Zatem może być opisany wzorem:

$$e_0(t) + E_{max} = E_{max} e^{-\frac{t}{T}} \quad (33)$$

impuls zróżniczkowany charakteryzuje się krótszymi parametrami narastania i opadania, a także wystąpieniem przerzutu ujemnego. Impuls taki opisany jest wzorem:

$$E_{max} e^{-\frac{t}{T}} \times G(t) = e_i(t) \quad (34)$$

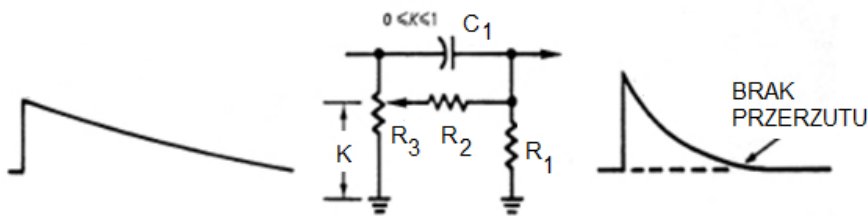
Po transformacji Laplace'a:

$$E_{max} \frac{1}{s + \frac{1}{T}} \times \frac{s}{s + \frac{1}{R_i C_i}} = E_i(s) \quad (35)$$

$$\frac{E_{max}}{T_0 - T_i} T_0 e^{-\frac{\tau}{T}} - T_s e^{-\frac{\tau}{T_0}} = e_1(t) \quad (36)$$

gdzie $T_s = R_1 C_1$

W celu kompensacji przerzutu stosuje się odprężenie rezystancyjne kondensatora różniczkującego (rys. 46).



Rys. 46 Różniczkowanie z PZC.

Impuls trafiający na układ może być opisany zależnością:

$$E_{max} e^{-\frac{\tau}{T}} \times G(t) = e_i(t), \quad (37)$$

$$E_{max} \frac{1}{s + \frac{1}{T}} \times \frac{s + \frac{K}{R_2 C_1}}{s + \frac{R_1 + R_2}{R_1 R_2 C_1}}, \quad (38)$$

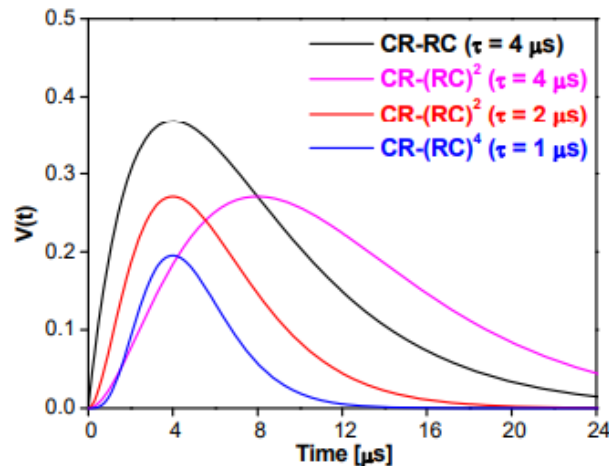
Impuls zróżniczkowany z zastosowaniem techniki PZC jest finalnie opisany wzorem:

$$\frac{E_{max}}{s + \frac{R_1 + R_2}{R_1 R_2 C_1}} = \frac{E_{max}}{s + \frac{1}{R_p C_1}} = E_i(s). \quad (39)$$

gdzie $R_p = \frac{R_1 R_2}{R_1 + R_2}$

Następnie układ jest wzmacniany 4x i podawany na filtr dolnoprzepustowy, czyli układ całkujący. Ma on za zadanie uformować impuls do kształtu unii-gaussowskiego. Impulsy o tym kształcie są często stosowane jako standard w analizie wielokanałowymi analizatorami amplitudy. W tym przypadku impuls jest wydłużany do około 10-30 μs .

Dla n ilości układów całkujących, impuls wyjściowy został przedstawiony na rys.47.



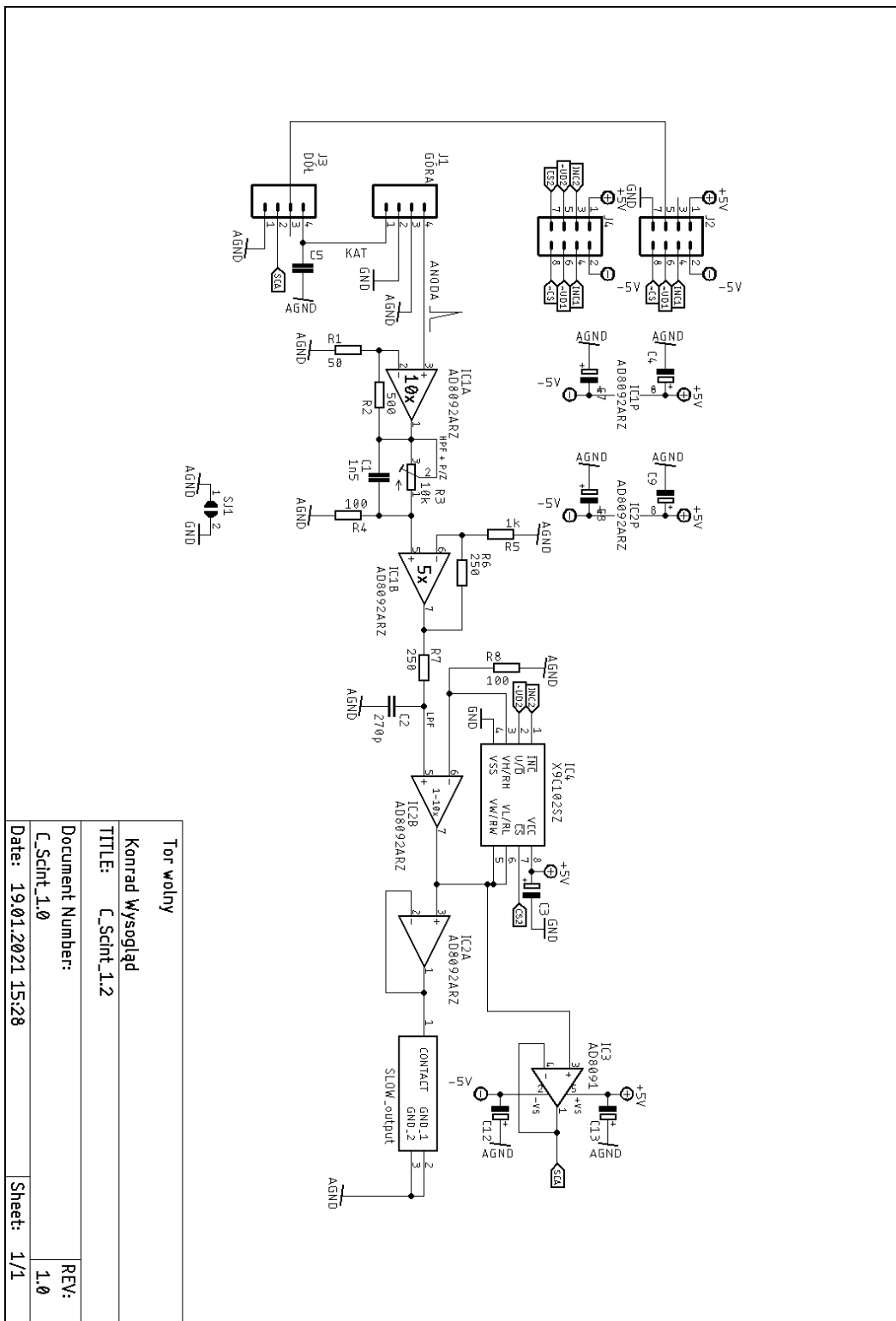
Rys. 47 Impuls unipolarny po kolejnych stopniach całkujących.

i jest opisany zależnością:

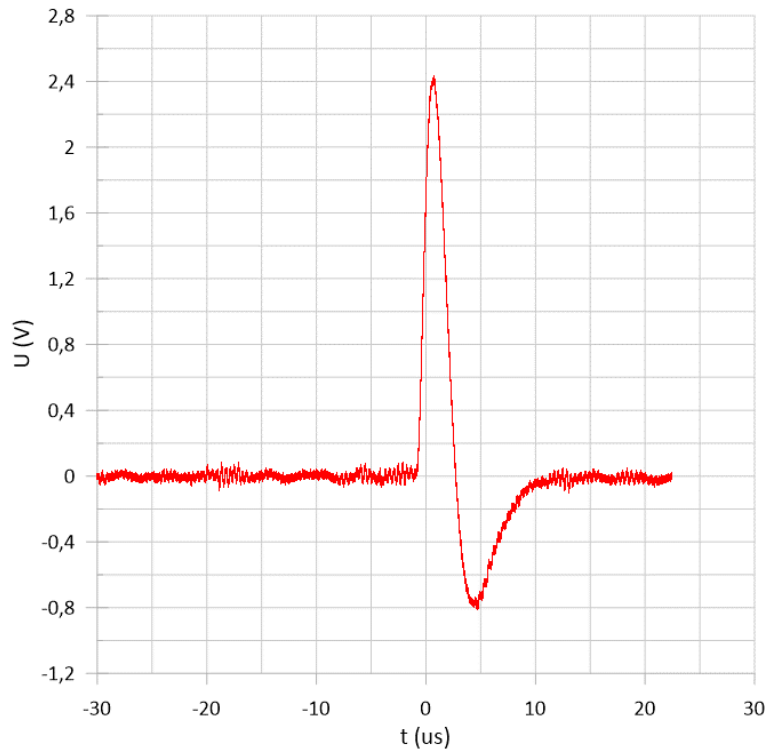
$$e_i(t) \propto \left(\frac{T}{\tau}\right)^n e^{-\frac{t}{\tau}} \quad (40)$$

Gdzie n opisuje ilość układów całkujących. W przypadku omawianego projektu, występuje całkowanie pierwszego stopnia.

Impuls następnie trafia na sterowany cyfrowo wzmacniacz operacyjny o regulowanym wzmocnieniu od 0,1-10x ze skokiem co 0,05x. Pozwala to na określenie energetycznego zakresu pomiarowego. Sygnał jest wyprowadzany na dwa wyjście u.FL, oba odprężnięte wtórniki napięciowymi. Jeden z sygnałów jest na stałe wykorzystywany jako sygnał dla jednokanałowego analizatora amplitudy, a drugi na wyjście SMA na obudowę. Schemat ideowy na rys. 48, schemat oscylogram impulsu wolnego na rys. 49.



Rys. 48 Schemat ideowy obwodu wolnego C



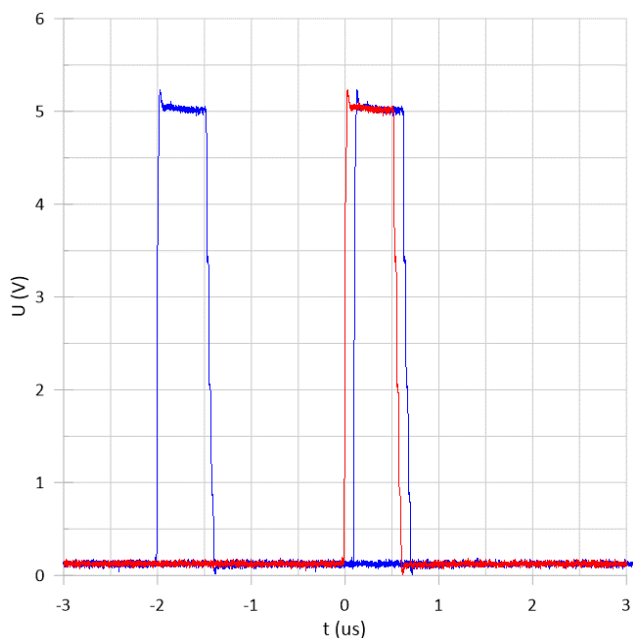
Rys. 49 Oscylogram impulsu wolnego C

10.1.1.4. Blok wolnych koincydencji (D)

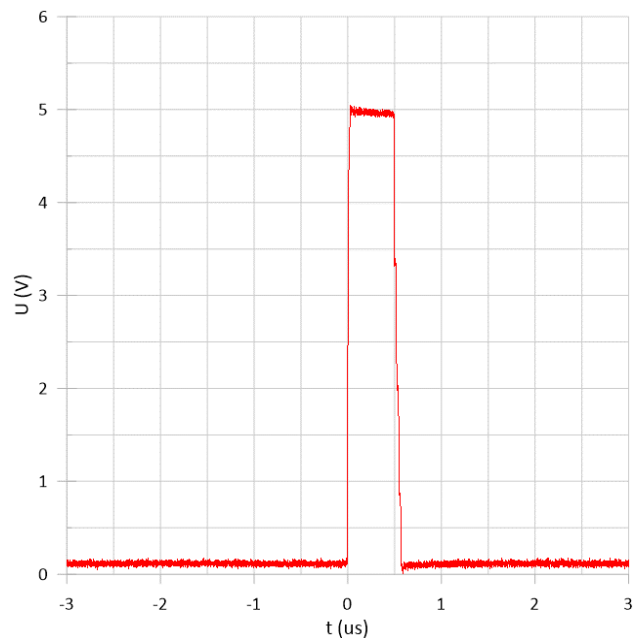
Blok koincydencji wolnych zapewnia wygenerowanie impulsu bramkującego w standardzie dobranym do aktualnie używanego układu akwizycji danych. Układ składa się z dwóch komparatorów sprzężonych ze sobą w trybie analizatora okienkowego. Poszczególne progi ULD (Up-Level-Discrimination) i LLD (Low-Level-Discrimination) są ustawiane cyfrowo poprzez DAC. Kolejne układy służą do koincydencji i kondycjonowania sygnału.

Sygnał jest podawany na sprzężone ze sobą ultra-szybkie komparatory IC1 i IC5. Układy te są sterowane przez 12 bitowe przetworniki cyfrowo-analogowe IC10 i IC9, które są sterowane z zewnątrz przez mikroprocesor magistralą I²C. Sygnały cyfrowe na wyjściach komparatorów IC1 i IC5 są następnie kondycjonowane na układzie IC6 który stanowi bramki NOT z układem Schmitta. Sygnały wyjściowe z IC6 mają czasy wprost proporcjonalne do długości impulsu i poziomów dyskryminacji. Aby dopasować sygnały czasowo do stałego czasu bramki, został zastosowany układ IC2 i IC7 który jest scalonym układem multiwibratora astabilnego 'one-shot'. Podaje on na wyjście zawsze impuls o jednakowej długości.

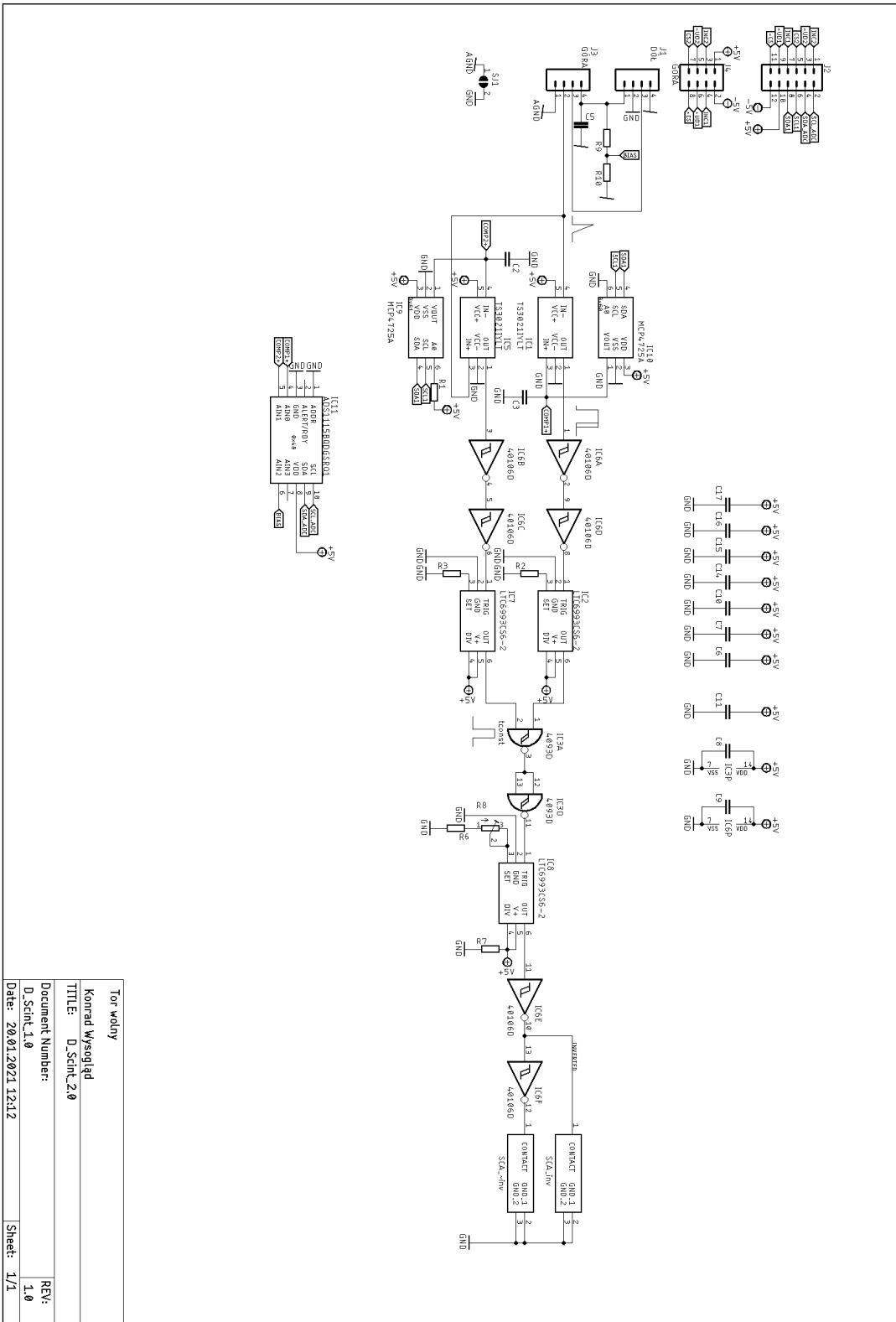
Kolejnym blokiem jest układ IC3, stanowiący bramkę AND w celu wygenerowania koincydencji (rys. 50) sygnałów. Sygnał koincydencyjny podawany jest na układ IC8 kondycjonujący długość impulsu do wymaganej wartości. Tak uformowany sygnał (rys. 51) jest podawany na dwa wyjścia, jedno zanegowane, drugie niezanegowane. Ma to na celu wyprowadzenie dwóch odseparowanych prądowo impulsów. Schemat ideowy pokazany na rys. 52.



Rys. 50 Oscylogram impulsów wolnych z głowicy START (czerwony) i STOP (niebieski). Widoczna koincydencja.



Rys. 51 Oscylogram impulsu koincydencyjnego START-STOP.



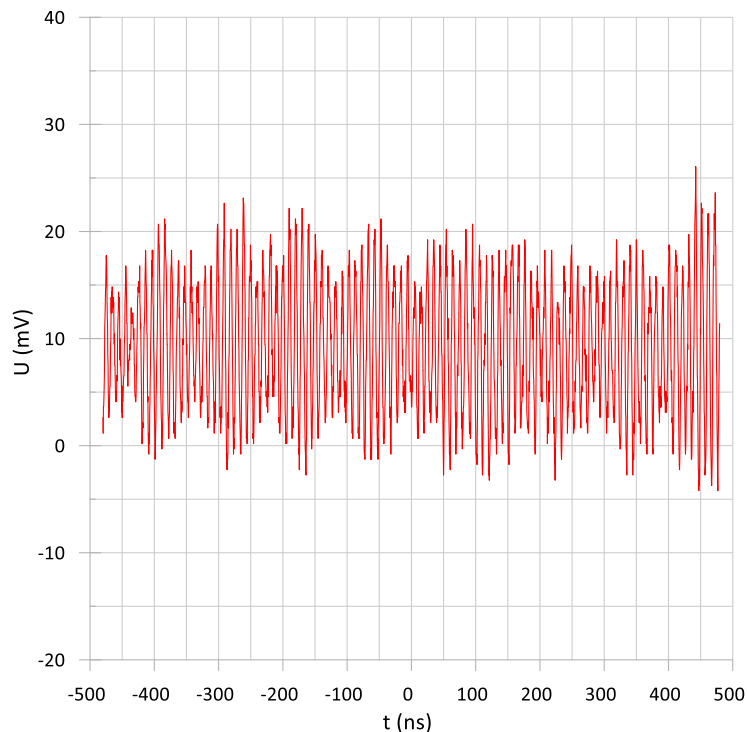
Tor wolny	
Konrad Wysogład	
TITLE: D_ScInL 2.0	
Document Number:	REV:
D_ScInL_1.0	1.0
Date: 20.01.2021 12:12	Sheet: 1/1

Rys. 52 Schemat ideowy obwodu wolnych koincydencji D.

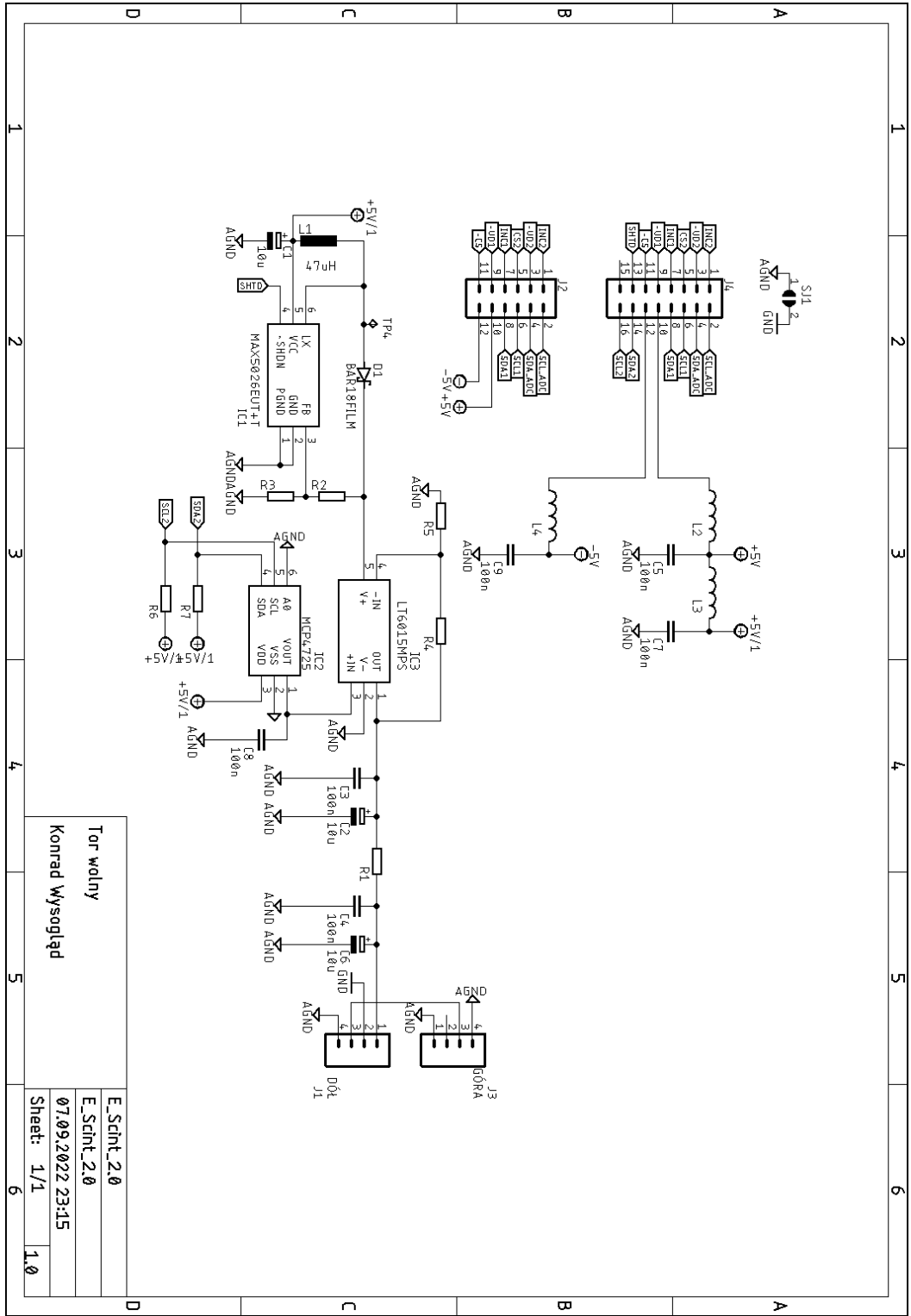
10.1.1.5. Blok zasilacza SiPM (E)

Blok zasilania stanowi wytworzenie stabilnego napięcia do obsługi fotopowielacza półprzewodnikowego na płytce A. Napięcie jest stabilizowane sprzężeniem zwrotnym przetwornicy, a także DAC poprzez mikroprocesor. Daje to możliwość stabilizacji temperaturowej fotopowielacza.

Układ IC1 jest zasilany ze stabilnego napięcia zewnętrznego +5V. Wygenerowane napięcie ok. 34V jest regulowane w 4096 krokach przez układ wysokonapięciowego wzmacniacza operacyjnego IC3 i przetwornika cyfrowo-analogowego IC2 w zakresie 25-34V. Napięcie jest filtrowane przez filtr RC typu II na elementach C3-C2-R1-C4-C6. Szумы w tym przedziale napięciowym mieszczą się w granicach $15 \text{ mV}_{\text{ptp}}$ (rys. 53). Schemat ideowy pokazany na rys. 54.



Rys. 53 Oscylogram szumu napięcia wyjściowego z przetwornicy zasilającej SiPM



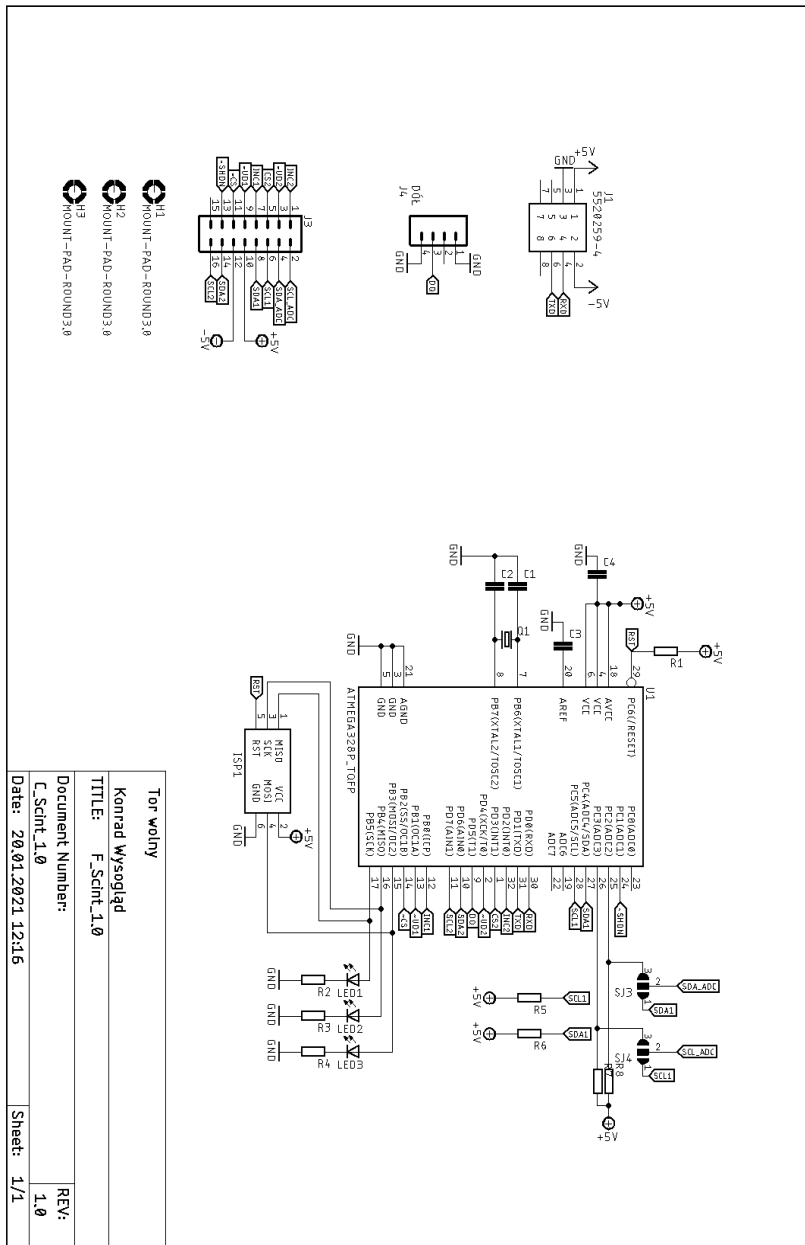
Tor wolny
Konrad Wyszogład

E_Scint_2.0
E_Scint_2.0
07.09.2022 23:15
Sheet: 1/1
1.0

Rys. 54 Schemat ideowy zasilacza SiPM E.

10.1.1.6. Blok logiczny (F)

Blok logiczny (F) stanowi połączenia cyfrowe protokołu SPI i I²C dla układów wykonawczych głowicy scyntylacyjnej. Odpowiada również za kontrolę przetwornicy SiPM, a także za komunikację dwukierunkową z modułem kontrolnym (G) poprzez złącze (J1). Układem wykonawczym jest mikrokontroler AVR ATmega328 (U1) w obudowie TQFP32 i taktowaniem 16MHz. Diody LED1, LED2 i LED3 stanowią indykację stanu pracy: zasilanie, komunikacja, błąd. Schemat ideowy na rys. 55.



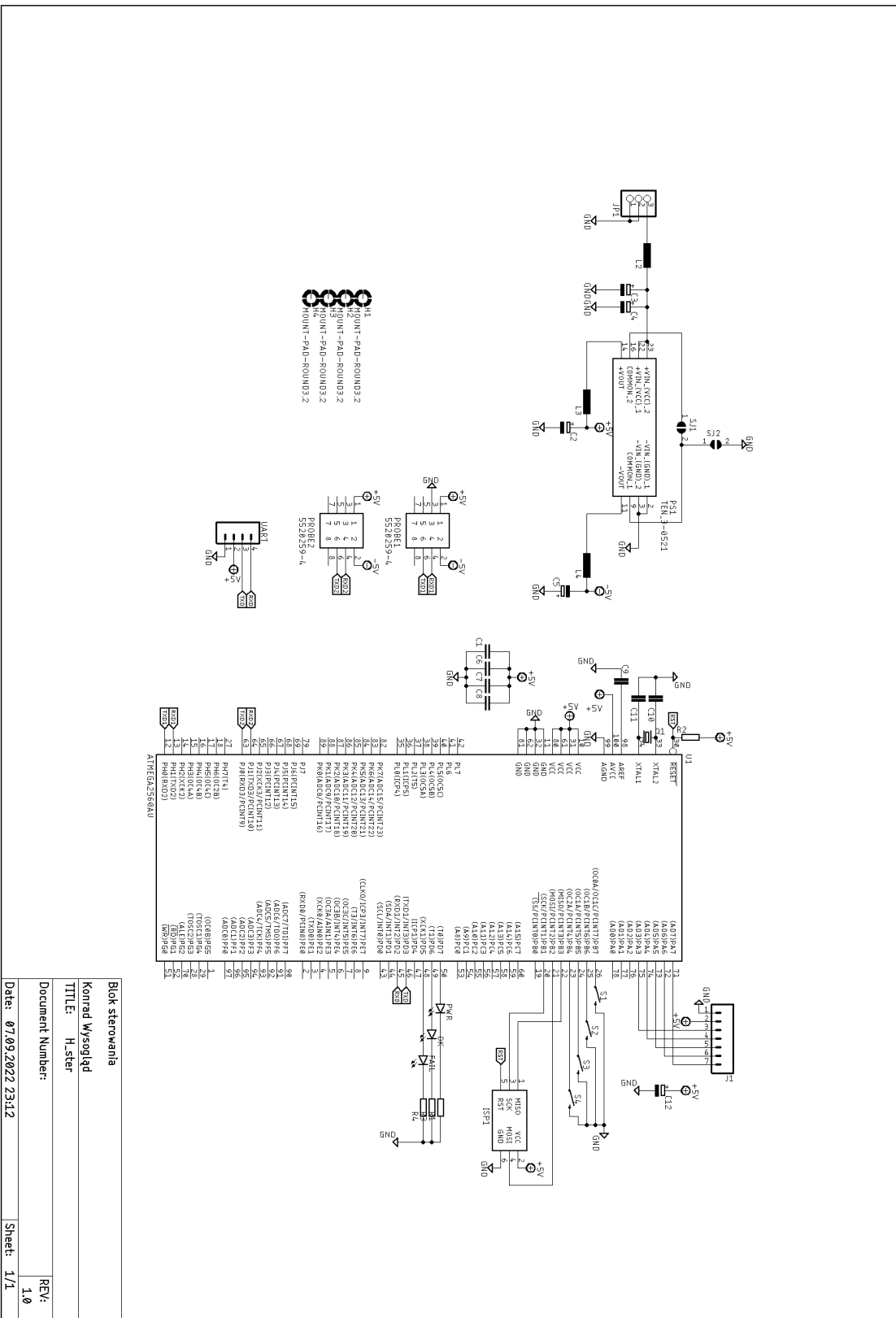
Rys. 55 Schemat ideowy bloku logicznego F

10.1.1.7. Blok sterujący G

Ostatnim obwodem jest płytką sterująca G. Znajduje się ona poza obszarem roboczym głowicy i przeznaczona jest do sterowania pracą płytek A-F. Łączy się bezpośrednio z każdą z głowic poprzez złącze RJ-45 (PROBE1, PROBE2) flat-strip, które zapewnia komunikację dwukierunkową asynchroniczną USART i zasilanie symetryczne każdej z głowic ± 5 V.

Przetwornica PS1 generuje napięcie symetryczne ± 5 V z napięcia wejściowego +5 V. Złącze UART1 jest zapasowym złączem debugującym, które w przyszłości ma stanowić połączenie z komputerem PC i współpracę z software. Złącze J1 jest przeznaczone do podłączenia zewnętrznego wyświetlacza graficznego. Na chwilę obecną, kontroli mPALS dokonuje się poprzez wpisywanie komend na port szeregowy, lub predefiniując parametry pracy w firmware. Gotowy układ pobiera około ± 300 mA podczas normalnej pracy każdego bloku. Obciążenie scyntylatora nie ma większego wpływu na zmianę poboru prądu, a zatem na przetwornicę PS1 (mieści się w granicach 1 mA).

Zdjęcie gotowego układu, gotowego do pomiaru przedstawia rys. 56. Układ został zredukowany do płytki A, B, E i G. Zapewnia to prawidłową pracę, gdy nie jest konieczne zastosowanie wyjścia wolnego i koincydencyjnego.



Rys. 56 Schemat ideowy bloku sterującego G

Blok sterowania
 Konrad Wysocki
 TITEL: H-ster
 Document Number:
 Date: 07.09.2022 23:12

REV: 1.0
 Sheet: 1/1

10.1.1.8. Analiza problemów podczas uruchamiania prototypu.

Podczas developmentu i pierwszego uruchamiania kompletnego układu nie wszystko zadziałało za pierwszym razem. Jest to urok elektroniki, w tym przypadku dość skomplikowanego połączenia części szybkiej analogowej z cyfrową.

Pierwszym problemem było dopasowanie pasmo przenoszenia szybkich wzmacniaczy THS3201. Przy użytych wstępnie opornikach sprzężenia zwrotnego, pasmo było ucięte do około 400 MHz, co stanowczo ograniczało możliwości pomiarowe, a co za tym idzie pogarszało czasową zdolność rozdzielczą o około 2,6 ns. Stanowiło to niedopuszczalny odchył wartości, uniemożliwiający pracę spektrometru PALS. Rozwiązaniem była zmiana oporników na bardziej dokładne o tolerancji 0,1 % i dokładniejsze dopasowanie oporu do uzyskania pożądanego pasma przenoszenia 1,2 GHz. Zmieniono także kondensatory ceramiczne na mikrofalowe, których konduktancja i pasmo przenoszenia również odpowiadają wymaganemu pasmu przenoszenia. Zabieg ten zajął około 2 miesiące pracy.

Kolejnym problemem było dopasowanie długości impulsów wolnych, ustalenie histerezy ultra-szybkich komparatorów i uzyskanie koincydencji układu CD4093 (NAND). Impulsy są wstępnie przepuszczane przez komparatory TS3201, których próg dyskryminacji ustala DAC MCP4725. Konieczne było dobranie opornika sprzężenia zwrotnego do ustalenia pożądanej wartości histerezy dyskryminowanych impulsów. Ostatecznie histerezę ustalono na ± 50 mV. Za koincydencję odpowiada bramka NAND układu CD4093. We wstępnych analizach ustalono, że układ jest zbyt wolny aby w porę móc włączyć zdyskryminować równoległy impuls prostokątny. Rozwiązaniem była zamiana układu CD4093 na jego szybszy odpowiednik HCF4093BE.

Opisałem powyżej tylko kilka, z wszystkich problemów związanych z uruchamianiem układu. Pełne uruchomienie od momentu zakończenia prototypowania zajęło około dwa lata i trzy miesiące.

10.1.2. Testy funkcjonalne układu detekcyjnego mPALS

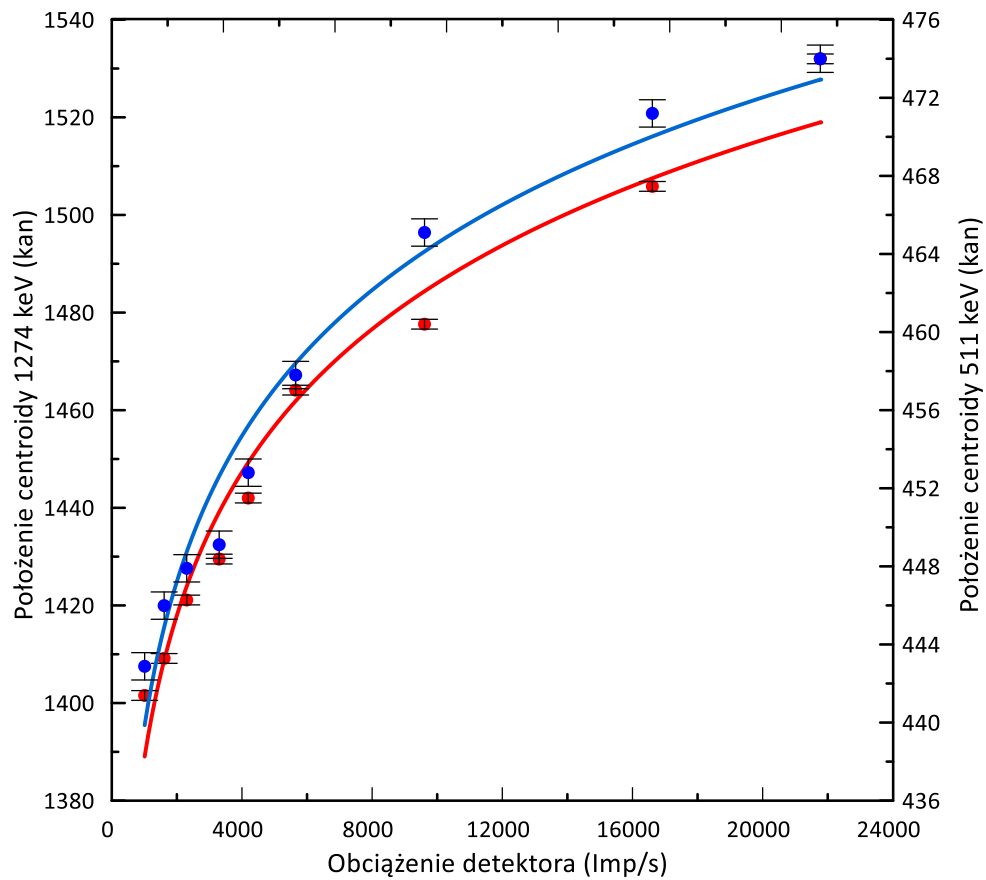
Po zaprojektowaniu i wykonaniu głowic pomiarowych wykonano szereg testów sprawdzających jego działanie, były to między innymi sprawdzenie liniowości zakresu pomiarowego, badanie wpływu zmiennego obciążenia scyntylatora na stabilność wzmacnienia układu pomiarowego oraz ocena wydajności całkowitej i fotoelektrycznej głowicy pomiarowej.

10.1.2.1. Badanie wpływu zmiennego obciążenia scyntylatora na stabilność wzmacnienia układu pomiarowego

Badanie miało na celu sprawdzenie liniowości wzmacnienia traktu pomiarowego w odpowiedzi na zmienne obciążenie scyntylatora. Przy dużych prędkościach zliczania, następuje przesunięcia widma w kierunku wyższych energii w skutek wzrostu czasu martwego. Przesunięcie widma spowodowane jest również przez zmianę średniego prądu fotopowielacza półprzewodnikowego. Podobne zjawisko ma miejsce w fotopowielaczach elektronowych PMT. Parametry badanych obciążeń detektora podano w tab. 2. Wykreślono funkcję kalibracyjną zmiennego obciążenia detektora (rys. 57).

Tab. 2 Parametry wierzchołków widma ^{22}Na zabranych w różnych odległościach od scyntylatora.

Odległość źródło-detektor (cm)	Obciążenie detektora N (Imp/s)	Czas martwy (%)	Położenie centroidy 511 keV	Położenie centroidy 1274 keV
15	1010 ± 1	$0,28 \pm 0,01$	$442,88 \pm 1,00$	$1401,55 \pm 1,00$
10	1609 ± 1	$0,61 \pm 0,01$	$445,99 \pm 1,00$	$1409,14 \pm 1,00$
7	2303 ± 1	$1,08 \pm 0,01$	$447,90 \pm 1,00$	$1421,11 \pm 1,00$
6	3300 ± 1	$1,66 \pm 0,01$	$449,11 \pm 1,00$	$1429,50 \pm 1,00$
5	4194 ± 1	$2,70 \pm 0,01$	$452,80 \pm 1,00$	$1442,00 \pm 1,00$
4	5650 ± 1	$4,11 \pm 0,01$	$457,80 \pm 1,00$	$1428,97 \pm 1,00$
3	9610 ± 1	$5,90 \pm 0,01$	$465,10 \pm 1,00$	$1477,62 \pm 1,00$
2	16611 ± 1	$12,11 \pm 0,01$	$471,20 \pm 1,00$	$1490,90 \pm 1,00$
1	21771 ± 1	$19,29 \pm 0,01$	$480,10 \pm 1,00$	$1531,98 \pm 1,00$



Rys. 57 Zmiana położenia centroid fotowierchołków 511 keV i 1274 keV wraz ze wzrostem obciążenia.

Dla 511 keV kalibracyjna funkcja obciążenia przyjmuje postać:

$$k_{e\ 511keV} = 10.76 * \ln(N) + 365.36 \quad (41)$$

Dla 1274keV:

$$k_{e\ 1274keV} = 42.31 * \ln(N) + 1096.32 \quad (42)$$

10.1.2.2. Badanie nieliniowości całkowej spektrometru

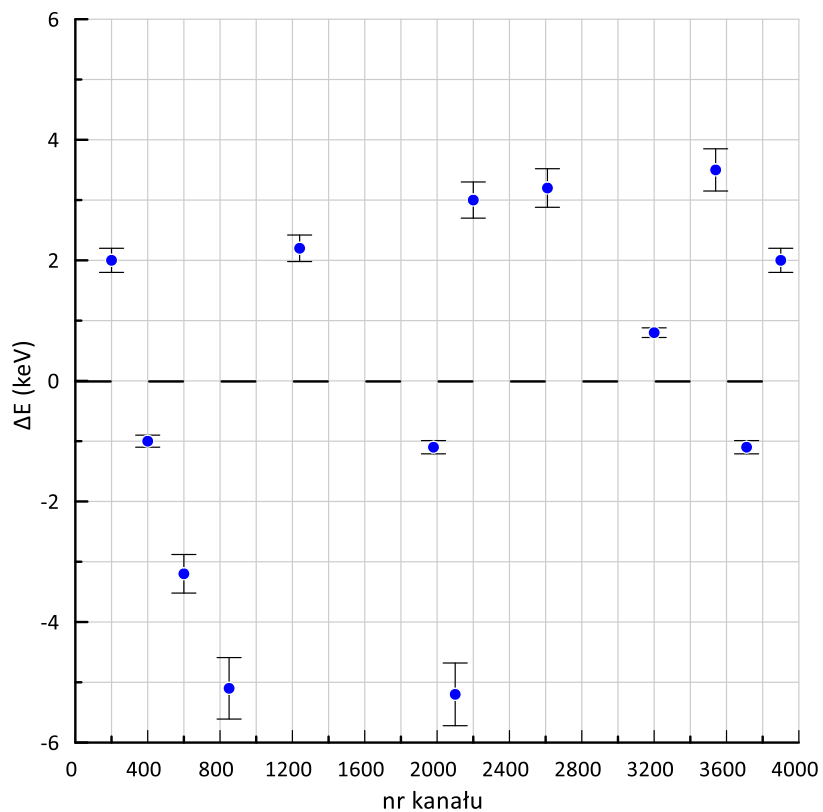
Nieliniowość całkową spektrometru wyznacza się na podstawie różnicy energii wyniku kalibracji i energii odczytanych z tabel wzorcowych. Wyznaczono współczynnik nieliniowości całkowej spektrometru μ , wzięto pod uwagę maksymalne odchylenie energii wzorcowych (rys. 58) E_{wz} wynikających z równania:

$$\mu = \frac{|E_w - E_{kal}|_{max}}{\Delta E} 100\% \quad (43)$$

gdzie ΔE to zakres pomiarowy wynoszący 2000 keV.

Uzyskana nieliniowość wynosi:

$$\mu = 0,21(2) \% \quad (44)$$



Rys. 58 Różnica energii kalibracyjnej i tablicowej w funkcji kanału.

10.1.2.3. Ocena energetycznej zdolności rozdzielczej

Ocenę przeprowadzono dla trzech wzorcowych izotopów promieniotwórczych: Ameryku-241 (59 keV), Cezu-137 (662 keV) i Kobaltu-60 (1332 keV). Energie emisji gamma powyższych izotopów pokrywają zakres energetyczny od ok. 60 keV do 1300 keV. Stanowi to wystarczającą rozpiętość pomiarową dla zastosowań PALS. Szerokości połówkowe analizowanych wierzchołków zostały dopasowane rozkładem normalnym, wraz z uwzględnieniem tła komptonowskiego i podane w tabeli 3. Dla przykładu w ostatniej kolumnie podano wartości FWHM dla kryształu NaI(Tl) [43]. Obliczono energetyczne zdolności rozdzielcze zgodnie ze wzorem:

$$FWHM_{\%} = \frac{\Delta E}{E_{\gamma}} 100\% \quad (45)$$

gdzie ΔE to przedział energetyczny w połowie wysokości wierzchołka, E_{γ} to energia centroidy badanego wierzchołka.

Tab. 3 Parametry energetyczne i rozdzielczościowe wierzchołków

Izotop	Energia E_{γ} [keV]	Przedział energetyczny ΔE [keV]	$FWHM_E$ [%]	$FWHM_E$ [%] dla NaI(Tl) [43]
Ameryk 241	59,5	$8,4 \pm 0,1$	$14,1 \pm 0,1$	18,2
Cez 137	661,7	$31,8 \pm 0,1$	$4,8 \pm 0,1$	8,6
Kobalt 60	1332,5	$59,1 \pm 0,1$	$4,4 \pm 0,1$	6,1

10.1.2.4. Ocena wydajności absolutnej

Oceny wydajności całkowitej i fotoelektrycznej przeprowadzono na podstawie zmierzonych wyżej trzech izotopów kalibracyjnych o znanej aktywności. Zmierzone dane przedstawiono w tabeli 4.

Tab. 4 Dane pomiarowe dla oceny wydajności absolutnej.

Izotop	Energia E_γ [keV]	Aktywność [kBq]	Liczba zliczeń z obszaru fotowierzchołka N_f	Liczba zliczeń z obszaru widma N_c
Ameryk 241	59,5	83,1	31846 ± 425	42198 ± 471
Cez 137	661,7	57,9	10568 ± 120	59652 ± 501
Kobalt 60	1332,5	37,4	3018 ± 34	94780 ± 826
Czas pomiaru $LT^3 \Delta t = 1000$ s				

Wydajność absolutna mówi o prawdopodobieństwie rejestracji fotonu o energii E wyemitowanego ze źródła punktowego w odległości r od czoła detektora. Wydajność absolutna opisuje wzór:

$$\eta_\alpha = \frac{N_v * I_{cc}^w}{A_w * I_{ww} * \Delta t} \quad (46)$$

gdzie: N_v – liczba zarejestrowanych zdarzeń radiacyjnych, I_{cc}^w - suma względnych natężeń rozpadów danego źródła, I_{ww} – natężenie względne, A_w – aktywność mierzonego źródła.

Wydajność absolutną określa wzór:

$$\eta_\alpha(E) = \frac{I_{exp}(E)}{I_w(E)} \quad (47)$$

gdzie względne zmierzone (48) i matematycznie (49) określone natężenia zmierzone określają poniższe wzory:

$$I_{exp}(E) = \frac{N_v}{\Delta t} \quad (48)$$

$$I_w(E) = A_w * \frac{I_{ww}(E)}{I_{cc}^w} \quad (49)$$

³ LT – czas żywy pomiaru.

Wydajność absolutna głowicy pomiarowej mPALS wynosi około 9 ± 2 %. Tak niska wydajność ma związek z bardzo małą objętością czynną scyntyлятора. Dla porównania detektory scyntyacyjne o kryształach 2 cale, mają wydajność około 32 ± 4 % [64]. Zmniejszona objętość kryształu zmniejsza jego wydajność, lecz zwiększa znacząco energetyczną i czasową zdolność rozdzielczą.

10.2. Analiza PALS z wykorzystaniem LT 9.2.

Mierzone zwykle widma czasu życia pozytonów dla substancji molekularnych można rozłożyć na trzy składowe. Każda z nich opisuje stan anihilacji i charakteryzuje się wartością czasu życia τ_i i jej udziałem w widmie tj. intensywnością I_i ($i=1, 2, 3$). Składowa pierwsza jest najkrótsza o wartościach bliskich 125 ps i pochodzi od anihilacji p-Ps. Druga składowa o wartościach kilkuset pikosekund (zwykle mniej niż 500 ps) to anihilacja pozytonów swobodnych. Trzecia składowa to czas życia o-Ps o wartościach czasowych nawet do kilkunastu nanosekund. Jako że o-Ps jest wrażliwy na rozmiar wolnych objętości, został ustalony jako próbnik wolnych objętości w pomiarach spektrometrii anihilacyjnych czasów życia.

Analizy dokonywano przy użyciu programu LT 9.2 opracowanego przez J. Kansego [65].

10.2.1. Interfejs programu

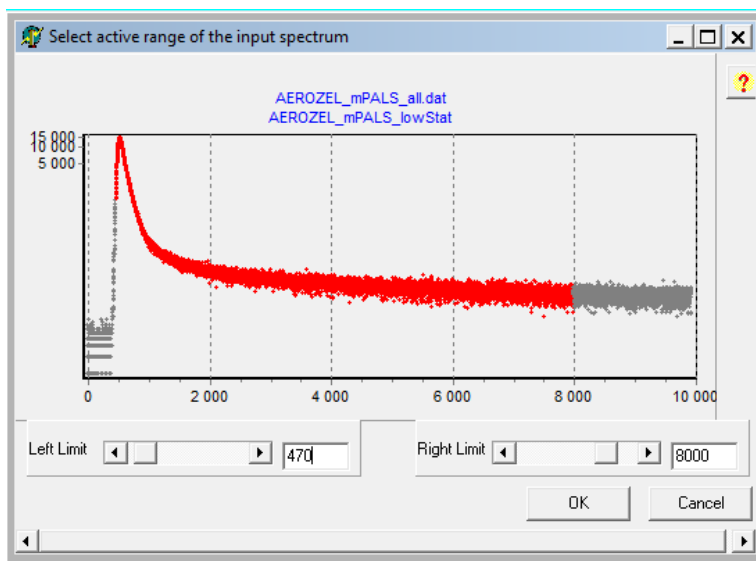
LT 9.2 to program pracujący w środowisku Windows, służący do analizy widm czasowych eksperymentu PALS. Interfejs przedstawiono na rys. 59.

```

ANALYSED SPECTRUM: AEROZEL_mPALS_all.dat / ACTIVE DATA BASE: timeT3.PDB
Input Run Results Options Version and Address About DATA files Help
Open Base New Base Repeat Ser STM 3STM
AEROZEL_mPALS_lowStat
Analysed between channels 470 and 8000. Calibration=0.00500 ns/chann.
Total counts=2150349 Bkgr./signal=6.79%
Fit's variance =1.0148 Date: 01.09.2022 11:51:50
SAMPLE:
intensities [%] lifetimes [ns] dispersions [ns]
29.4(1.1) 0.195(0.084) 0.0000
54.9(1.1) 0.462(0.084) 0.0000
6.73(0.42) 2.33(0.30) 0.0000
8.95(0.52) 15.48(0.95) 0.0000
SOURCE :
contribution 10.0000 [%]
intensities [%] lifetimes [ns]
100.0000 0.3820
ZERO CHAN. 510.981(0.027) BACKGROUND 19.40(0.75) [Counts]
RESOLUTION CURVE :
ESG fract. (%) Shift (chnns) FWHM (ns) tau(left) (ns) tau(right) (ns)
100.0000 0.0000 0.2907 0.0000 0.0000
    
```

Rys. 59 Interfejs programu LT 9.2

Program ma możliwość utworzenia nowej bazy pomiarowej, która będzie archiwum dla przyszłych pomiarów tożsamyh próbek. Aby rozpocząć analizę, należy wczytać widmo, a następnie określić zakres pomiarowy górnym ULD i dolnym LLD limitem (rys. 60). Najczęściej LLD ustawia się w 2/3 wysokości zbocza narastającego widma, a LLD w miejscu gdzie widmo wypłaszcza się i nie przewidujemy obecności żadnych składowych.



Rys. 60 Panel wyboru zakresu analizy.

Kolejnym krokiem jest określenie parametrów analizy, deklaracji liczby zmiennych i wyjściowych wartości do analizy jakie mają być brane pod uwagę. Parametry składowych można pozostawić wolne (pozwolić programowi określić je matematycznie), lub jeżeli mamy pewność obecności określonych składowych; je zablokować (rys. 61).

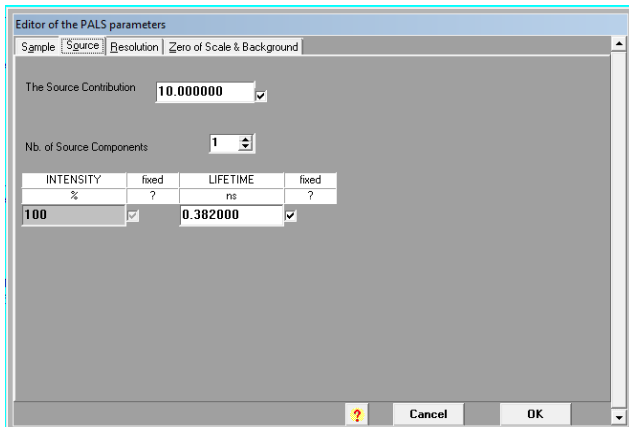
The figure shows a software window titled "Editor of the PALS parameters". It has several tabs: "Sample", "Source", "Resolution", and "Zero of Scale & Background". Below the tabs, there is a section for "Nb of plain components" set to 4, and a radio button for "A complex component" set to "None". Below that is a table with columns: INTENSITY, fixed, LIFETIME, fixed, and Comp. Discr/Cont. The table contains four rows of data. To the right of the table are buttons: Del, Split, Join, Sort, and Move. At the bottom, there are "Cancel" and "OK" buttons.

INTENSITY	fixed	LIFETIME	fixed	Comp.
%	?	ns	?	Discr/Cont
29.384534	<input type="checkbox"/>	0.194964	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/>
54.939673	<input type="checkbox"/>	0.462104	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/>
6.725703	<input type="checkbox"/>	2.326757	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/>
8.950090	<input type="checkbox"/>	15.491099	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/>

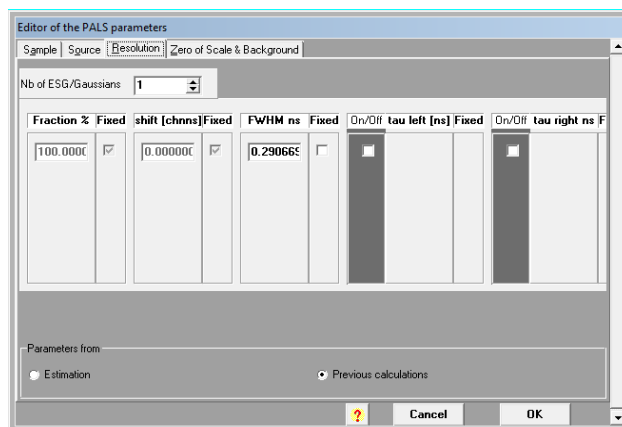
Rys. 61 Okno parametrów analizy.

W kolejnych oknach ustawiana jest składowa źródła (rys. 62) i jej parametry (rys. 63), a także czasowa zdolność rozdzielcza. Składowa źródła dla użytego izotopu i jego struktury zamknięcia wynosi 10% i znany czas życia $\tau_z = 382$ ps.

Analiza numeryczna polega na dopasowaniu n ilości krzywych do widma PALS. Krzywe będące funkcją sklejaną funkcji anihilacyjnej $A(t)$ oraz czasowej zdolności rozdzielczej spektrometru $S(t)$ wymagają początkowego ustawienia wartości liczbowych czasu życia pozytonów.

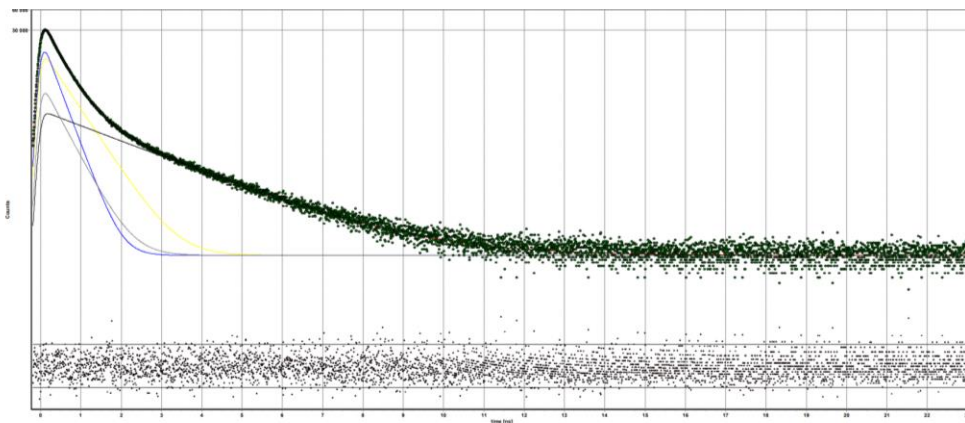


Rys. 62 Ustawienia składowej źródła.



Rys. 63 Ustawienia czasowej zdolności rozdzielczej.

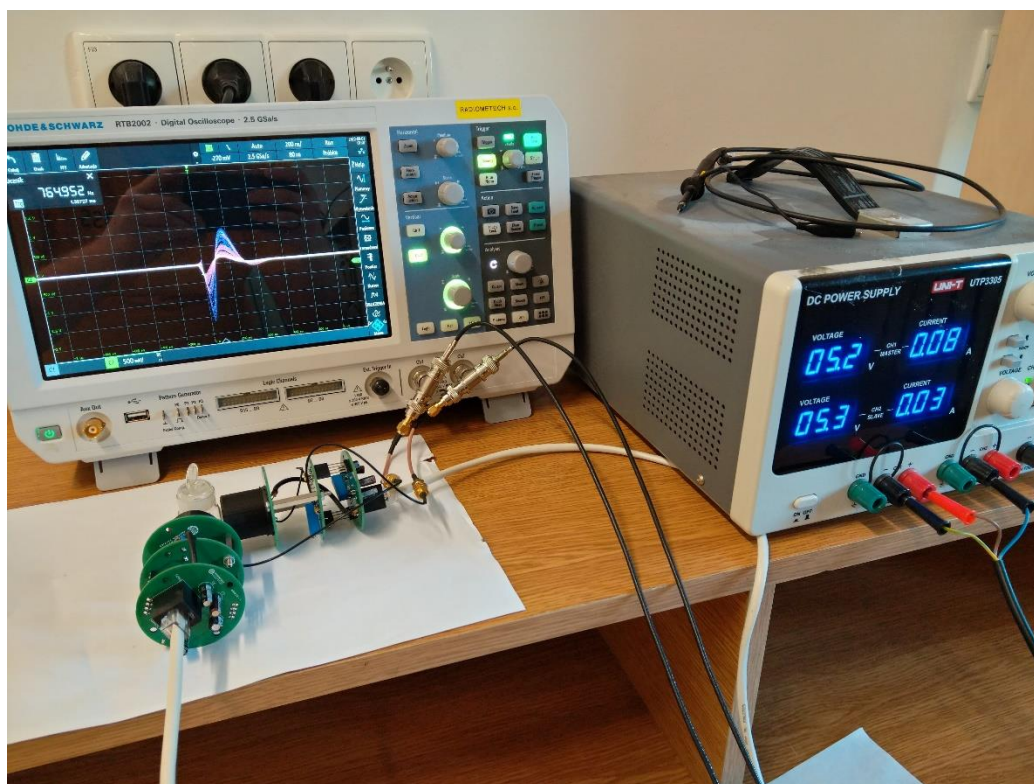
Wyniki zawierają dane o czasach życia i intensywnościach określonych składowych. Najczęściej stosuje się narzędzie powtórzenia pomiaru, w celu doświadczalnego lepszego dopasowania krzywych i uzyskania jak najlepszego dopasowania χ^2 . Przykładowe zanalizowane widmo przedstawia rysunek 64.



Rys. 64 Widmo analizy LT 9.2 jako funkcja liczby zliczeń w funkcji czasu życia.

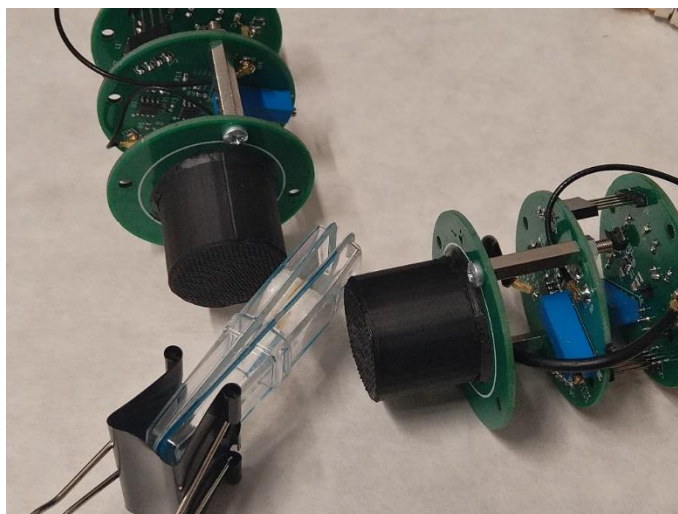
10.2.2. Analiza porównawcza widm uzyskiwanych spektrometrem mPALS i cyfrowym spektrometrem PALS.

Przeprowadzono badania porównawcze widm uzyskiwanych spektrometrem mPALS z konwencjonalnymi głowicami PALS produkcji Scionix. Do analizy obu wariantów użyto programu LT 9.2, a elementem analizującym był digitizer Agilent współpracujący z autorskim oprogramowaniem używanym podczas badań PALS w KFM. Rysunek 65 przedstawia układ dwóch głowic pomiarowych mPALS podczas testów szybkich sygnałów (widoczny oscylogram). Na zdjęciu nie ujęto digitizerów.



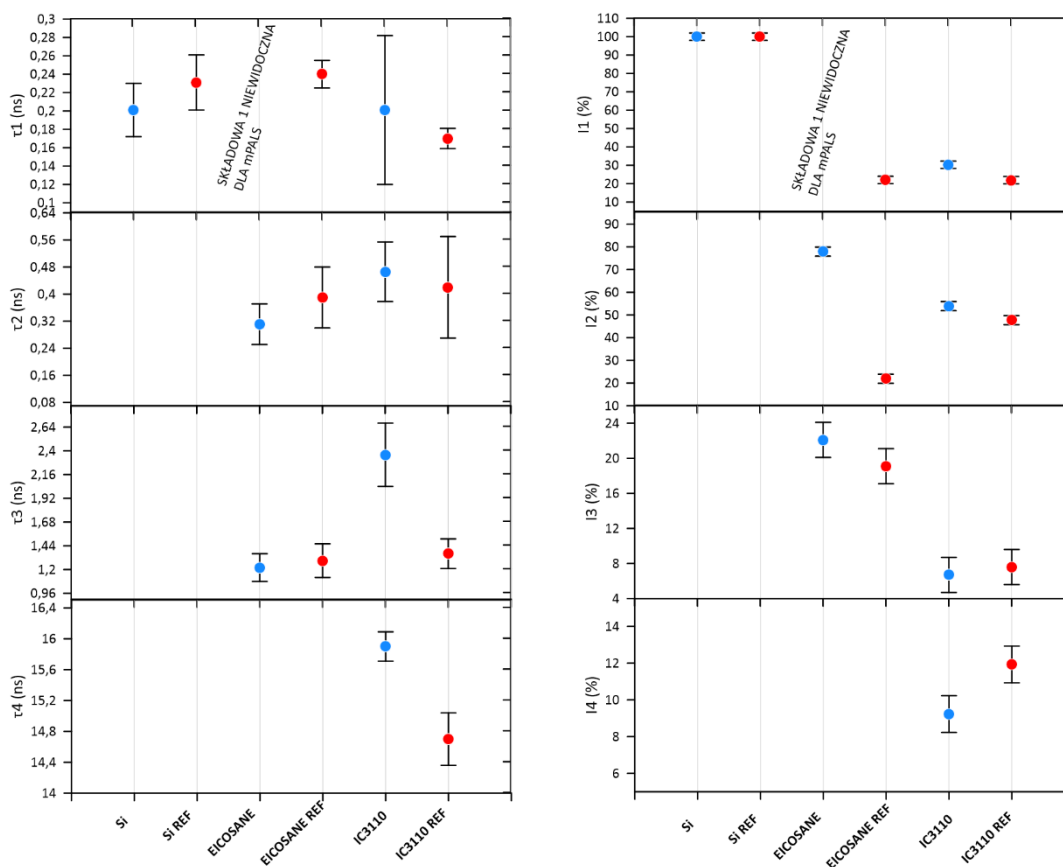
Rys. 65 Zestaw pomiarowy mPALS.

Po wstępnej kalibracji amplitudy sygnałów i dopasowaniu impedancyjnym wyjścia wtórnika napięciowego głowic mPALS do wejścia digitizerów przystąpiono do pomiarów. Wykonano badania trzech próbek wzorcowych: płytek krzemu, związku organicznego Eicosane oraz Aerożelu IC3110. Po każdym pomiarze mPALS wykonywano pomiar na wzorcowym spektrometrze PALS. Elementami identycznymi podczas pomiaru były digitizery i program analizujący. Pomiar wykonywano w geometrii dwóch głowic pomiarowych ustawionych pod kątem 90° (rys. 66).



Rys. 66 Widok geometrii głowic podczas pomiaru Eicosane.

W tabeli 5, 6.1, 7 i 7.1 zawarto wyniki porównawcze parametrów PALS wykonanych z użyciem głowic mPALS i wzorcowego spektrometru PALS. Rezultaty parametrów PALS przedstawiono na rysunku 67.



Rys. 67 Parametry PALS dla badanych próbek wzorcowych. Czerwone kropki to pomiar referencyjny, niebieski to pomiar mPALS.

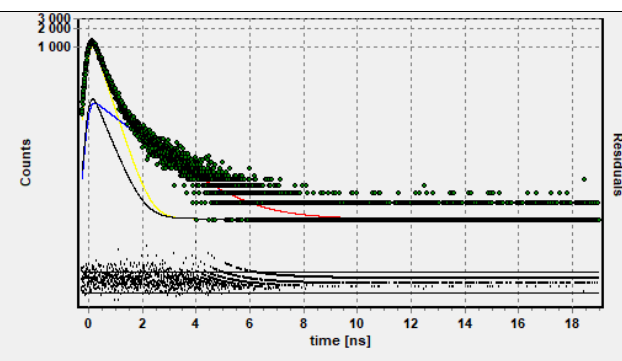
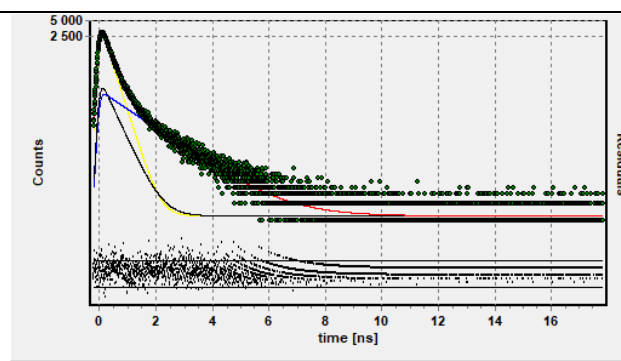
Tab. 5 Wyniki porównawcze próbki krzemu.

Próbka: Si	
mPALS	Spektrometr wzorcowy
$\tau_1 = 0,201 \pm 0,029$ ns	$\tau_1 = 0,231 \pm 0,030$ ns
$I_1 = 100$ %	$I_1 = 100$ %
Stosunek tło-sygnał = 1,34 %	Stosunek tło-sygnał = 1,26 %
Współczynnik dopasowania = 0,41	Współczynnik dopasowania = 0,26

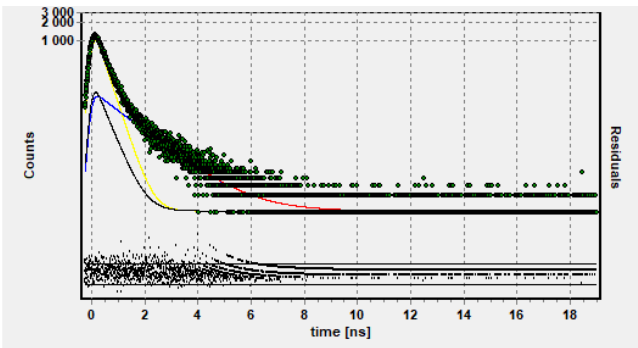
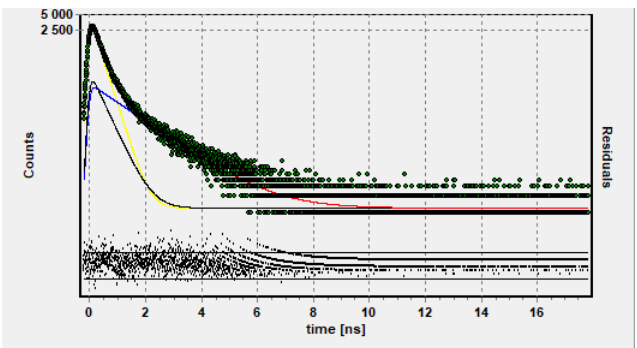
Tab. 6 Wyniki porównawcze próbki Eicosane

Próbka: Eicosane	
mPALS	Spektrometr wzorcowy
$\tau_1 = 0,311 \pm 0,053$ ns	$\tau_1 = 0,266 \pm 0,036$ ns
$I_1 = 77,9$ %	$I_1 = 78,6$ %
$\tau_2 = 1,220 \pm 0,140$ ns	$\tau_2 = 1,249 \pm 0,095$ ns
$I_2 = 22,1$ %	$I_2 = 21,4$ %
Stosunek tło-sygnał = 2,50%	Stosunek tło-sygnał = 1,11 %
Współczynnik dopasowania = 1,04	Współczynnik dopasowania = 0,81

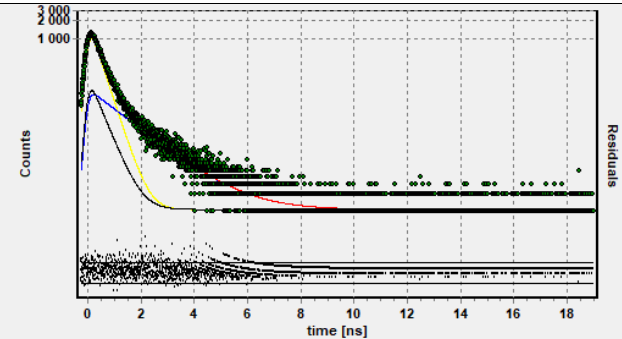
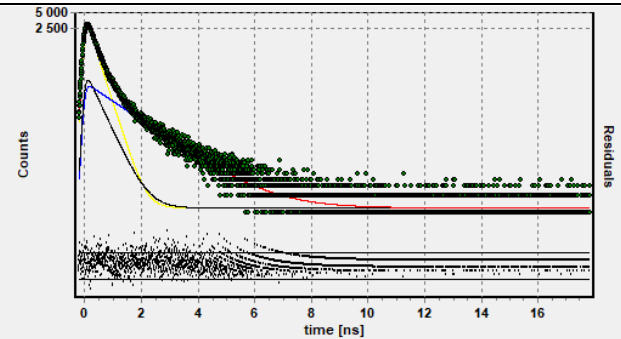
Tab. 6.1 Wyniki porównawcze próbki Eicosane – rozkład na 3 składowe.

Próbka: Eicosane	
mPALS	Spektrometr wzorcowy
	
brak pierwszej składowej	$\tau_1 = 0,240 \pm 0,015$ ns
brak pierwszej składowej	$I_1 = 59,1$ %
$\tau_2 = 0,311 \pm 0,060$ ns	$\tau_2 = 0,39 \pm 0,09$ ns
$I_2 = 77,9$ %	$I_2 = 21,9$ %
$\tau_3 = 1,220 \pm 0,140$ ns	$\tau_3 = 1,290 \pm 0,17$ ns
$I_3 = 22,1$ %	$I_3 = 19,1$ %
Stosunek tło-sygnal = 2,50%	Stosunek tło-sygnal = 1,97 %
Współczynnik dopasowania = 0,32	Współczynnik dopasowania = 0,37

Tab. 7 Wyniki porównawcze próbki IC3110 – rozkład na 3 składowe.

Próbka: IC3110 Aerożel	
mPALS	Spektrometr wzorcowy
	
$\tau_1 = 0,259 \pm 0,031$ ns	$\tau_1 = 0,247 \pm 0,034$ ns
$I_1 = 52,8$ %	$I_1 = 62,6$ %
$\tau_2 = 0,594 \pm 0,057$ ns	$\tau_2 = 0,765 \pm 0,070$ ns
$I_2 = 38,2$ %	$I_2 = 24,4$ %
$\tau_3 = 5,330 \pm 0,190$ ns	$\tau_3 = 5,120 \pm 0,440$ ns
$I_3 = 8,8$ %	$I_3 = 13,0$ %
Stosunek tło-sygnal = 7,85%	Stosunek tło-sygnal = 1,73 %
Współczynnik dopasowania = 1,09	Współczynnik dopasowania = 0,91

Tab. 7.1 Wyniki porównawcze próbki IC3110 – rozkład na 4 składowe.

Próbka: IC3110 Aerożel	
mPALS	Spektrometr wzorcowy
	
$\tau_1 = 0,201 \pm 0,081$ ns	$\tau_1 = 0,170 \pm 0,011$ ns
$I_1 = 30,3$ %	$I_1 = 47,7$ %
$\tau_2 = 0,466 \pm 0,088$ ns	$\tau_2 = 0,420 \pm 0,150$ ns
$I_2 = 53,9$ %	$I_2 = 47,7$ %
$\tau_3 = 2,360 \pm 0,310$ ns	$\tau_3 = 1,360 \pm 0,150$ ns
$I_3 = 6,70$ %	$I_3 = 7,60$ %
$\tau_4 = 15,90 \pm 0,190$ ns	$\tau_4 = 14,700 \pm 0,340$ ns
$I_4 = 9,23$ %	$I_4 = 11,93$ %
Stosunek tło-sygnał = 5,79%	Stosunek tło-sygnał = 2,54 %
Współczynnik dopasowania = 1,03	Współczynnik dopasowania = 0,96

W przypadku próbki metalu układ detekcyjny mPALS z dużą zgodnością powtarza wyniki uzyskane spektrometrem cyfrowym PALS. Dla próbek, w których występują składowe o dłuższych czasie życia analiza wyników zebranych układem PALS i mPALS pozostają zgodne przy założeniu rozkładu na mniejszą liczbę składowych, czyli przy założeniu, że krótkożyciowa składowa jest złożeniem p-Ps i e+. Wyniki uzyskiwane spektrometrem cyfrowym PALS dla eicosanu i aerożelu pozwalają na wyróżnienie składowej krótkożyciowej, przypisywanej do p-Ps, oraz składowych przypisywanych do e+ i o-Ps. Dopasowane FWHM wynosi wówczas 0,21 ns. W pomiarach z wykorzystaniem mPALS wyróżnienie składowej p-Ps jest utrudnione lub niemożliwe z uwagi na gorszą zdolność rozdzielczą wynoszącą 0,26 ns. Wpływa to na wynik analizy uzyskiwany dla widm zbieranych przy wykorzystaniu mPALS.

11. Reżim pomiarowy materiału biologicznego.

Badania tkanek pochodzących z różnych organów ludzkich prowadzono na materiale pozyskanym w trakcie zabiegów operacyjnych prowadzonych w:

- Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie,
- Samodzielnym Publicznym Szpitalu Klinicznym nr 1 w Lublinie.

Z pierwszego ośrodka próbki pozyskiwano w przypadku zabiegów histerektomii, natomiast w drugim ośrodku wykonywano zabiegi operacyjne na wątrobie.

Wszystkie badania prowadzono na podstawie zgód komisji bioetycznych:

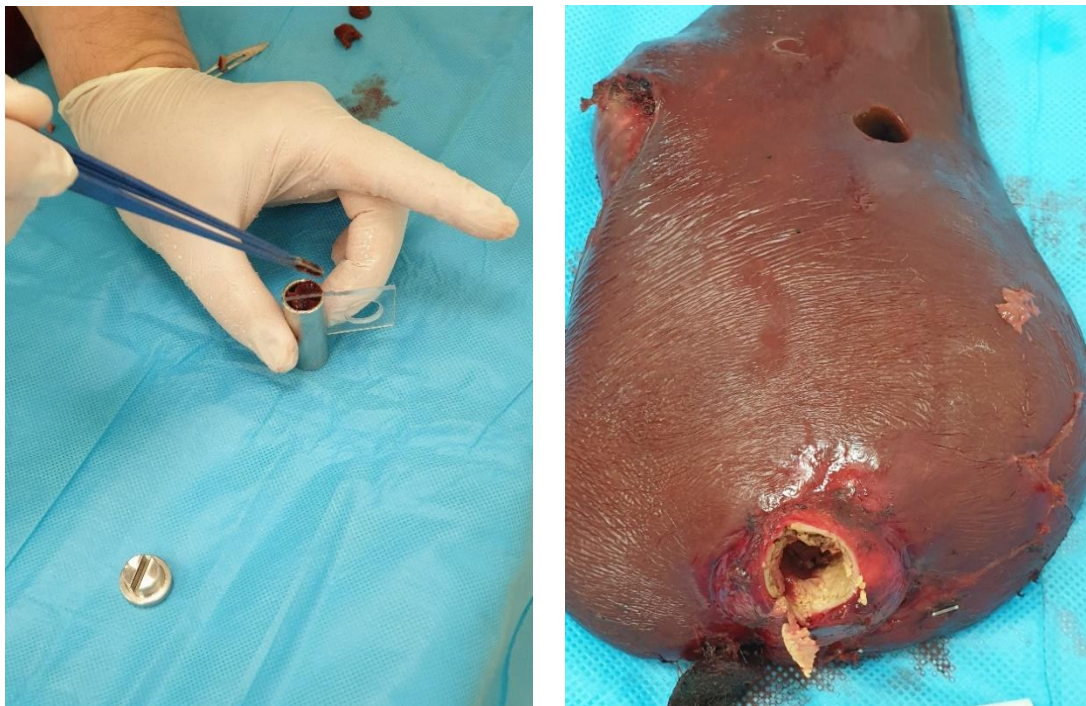
- No. KE-0254/329/2016 – “Porównanie zmian struktury ludzkiej tkanki nowotworowej oraz tkanki niezmięnionej nowotworowo z wykorzystaniem techniki czasów życia pozytonów (PALS) w odniesieniu do wyników histopatologicznych, badań genomicznych i proteomicznych w celu opracowania podstaw nowej metody obrazowania PET”
- No. KE-0254/221/2020 – “Badanie nanostruktury ludzkiego materiału biologicznego pochodzącego z tkanek niezmięzionych i zmienionych nowotworowo z wykorzystaniem próbników pozytonowego i pozytonowego oraz komplementarnych technik w tym patomorfologicznych w kierunku opracowania nowej metody diagnostyki”.

11.1. Procedura poboru próbek

Na potrzeby realizacji badań materiałów biologicznych zaprojektowano komory pomiarowe (rys. 63), do których lekarze dokonujący zabiegów operacyjnych wkładali próbki. Z wyciętego organu pobierano korkoborem fragment tkanki nowotworowej (określanej w pomiarach i na rysunkach w niniejszej pracy literą T – tumor) oraz zdrowej (H – healthy) stanowiącej próbkę odniesienia w analizie uzyskiwanych wyników. Próbkę o kształcie zbliżonym do walca przecinano skalpelem i umieszczano w komorze pomiarowej między przekładką (rys. 69). Przekładka stabilizowała próbkę w czasie transportu. Kilukrotnie pobrano więcej niż jedną próbkę T lub H z tego samego organu. Zakwalifikowania próbki jako T lub H dokonywał chirurg na podstawie oceny wizualnej próbek. Próbki pobierano z tego samego organu. Następnie próbki transportowano w termosie w temp. pokojowej do laboratorium badań anihilacyjnych w Katedrze Fizyki Materiałowej (rys. 68). W otworze przekładki umieszczane było źródło, a następnie przesuwno je w obszar próbki. Tak przygotowaną próbkę umieszczano między głowicami detekcyjnymi.



Rys. 68. Zdjęcie ilustrujące umieszczanie próbki w komorze pomiarowej oraz zdjęcie organu, z którego dokonano pomiaru ze wskazaniem miejsca poboru próbki nowotworowej (T) i zdrowej (H).



Rys. 69 Termos transportowy na próbki z widoczną wkładką zaprojektowaną do stabilnego przewożenia 4 komór pomiarowych.

Dla każdej z próbek od każdego z pacjentów tworzone były zanonimizowane karty zawierające niezbędne w analizie wyników dane, w tym: kod pacjenta (nadawany był przez szpital i umożliwiał późniejsze porównanie wyników badań pacjenta, np. wynik badania histopatologicznego) datę i godzinę wycięcia organu, godzinę wycięcia próbki z organu, nazwiska osób pracujących z próbką (wykonujących operację, pobierających próbkę, dokonujących pomiaru PALS), krótki opis diagnozy, na podstawie której pacjent kierowany był na operację, w późniejszym czasie dodano również informacje o wieku i płci pacjenta oraz przebytej terapii (chemio- lub radioterapii). Z organu, z którego poprano próbkę pobierano w szpitalu dodatkowe dwie próbki (T i H) do badań histopatologicznych.

11.2. Procedura pomiaru PALS

Wszystkie próbki T i H badano w temperaturze pokojowej (+21 °C). Wybrane próbki badano dodatkowo w temperaturze -21°C. Do obniżenia temperatury wykorzystywano wówczas zimny palec, który pozostawał w kontakcie z ciekłym azotem. Na trzpień zimnego palca z nawiniętą grzałką, nakręcano komorę pomiarową z próbką. W komorze umieszczone było również wyprowadzenie termopary. Kontrola i stabilizacja temperatury realizowana była przy wykorzystaniu regulatora Shimaden FP21.

Czas, jaki upływał od wycięcia organu do momentu rozpoczęcia pomiaru PALS nie przekraczał 50 min. Czas pomiaru widma dla jednej próbki ustalono na 1,2 – 1,5 godz. Wszystkie próbki mierzono w odstępie czasu nieprzekraczającym 7 godz. od momentu pobrania próbki. Jak pokazały pilotażowe badania na próbkach tkanek pochodzenia zwierzęcego, po upływie tego czasu w odpowiedzi techniki PALS zaczynały być widoczne efekty związane ze starzeniem się (psuciem się) próbek. Wybrane próbki przed pomiarem przechowywano w szczelnie zamkniętych pojemnikach w lodówce w temperaturze +4°C lub w zamrażarce w temp. -21°C.

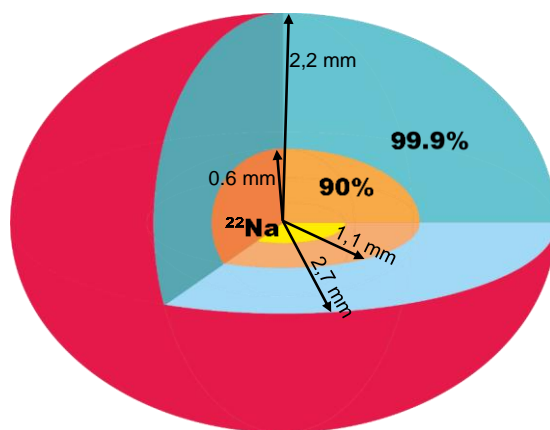
11.3. Procedura badania histopatologicznego

Złotym standardem w diagnostyce onkologicznej jest badanie histopatologiczne. Z organów, które są operacyjnie usuwane z organizmu pobierane są próbki na badania kontrolne histopatologiczne, których celem jest potwierdzenie diagnozy oraz dostarczenie dodatkowych informacji o usuniętej zmianie. Ocena histopatologiczna obejmuje wizualną subiektywną ocenę laboranta dla materiału biologicznego rozłożonego na szkiełku. Oglądany obszar ma standardowo powierzchnię około 2 cm x 2 cm, a opis histopatologa dotyczy całego tego obszaru. Dlatego próbki po pomiarze PALS umieszczano w formalinie i poddawano dodatkowej analizie histopatologicznej.

Dodatkowa analiza histopatologiczna próbek, na których prowadzono pomiary PALS okazała się konieczna z uwagi na występowanie (nielicznych) rozbieżności między zakwalifikowaniem próbek (jako T lub H) dokonany przez chirurga lub też między wynikami uzyskiwanymi techniką PALS (sugerującymi inną diagnozę od spodziewanej). Rozbieżność wyników dotyczyła próbek, które były niejednorodne lub pobrane w bliskim sąsiedztwie zmian nowotworowych, a zatem takich, dla których w polu widzenia standardowej analizy histopatologicznej znalazły się komórki nowotworu, zdrowe, naczynia krwionośne i in.

Z punktu widzenia badań techniką PALS obszar 2 cm x 2 cm jest znacznie większy niż zasięg pozytonów i wymagane było pozyskanie precyzyjnej informacji o obszarze próbki, w którym anihilują pozytony.

Obszar tkanki oglądany w histopatologii jest zbyt duży w porównaniu z obszarem badanym przez próbnik antymaterii. Dla materii o gęstości 1 g/cm³ 90% pozytonów penetruje głębokość do 0,6 mm i 99,9% do 1,7 mm [66]. Jak opisano w rozdziale 6.1.1. technologia produkcji źródła ²²Na prowadzi do uzyskania płaskiej kropki aktywności o średnicy nieprzekraczającej 1 mm rozłożonej na powierzchni folii Kaptonowej. Zasięg pozytonów dla takiej geometrii źródła przedstawiono schematycznie na rys. 70: 90% pozytonów penetruje 5 mm³ próbki, 99,9% - 82 mm³.

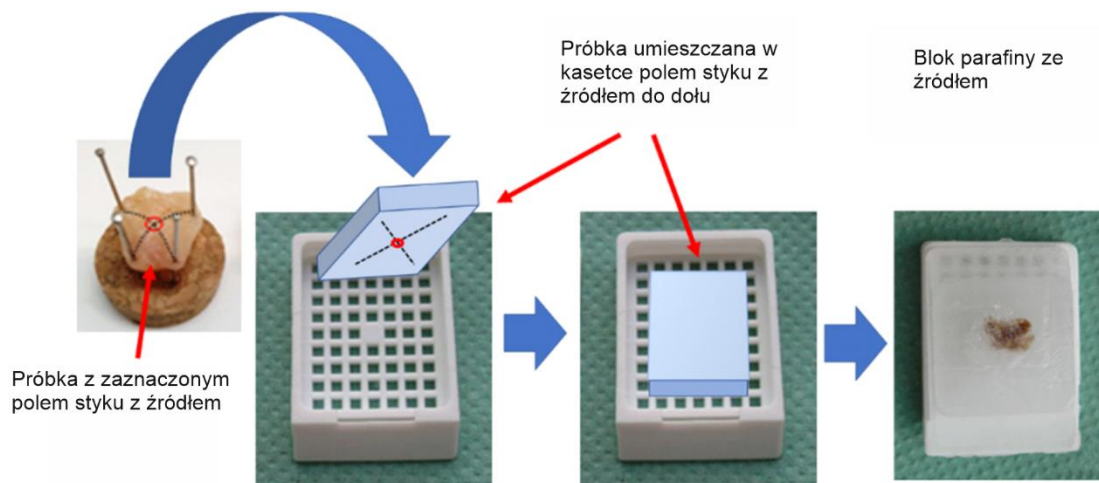


Rys. 70. Schematyczne przedstawienie zasięgu e⁺ w próbce. W centralnej części znajduje się aktywność ²²Na (płaska żółta kropka), z której we wszystkich kierunkach emitowane są e⁺. Zaznaczono obszar penetracji pozytonów: 90% pozytonów zatrzymuje się w maksymalnej odległości 1,1 mm od źródła (obszar pomarańczowy), a 99,9% - w odległości 2,7 mm (obszar niebieski).



Rys. 71. Zdjęcie unieruchomionej próbki mięśniaka macicy po wyjęciu z komory PALS oraz umieszczonej w formalinie.

Dla próbek pobieranych z macicy opracowano technikę analizy obrazów histopatologicznych uwzględniających zasięg pozytonów w próbce, FHS (focused histopathology) [nasza Scientific Rep]. Zastosowano unieruchamianie próbek wyjętych z komory pomiarowej z zaznaczeniem obszaru, który pozostawał w kontakcie z aktywnością źródła (rys. 71). Próbki po pomiarze PALS utrwalano w 10% buforowanej formalinie i poddawano rutynowej obróbce poprzez odwadnianie stopniowanym alkoholem i acetonem, oczyszczanie ksylenem i zatapianie w bloczkach parafinowych. Każda próbka mierzona techniką PALS dawała dwie subpróbki. Następnie wycinano skrawki o grubości 3 μm i wybarwiano H&E (rys. 72). Każdy przypadek rozpoznano zgodnie z Klasyfikacją Nowotworów Żeńskich Narządów Rozrodczych WHO 2014 (surowiczy rak wysokiego stopnia, kod ICD-O 8461/3; mięśniak gładki, kod ICD-O 8890/0) przy użyciu mikroskopu Olympus BX46 z wbudowanym aparatem cyfrowym i przygotowano dokumentację fotograficzną.



Rys. 72. Schematyczna prezentacja procesu przygotowania preparatów do FHS.

12. Wyniki pilotażowych pomiarów próbek biologicznych spektrometrem PALS.

12.1. Wyniki pomiarów macicy

Wcześniejsze badania [58, 59] pozwoliły na stwierdzenie ogólnej tendencji zmian parametrów PALS, które pozwalają wnioskować o występowaniu zmian w próbce. Badania przeprowadzone dla par próbek: mięśniak gładkokomórkowy + mięsień macicy (łącznie 40 próbek), pobranych bezpośrednio po zabiegu, bez leczenia, mierzonych w normalnych warunkach i w krótkim okresie po zabiegu, wykazały ogólną tendencję w korelacji pomiędzy parametrami PALS zdrowa (H) i nowotworowych/uszkodzonych (T) próbek:

$$\begin{aligned} \tau_{1H} < \tau_{1T} & \quad I_{1H} < I_{1T} \\ \tau_{2H} < \tau_{2T} & \quad I_{2H} > I_{2T} \\ \tau_{3H} < \tau_{3T} & \quad I_{3H} > I_{3T} \end{aligned} \tag{50}$$

W roku 2020 w KFM zostały przeprowadzone badania i analizy porównawcze tkanek pobranych z macicy: nowotworowych (T) z ich zdrowymi odpowiednikami (H) przy pomocy pozytonowej spektroskopii czasów życia [60]. Dowiedziono znaczących różnic między tkankami zdrowymi i nowotworowymi dla każdego pacjenta. Różnice parametrów PALS były również widoczne dla różnego postępu zmian nowotworu. Przeprowadzono histopatologiczną analizę porównawczą mierzonych próbek.

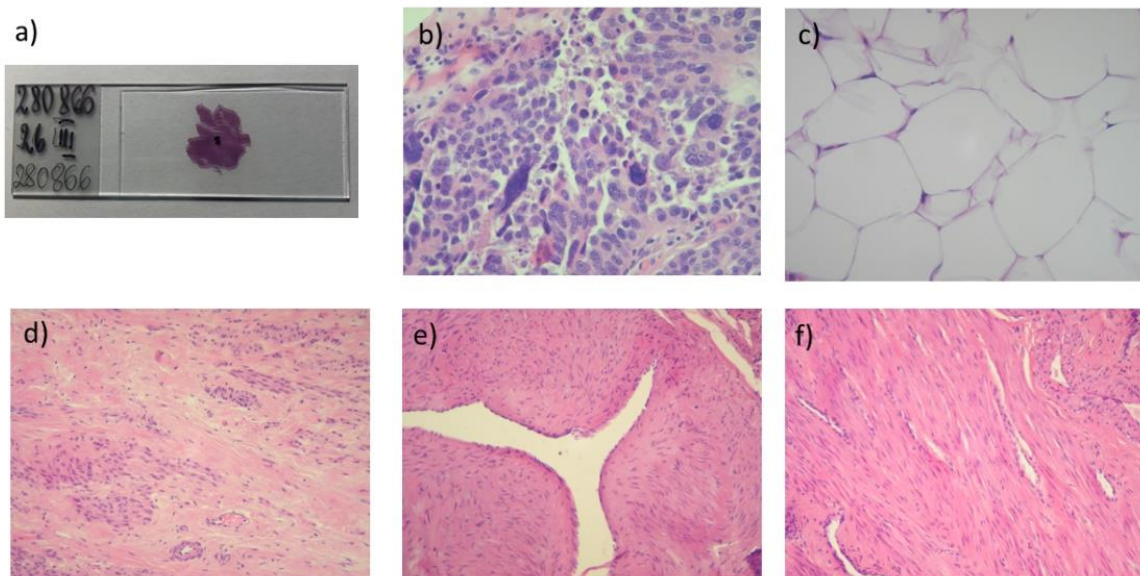
W tabeli 8 pokazano wyniki badań przeprowadzone na 8 próbkach pobranych podczas histerektomii od dwóch pacjentek, jednej z rozpoznanymi mięśniakami macicy i drugiej z rozpoznaniem: rak lewego jajnika. Dla każdej próbki przygotowano dwie subpróbki (S1, S2), które następnie były obrazowane histopatologicznie. Próbki zakonserwowane w formalinie po pomiarach PALS zostały przebadane zgodnie z obowiązującym standardem (klasyczna histopatologia - HS, opisano histopatologię szkiełek o standardowych rozmiarach) i zgodnie z nowo przyjętą metodyką (FHS, opisano histopatologię wycinka próbki penetrowanej przez e+). Tabela 8 podsumowuje podstawowe informacje o zdiagnozowanych pacjentach. Fotografie wybranych próbek uzyskane metodą FHS przedstawiono na rys 68.

Wynik histopatologiczny (HS) obu subpróbek (S1 i S2) dla próbek nr 1, 3, 5, 7 i 8 jest taki sam. W trzech pozostałych przypadkach subpróbki tworzące próbkę do badań PALS różnią się od siebie – ich opis w tabeli 8 został podzielony. Badanie histopatologiczne tylko fragmentu tkanki penetrowanej przez e+ (FHS) wykazało różnice w 6 z 8 próbek – tylko subpróbki w próbkach 1 i 3 w obrazowaniu FHS są takie same.

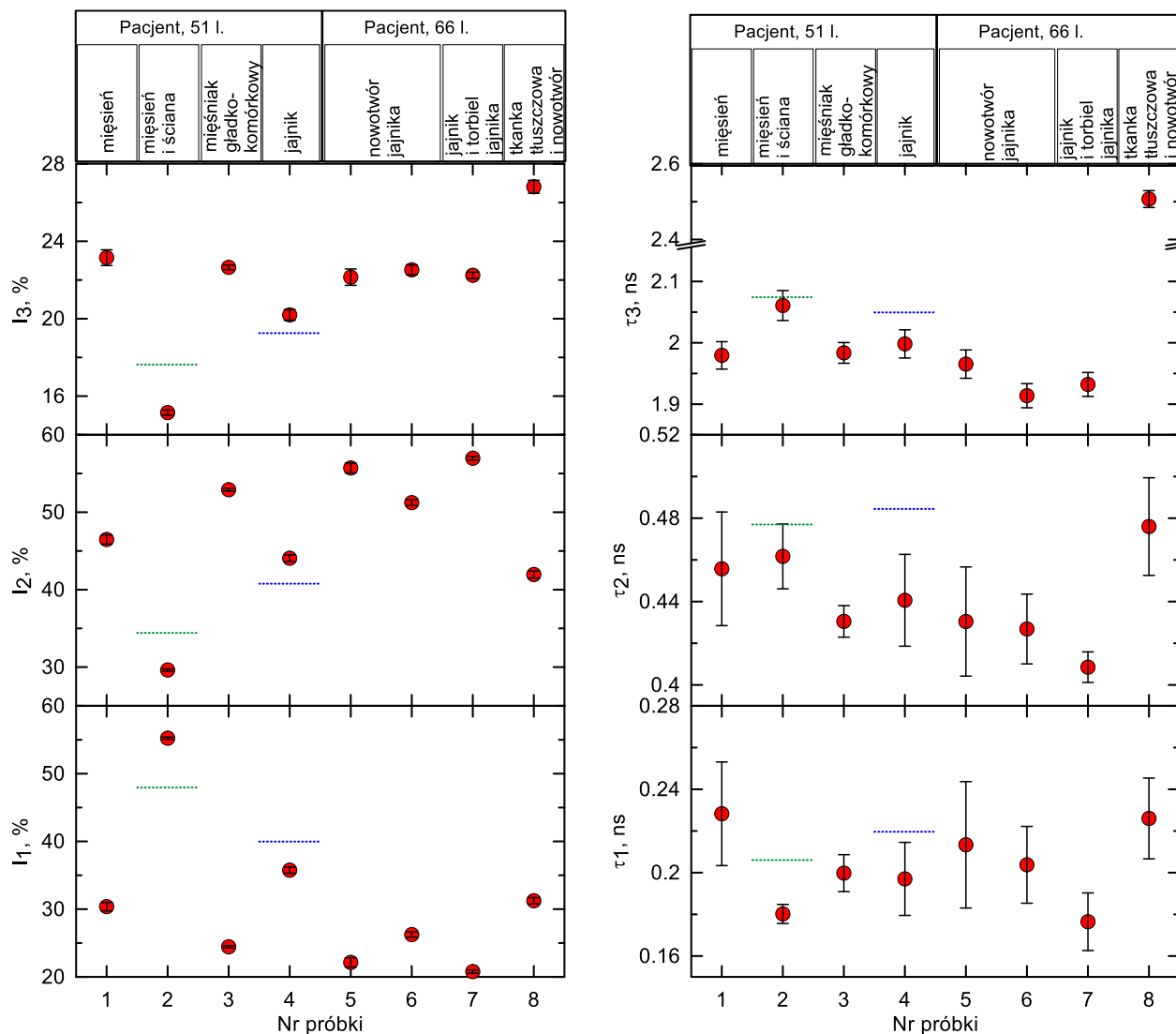
Oznacza to, że pozostałych przypadkach pozytony penetrują dwa różne ośrodki, a otrzymany wynik będzie rodzajem uśrednionej informacji o nanostrukturze tych ośrodków.

Tab. 8 Wyniki histopatologiczne badanych próbek.

Diagnoza	Numer próbki, oznaczenie	Standardowa diagnoza histopatologiczna	Szczegółowa diagnoza histopatologiczna
Mięśniak macicy, torbiel prawego jajnika. Wiek pacjentki 51 lat.	1H	Trzon macicy z obecnością	Tkanka mięśni gładkich o przekroju grubościennych naczyń krwionośnych
		Tkanka mięśni gładkich z przekrojem Grubościennych naczyń krwionośnych	Tkanka mięśni gładkich o przekroju grubościennych naczyń krwionośnych
	2H	Ściana szyjki macicy z obecnością	Tkanka mięśni gładkich
		Tkanka mięśni gładkich z przekrojem Cje drobnych naczyń krwionośnych i gruczołów błony śluzowej	Tkanka mięśni gładkich
	3A	Ściana szyjki macicy z obecnością	Tkanka mięśni gładkich
		Tkanka mięśni gładkich z przekrojem Małe naczynia krwionośne	Tkanka mięśni gładkich
	4H	Mięśniak gładkokomórkowy	Mięśniak gładkokomórkowy
4H	Jajnik	Zrąb jajnika	
	Jajnik i włókniste pasma tkanki łącznej	Zrąb jajnika	
Guz lewego jajnika. Wiek pacjentki 66 lat.	5A	Rak lewego jajnika	Tkanki nowotworowe
			Podścielisko tkanki łącznej połączone z guzem
	6A	Nisko dojrzały rak surowiczny	Tkanki nowotworowe
		Fragment włóknistej tkanki łącznej z niewielką ilością tkanki nowotworowej na obwodzie.	Tkanka łączna włóknista
	7H	Jajnik z ciałkami albicantia.	Ciało albicany
			Zrąb jajnika
	8A	Tkanka łączna	Włóknista tkanka łączna i tkanka tłuszczowa
Z rozlanymi ogniskami nowotworowymi.		Tkanka tłuszczowa	



Rys. 73 a) Szklane szkiełko z wycinkiem subpróbki wybarwionym H&E i środkiem szkiełka zaznaczonym czarnym markerem; b) surowiczy rak wysokiego stopnia (H&E, 200x); c) tkanka tłuszczowa (H&E, 200x); d) mięśniak gładkokomórkowy z włóknistymi pasmami tkanki łącznej (H&E, 200x); e) grubościenne naczynie tętnicze (H&E, 200x); f) mięśniak gładkokomórkowy z cienkościnnymi naczyniami żylnymi (H&E, 200x).



Rys. 74 Średnie czasy życia i natężenia zmierzone techniką PALS wśród dwóch pacjentek skierowanych na histerektomię. [60]

Na rysunku 74 przedstawiono intensywności i czasy życia p-Ps (I_1 , τ_1), swobodnej anihilacji e^+ (I_2 , τ_2) i o-Ps (I_3 , τ_3) w badanych próbkach. Wyznaczone czasy τ_1 i τ_2 obarczone są stosunkowo dużymi błędami, sięgającymi odpowiednio do 30 i 27 ps. Stopień złożoności procesów odzwierciedlony przez dwie krótkożyciowe składowe jest tak duży, że czterokrotny wzrost statystyk widmowych nie poprawiał istotnie błędów dopasowania w widmie tych składowych.

Pierwsze dwie próbki, których wyniki pokazano na rys. 74 to tkanka mięśniowa, zdrowa pochodząca od tej samej pacjentki. Próbka 2 to mięsień szyjki macicy zawierający dodatkowo gruczoły błony śluzowej. Ze względu na pochodzenie z różnych części macicy próbki te wykazują dużą różnicę w nanostrukturze.

Wartości parametrów PALS dla próbki 2 wyraźnie różnią się od wyników dla pozostałych próbek. Czasy życia o-Ps i e+ są dłuższe niż w innych badanych tkankach mięśniowych, natomiast najkrótszy czas życia (τ_1) skraca się do wartości czasu życia mierzonej w czystej wodzie [30]. Jednocześnie natężenie I_1 jest nieoczekiwanie wysokie, co zmniejsza natężenie pozostałych składników. Podobne wyniki uzyskano techniką PALS dla innych próbek endometrium, jak pokazano na rys. 74 (zielona linia, uśrednienie wyników uzyskanych dla próbki endometrium zanikowego i próbki z endometrium wzrostowego). Próbki mięśnia macicy i mięśniaka gładkokomórkowego od pierwszej pacjentki (1 i 2) nie mogą być jednoznacznie zdiagnozowane przez PALS ze względu na wysokie stężenie naczyń krwionośnych we wszystkich subpróbkach (FHS tych próbek pokazano na rys. 73 d-f). Zmierzone czasy życia o-Ps są takie same w obu próbkach i tylko prawidłowa korelacja natężeń $I_{3H} > I_{3T}$ określona równaniem (50) potwierdza identyfikację chorej tkanki. Niezgodność parametrów krótkożyciowych składowych widm PALS może wynikać prawdopodobnie ze zwiększonej zawartości atomów żelaza w miejscu penetracji pozytonu (efekty rodnikowe generowane w próbce bogatej w naczynia krwionośne). Wyniki uzyskane dla próbki 4 pobranej z jajnika zostały najpierw porównane z wynikami uzyskanymi dla innej pacjentki, referencyjnej (w podobnym wieku - 52 lata, u której diagnoza wykazała mięśniaki macicy i zmiany w jajniku objawiające się nieprawidłowym krwawieniem z pochwy, z możliwymi zmianami w kierunku nowotworowym; niebieska linia na rys. 74). U pacjentki badanej zdiagnozowano liczne mięśniaki macicy i torbiele lewego jajnika. Obrazowanie FHS wykazało, że pozytony nie penetrowały obszaru torbieli, ale podścielisko jajnika. Trudno jest określić, czy tkanka penetrowana przez pozytony była zdrowa, czy zmieniona, możemy jednak przyjąć, że równanie (50) jest prawdziwe nie tylko dla mięśniaków, ale także dla innych tkanek, m.in. jajników. Wówczas zauważyć można, że wyniki PALS uzyskane dla pacjentki badanej różnią się od wyników uzyskanych dla próbki z jajnika pacjentki referencyjnej, a dodatkowo w równaniu (50) wszystkie zależności będą prawdziwe, jeśli ustawimy parametry PALS dla próbki 4 po stronie tkanki zdrowej.

Trzy próbki (5, 6 i 8) pobrane od drugiej pacjentki zostały zdiagnozowane jako nowotwory złośliwe. W próbkach jajników nr 5, 6 i 7 widoczne są pewne różnice w parametrach PALS. Próbki 5 i 6 pochodzą z surowiczego raka jajnika wysokiego stopnia złośliwości (FHS pokazano na Rys. 73b), natomiast próbka 7 pochodzi z jajnika uważanego za zdrowy. Diagnoza HS wykazała, że próbki 5 i 6 są identyczne i obecne są w nich komórki nowotworowe, jednak diagnoza FHS wykazała, że jedna z subpróbek próbki 6 zawiera tkankę łączną w obszarze penetracji e+, a zatem pozytony penetrowały w jednej subpróbce raka, a w drugiej – zdrową tkankę. Wynik FHS dobrze uzasadnia wynik PALS i wyjaśnia różnice w parametrach PALS w tych próbkach. W próbce 6 wszystkie zmierzone czasy życia są krótsze niż w próbce 5.

Oznacza to, że związek między próbką chorą a zdrową (wyrażony równaniem (47)), może być również prawdziwy dla innego typu tkanki – tutaj jajników. Uzyskany wynik sugeruje bardzo wysoką czułość detekcji techniki PALS w stosunku do próbek tkanek ludzkich – nawet niewielka różnica w stężeniu identycznych zmian znajduje odzwierciedlenie w wartościach parametrów PALS. Próbka 7 została zdiagnozowana jako fragment zdrowego narządu, a wyniki PALS potwierdzają tę wstępną diagnozę. Porównanie parametrów PALS próbek 5 (T) i 7 (H) wykazuje zgodność z równaniem (1).

Rysunek 74 wyraźnie pokazuje, że dla próbki 8 parametry PALS różnią się znacznie od pozostałych. Analiza HS i FHS wyraźnie wskazuje, że e^+ przeniknął do tkanki tłuszczowej (FHS pokazano na rys. 73c. Gęstość tkanki tłuszczowej wynosi $\sim 0,9 \text{ g/cm}^3$, podczas gdy tkanka mięśniowa ma gęstość $1,06 \text{ g/cm}^3$ [40,41]. Gęstość tej próbki niższa aż o 18% w porównaniu z tkanką mięśniową może tłumaczyć wyraźnie dłuższe czasy życia wszystkich składowych w widmie i znacznie wyższą intensywność o-Ps.

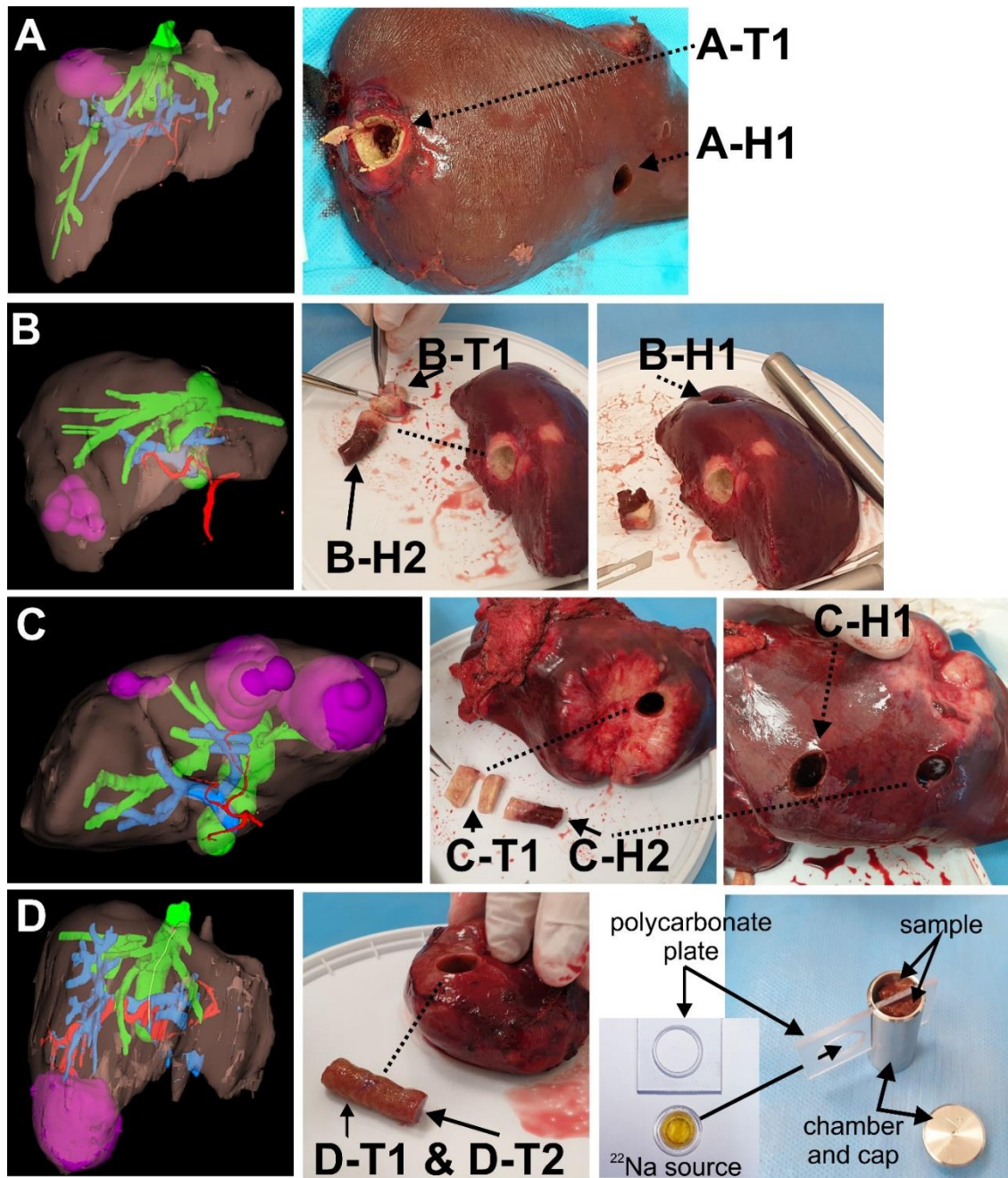
Biorąc pod uwagę wszystkie składowe widma PALS, można stwierdzić, że Ps i e^+ są czułymi próbnikami, które pozwalają na wyznaczenie przestrzennego rozkładu komórek w organizmie na odległościach penetracji pozytonu (do 2,7 mm) [52]. Łącząc wiedzę z poprzednich badań [58], [59] zwiększono statystykę pomiaru i znaleziono ogólną tendencję zmian parametrów PALS, które mogą informować o występowaniu zmian chorobowych w próbce.

12.2. Wyniki pomiarów wątroby

Drugą grupą badanych tkanek były tkanki pobierane z jamy brzusznej. Najliczniejszą grupę próbek stanowiły próbki wątroby. W niniejszej pracy zebrano wyniki pomiarów PALS próbek wątroby pobranych od czterech pacjentów. Informacje o pacjentach, diagnozie i terapii zawarto w tabeli 9. W tabeli wskazano również opis miejsc poboru próbek. Na potrzeby przeprowadzenia operacyjnego usunięcia wątroby chirurdzy opracowywali przestrzenne modele wątroby wskazujące na lokalizacje zmian nowotworowych. Zdjęcia z wizualizacji 3D oraz zdjęcia samych organów ze wskazaniem miejsc poboru próbek pokazano na rys 75.

Tab. 9 Informacje ogólne o pacjentach, diagnozie i podjętym leczeniu.

Oznaczenie pacjenta	A	B	C	A
Wiek	57	68	64	29
Płeć	Kobieta	Mężczyzna	Mężczyzna	Kobieta
Diagnostyka przedoperacyjna	Zmiana przerzutowa w przebiegu raka jelita grubego	Zmiana przerzutowa w przebiegu raka jelita grubego	Zmiana przerzutowa w przebiegu raka jelita grubego	Łagodna zmiana nowotworowa w wątrobie
Diagnoza histopatologiczna	Przerzut raka jelita grubego do wątroby	Przerzut raka jelita grubego do wątroby	Przerzut raka jelita grubego do wątroby	ogniskowy przerost guzkowy
Rodzaj zabiegu	prawa hemihepatektomia	hemihepatektomia części prawej	hemihepatektomia części lewej	laparoskopowa segmentektomia
Chemioterapia	FOLFIRI	FOLFOX	FOLFOX	-
Liczba sesji chemioterapii	12	12	12	-
Opis pobranych do pomiarów PALS próbek	<p>2 próbki: jedną próbkę guza A-T1 i jedną zdrową próbkę A-H1.</p> <p>Aby zweryfikować powtarzalność tych wyników, zmierzaliśmy drugi raz próbkę A-T1, po zmierzeniu próbki A-H1 (dwa ostatnie kwadraty w sek. A na rysunkach w funkcji czasu).</p>	<p>3 próbki: dwie zdrowe próbki (B-H1, B-H2) i jeden guz (B-T1).</p> <p>B-H1 pobrano z tkanki oddalonej od tkanki B-T1. Próbka B-H2 sąsiadowała bezpośrednio z próbką B-T1, jednak została zaklasyfikowana jako zdrowa.</p>	<p>3 próbki: Dwie zdrowe próbki (C-H1, C-H2) i jeden guz (C-T1).</p> <p>C-H1 pobrano z tkanki oddalonej od tkanki C-T1. Próbka C-H2 sąsiadowała bezpośrednio z próbką C-T1.</p>	<p>3 próbki: dwie próbki guzów D-T1 i D-T2 z tego samego łagodnego guza i zdrowa tkanka, D-H1.</p> <p>Przez pierwsze 1,5 godziny mierzyliśmy widma PALS próbki D-T1, następnie D-H1 przez kolejne 1,5 godziny, a następnie D-T2.</p>

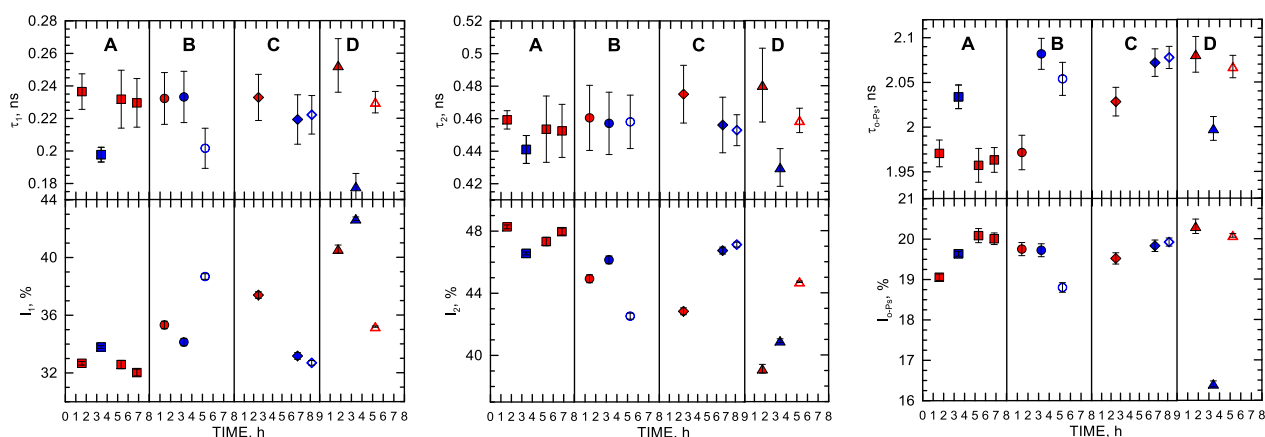


Rys. 75. Zdjęcia z wizualizacji 3D położenia zmian nowotworowych oraz zdjęcia wyciętych operacyjnie wątroby pacjentów ze wskazaniem lokalizacji poboru próbek.

Próbki wątrób zmierzono spektrometrem cyfrowym PALS w temperaturze pokojowej. Wyniki analizowano wg różnych podejść:

- analiza z rozkładem na 3 składowe wolne,
- analiza z rozkładem na 3 składowe przy założeniu dyspersji czasu życia o-Ps,
- analiza z rozkładem na 4 składowe, przy ustalonej wartości $\tau_2 = 0,42$ ns.

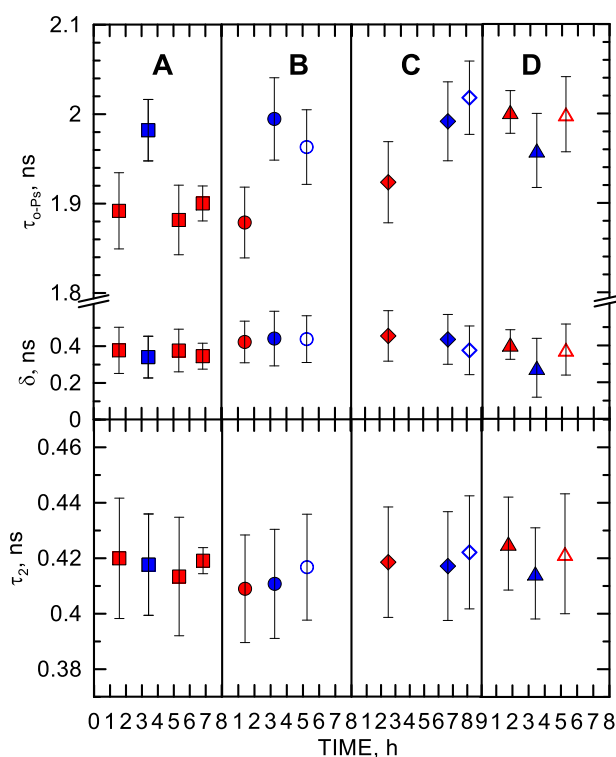
Wyniki uzyskane dla kolejnych pacjentów (A – D) pokazano na osi czasu, jaki upłynął od momentu pobrania próbki. Na wszystkich rysunkach zastosowano jednakowe oznaczenia: tkanka nowotworowa – czerwone punkty; tkanka zdrowa – niebieskie punkty.



Rys. 76 Czasy życia i natężenia p-Ps (τ_1 , I_1), wolnych e+ (τ_2 , I_2) i o-Ps (τ_{o-Ps} , I_{o-Ps}) w zdrowych (niebieskie) i nowotworowych (czerwone) tkankach wątroby od pacjentów z rozpoznaniem nowotworu złośliwego (odpowiednio A, B, C – kwadraty, kropki i romby) i łagodnego (D – trójkąty). Puste punkty pochodzą z drugiej próbki zdrowej (B-H2, C-H2) i drugiej próbki guza (D-T2).

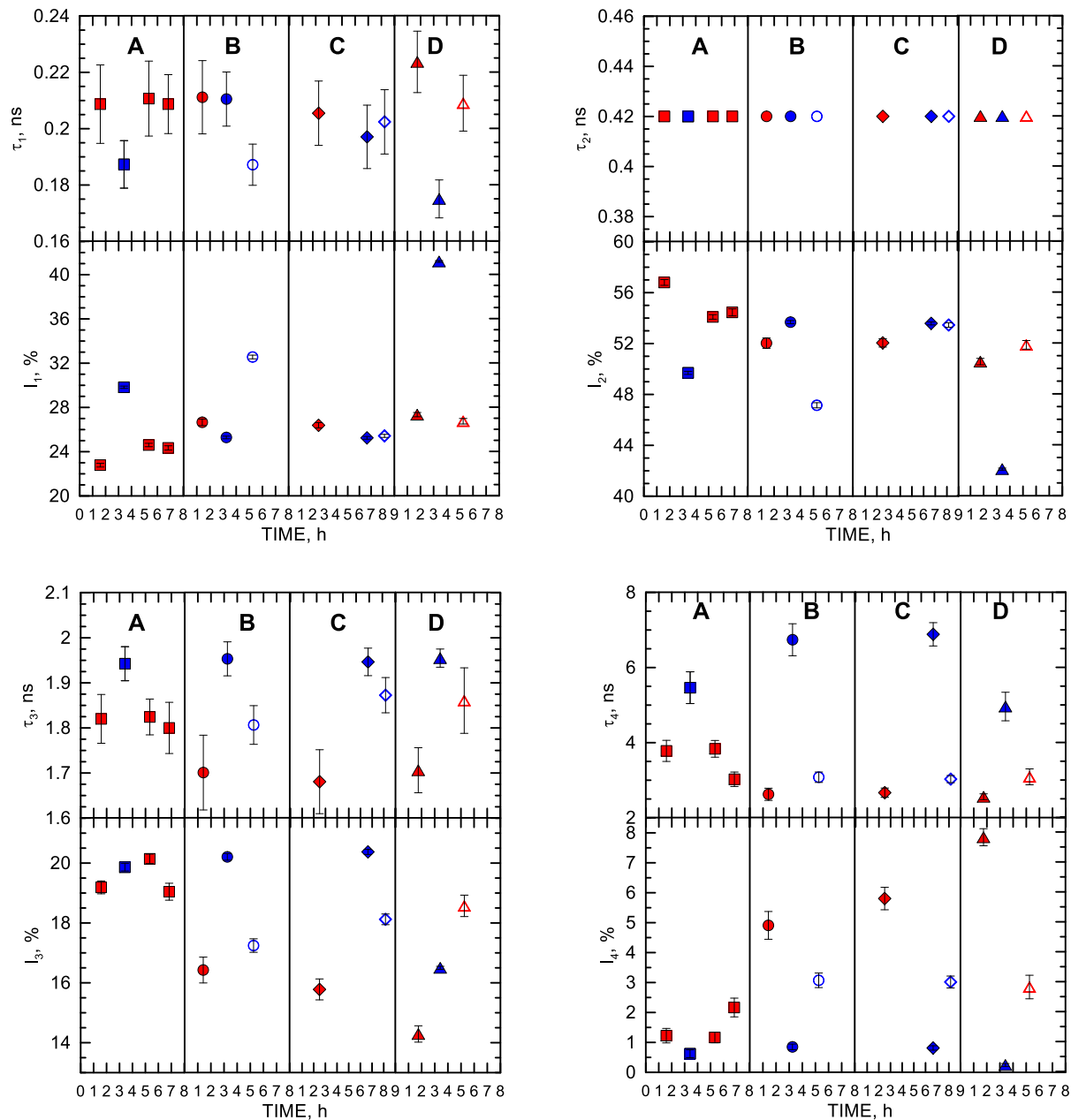
Jak pokazano na rys. 76 przy rozkładzie widma na 3 składowe wolne trudno wskazać jednoznaczną tendencję zmian w przebiegach parametrów widm PALS. Najwyraźniejsze różnice widoczne są w odniesieniu do średniego czasu życia o-Ps: w tkance zdrowej pacjentów A, B i C czas ten jest dłuższy od zmierzonego w tkance nowotworowej. Niestety w odniesieniu do próbki D trend ten jest zamieniony. Trudno się również doszukiwać systematyczności lub korelacji w natężenia o-Ps.

Wysunęliśmy przypuszczenie, że analiza widm z rozkładem na trzy składowe swobodne nie odzwierciedla w stopniu wystarczającym złożoności ośrodka badanego, bowiem w tak złożonym ośrodku możemy się spodziewać nanoobjętości o zróżnicowanych rozmiarach. Dlatego w drugiej iteracji podjęto próbę analizy widm z rozkładem na trzy składowe przy założeniu dyspersji długożyciowej składowej (korelowanej z rozmiarami wolnych objętości). Wynik analizy przedstawia rys. 77. Jak widać przyjęcie takiego podejścia nie poprawia w stopniu istotnym uzyskiwanych wyników. Można zauważyć, że dyspersja składowej o-Ps pozostaje na stałym poziomie we wszystkich badanych próbkach. Należy jednak zauważyć, że wyznaczony czas życia τ_2 we wszystkich próbkach przyjmuje wartość 0,42 (2) ns. Taką wartość znajdujemy w czystej wodzie [30].



Rys. 77 Czasy życia swobodnych e+ (τ_2), o-Ps (τ_{o-Ps}) oraz dyspersja czasu życia o-Ps, δ przy założeniu analizy na 3-swobodne składowe z dyspersją czasu życia o-Ps. Symbole jak na rysunku 76.

W trzeciej iteracji analizy widm zdecydowaliśmy się na rozkład widm na 4 składowe. Najpierw dokonaliśmy analizy przy założeniu, że wszystkie składowe są wolne, a następnie – w celu zmniejszenia rozrzutów uzyskiwanych wyników – założyliśmy stałą wartość składowej $\tau_2 = 0,42$ ns. Uzyskany wynik przedstawiony został na rys. 78. Takie podejście do analizy widm wyraźnie wskazuje na różnicowanie tkanki zdrowej i nowotworowej wszystkich badanych próbek.



Rys. 78. Czasy życia i natężenia p-Ps (τ_1 , I_1), swobodnych e+ ($\tau_2=0,42$ ns, I_2) i dwóch składowych o-Ps (τ_3 , I_3), (τ_4 , I_4) w tkance wątroby. Symbole jak na Rysunku 76.

Uzasadnieniem dla takiego podejścia do analizy jest przyjęcie założenia, że pozyt tworzony jest w dwóch typach objętości:

- 1) Nanopęcherzykach, czyli w ciekłej frakcji próbki,
- 2) Nanoobjętościach, czyli frakcji stałej próbki.

Nanopęcherzykom odpowiadać będzie w analizie widm z rozkładem na 4 składowe τ_3 , zaś nanoobjętościom – składowa τ_4 .

Jak widać na rysunku 78, określone czasy życia o-Ps w płynnej frakcji zdrowej wątroby są takie same dla wszystkich próbek ($\tau_3 \sim 1,95$ ns) i znacznie dłuższe niż w tkankach chorych. Spójność wyników, niezależnie od wieku, płci, choroby czy terapii, interpretować można jako odnalezienie poziomu odniesienia dla zdrowej tkanki wątroby. Tak długiego czasu życia nie zmierzono nawet w wodzie pozbawionej cząsteczek O_2 , należy jednak zauważyć, że płynna frakcja tkankowa nie jest czystą wodą, ale raczej układem fizjologicznym, zawierającym zarówno produkty reakcji rodnikowych, jak i antyoksydanty. W czasie pomiarów taki system może być już pozbawiony tlenu (zużywanego przez zdrowe komórki w prawidłowym metabolizmie).

Wyraźne różnice w czasie życia o-Ps oszacowanym dla próbek tkanek chorych są skorelowane z zastosowaną chemioterapią i rodzajem choroby. Tkanka nowotworowa pobrana od pacjentki A otrzymującej chemioterapię FOLFIRI charakteryzuje się dłuższym τ_3 niż tkanki nowotworowe pobrane od pacjentów B i C, którzy otrzymali chemioterapię FOLFOX. Można oczekiwać, że u pacjentów leczonych FOLFIRI tzw. żółta wątroba pojawi się częściej niż u pacjentów leczonych FOLFOX [67, 68]. Subiektywna ocena wzrokowa (zdjęcie wątroby A na pokazuje zażółcenie tkanki wątroby) pośrednio potwierdza powyższe przypuszczenie. Możemy oczekiwać, że próbka A ma podwyższony poziom komórek tłuszczowych, co skutkuje wydłużeniem czasu życia o-Ps i wyjaśnia obserwowane wyniki dłuższego czasu życia o-Ps w porównaniu z próbkami B i C. Z kolei chemioterapia FOLFOX, może prowadzić do częstszego zastoju krwi żyłnej i pojawienia się tzw. niebieskiej wątroby. Niedotlenienie komórek oczekiwane przy tej chemioterapii prowadzi do skrócenia czasu życia o-Ps.

Pacjentka D nie była poddawana chemioterapii, ale przeszła hormonalną terapię antykoncepcyjną. W łagodnej chorobie wątroby τ_3 ma taką samą wartość, jak w zmianach nowotworowych.

Interesujące wyniki uzyskano dla próbek wizualnie zdiagnozowanych jako zdrowe, ale bezpośrednio przylegające do tkanek nowotworowych (B-H2 i C-H2). Czas życia o-Ps w nanopęcherzykach ma wartość pośrednią, między pomiarem w zdrowej i chorej tkance. Podobny

wynik uzyskano dla tkanki D-T2 – pomimo zdiagnozowanego łagodnego guza parametry PALS próbki są zbliżone do uzyskanych dla tkanek B-H2 i C-H2.

Czas życia o-Ps w nanoobjętościach, τ_4 , może być kolejnym wyznacznikiem zmian chorobowych. Widać, że czas życia τ_4 jest znacznie dłuższy w tkankach zdrowych niż w nowotworowych, a jednocześnie intensywność tej składowej jest niska (poniżej 1%). Natomiast w tkankach nowotworowych udział anihilacji w nanoobjętościach wzrasta, a τ_4 waha się od $3,78 \pm 0,28$ ns w próbce A do $2,62 \pm 0,16$ ns i $2,55 \pm 0,10$ ns w próbce B i D. Parametry składowej nanoobjętościowej (τ_4 , I_4) wszystkich drugich próbek (B-H2, C-H2 i D-T2) identyfikują te próbki między H i T, potwierdzając wnioski wyciągnięte z analizy nanopęcherzyków.

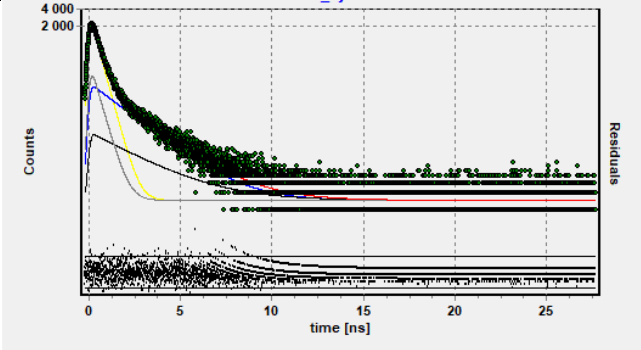
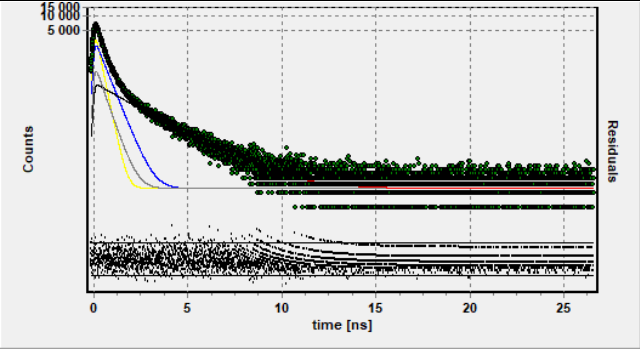
Zaprezentowane wyniki wskazują, że w odniesieniu do próbek wątroby, technika PALS jest skuteczna w rozróżnianiu tkanki zdrowej i nowotworowej

12.3. Wyniki uzyskane na spektrometrze cyfrowym z głowicą mPALS

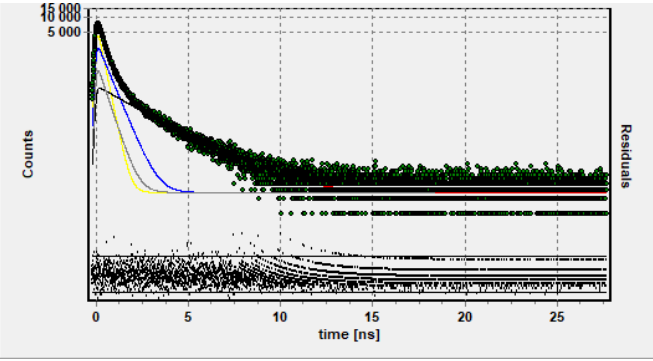
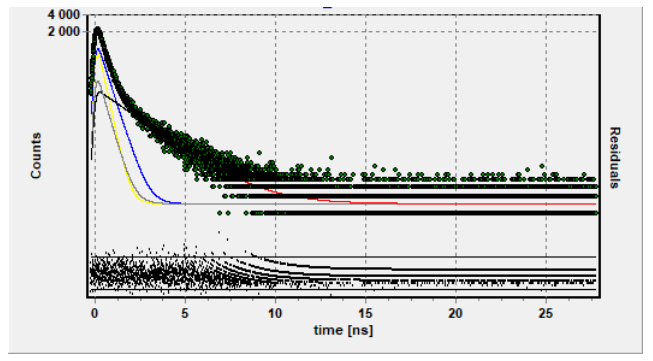
Zmierzono dwa rodzaje próbek biologicznych przy użyciu spektrometru mPALS i spektrometru wzorcowego PALS. Parametry pracy zostały ustawione tak jak w punkcie 9.2.2. Obie próbki były pochodzenia zwierzęcego, pierwsza z nich to pierś, druga to wątroba z kurczaka.

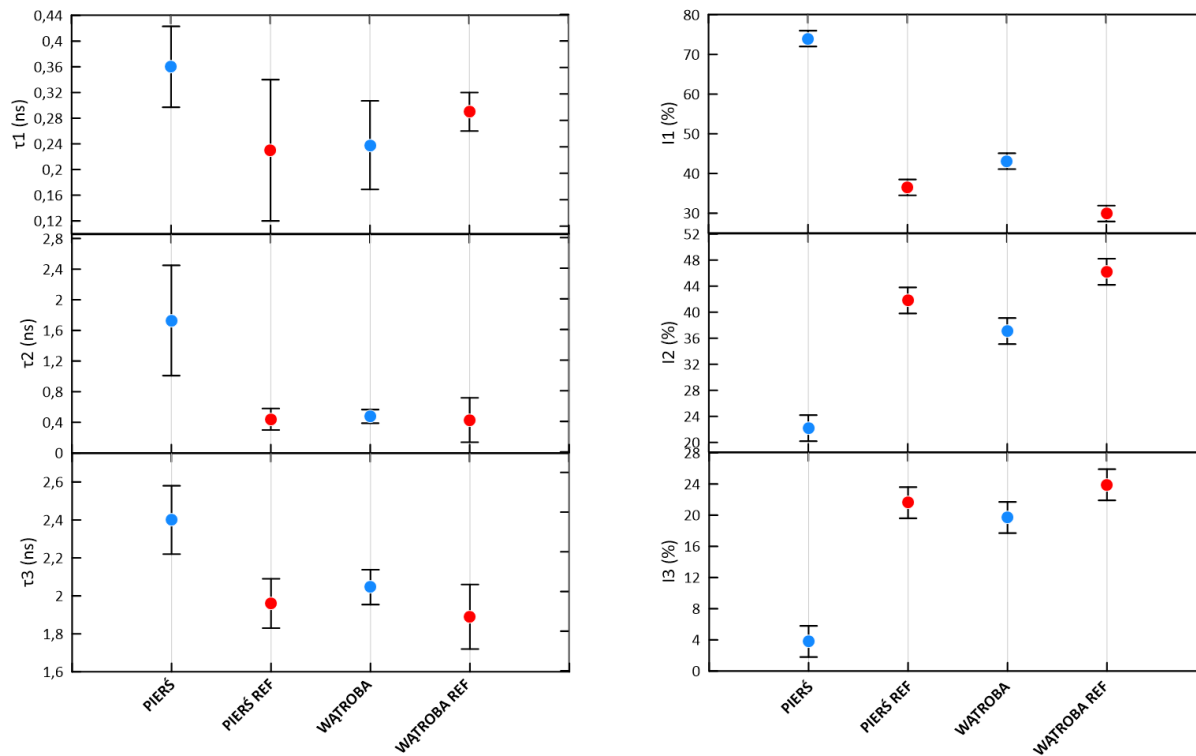
Na rysunku 79 i w tabelach 10-11 zawarto rezultaty parametrów PALS dla mierzonych tkanek biologicznych. Wyniki trzech składowych τ_1 , τ_2 i τ_3 dla piersi z kurczaka różnią się od siebie. Jednak jest to tendencja iteracyjna, gdzie próbki mierzone na mPALS mają za każdym razem wyższe wartości niż wartości zmierzone spektrometrem referencyjnym. Próbki wątroby dla trzech składowych mieszczą się w granicach niepewności pomiarowej pomiaru referencyjnego i mPALS.

Tab. 10 Wyniki porównawcze próbki piersi z kurczaka.

Próbka: Pierś z kurczaka	
mPALS	Spektrometr wzorcowy
	
$\tau_1 = 0,360 \pm 0,063$ ns	$\tau_1 = 0,230 \pm 0,11$ ns
$I_1 = 74,0$ %	$I_1 = 30,2$ %
$\tau_2 = 1,730 \pm 0,720$ ns	$\tau_2 = 0,44 \pm 0,14$ ns
$I_2 = 22,2$ %	$I_2 = 46,4$ %
$\tau_3 = 2,400 \pm 0,180$ ns	$\tau_3 = 1,960 \pm 0,130$ ns
$I_3 = 3,8$ %	$I_3 = 21,6$ %
Stosunek tło-sygnał = 3,36 %	Stosunek tło-sygnał = 1,60 %
Współczynnik dopasowania = 0,60	Współczynnik dopasowania = 0,88

Tab. 11 Wyniki porównawcze próbki wątroby.

Próbka: Wątroba	
mPALS	Spektrometr wzorcowy
	
$\tau_1 = 0,238 \pm 0,069$ ns	$\tau_1 = 0,290 \pm 0,030$ ns
$I_1 = 43,1$ %	$I_1 = 29,9$ %
$\tau_2 = 0,478 \pm 0,089$ ns	$\tau_2 = 0,430 \pm 0,290$ ns
$I_2 = 37,1$ %	$I_2 = 46,2$ %
$\tau_3 = 2,046 \pm 0,092$ ns	$\tau_3 = 1,890 \pm 0,170$ ns
$I_3 = 19,70$ %	$I_3 = 23,9$ %
Stosunek tło-sygnal = 0,59 %	Stosunek tło-sygnal = 3,39 %
Współczynnik dopasowania = 0,87	Współczynnik dopasowania = 0,70



Rys. 79 Parametry PALS dla badanych próbek. Czerwone kropki to pomiar referencyjny, niebieski to pomiar mPALS

13. Wnioski

W rozprawie zaprezentowano nowe podejście do badań tkanek biologicznych przy użyciu spektrometrii anihilacyjnych czasów życia pozytonów. Wykonano, począwszy od pomysłu, poprzez projekt układu prototypowego, a skończywszy na działających układach elektrooptycznych, dwie głowice pomiarowe do systemu mPALS.

Dzięki użyciu zintegrowanych fotopowielaczy półprzewodnikowych udało się osiągnąć niespotykaną do tej pory maksymalną miniaturyzację układu pomiarowego PALS. Otwiera to nowe możliwości w zastosowaniu urządzeń w miejscach gdzie nie jest możliwe użycie konwencjonalnych głowic pomiarowych. Fotopowielacze półprzewodnikowe są niewrażliwe na zmienne pole magnetyczne, zatem praca w wysokich polach magnetycznych nie dyskwalifikuje ich użycia (np. w okolicach rezonansu magnetycznego).

Użycie super-szybkich i ultra niskoszumnych wzmacniaczy operacyjnych Texas Instruments znacząco polepszyło stosunek sygnału do szumu, pasmo przenoszenia i ustaliło sztywno punkt pracy. Zastosowanie autorskiego rozwiązania wzmacniacza zmiennoladunkowego z mikrofalowymi kondensatorami blokującymi spowodowało znaczne skrócenie czasu opadania impulsu spektrometrycznego. Zabieg ten spowodował spadek czasu martwego impulsu.

Wybierając kryształy do zastosowania mPALS brano pod uwagę energetyczną i czasową zdolność rozdzielczą. W urządzeniu użyto scyntylatorów Ce:Br₃, o wymiarach 10x10x10 mm, które posiadają energetyczną zdolność rozdzielczą $FWHM_{662\text{ keV}} \cong 4,5\%$ z uwagi na maksymalnie dokładne określenie progów dyskryminacji kanału pozytonowego (STOP) i kanału deekscytacyjnego 1274 keV (START). Biorąc pod uwagę wydajność scyntylatorów, zawiera się ona w granicach $9 \pm 2\%$. Ma to bezpośredni związek z wymiarami kryształu, jednak użycie niewielkich rozmiarów scyntylatora znacząco polepsza energetyczną zdolność rozdzielczą.

Głowice spektrometrów mPALS zostały sparowane z fabrycznymi digitizerami poprzez regulację wzmocnienia i dopasowanie impedancyjne wtórnika napięciowego głowicy i wejścia digitizera, co umożliwiło bezproblemową analizę impulsów spektrometrycznych.

Wykonano badania trzech próbek referencyjnych: krzemu, eicosane i IC3110 (Aerożel) z użyciem spektrometru mPALS i referencyjnego spektrometru PALS dla uzyskania porównania parametrów detekcyjnych w warunkach realnej pracy z próbkami o szerokim rozkładzie rozmiarów wolnych objętości oraz zróżnicowanej licznie składowych w widmie. Sprawdzić wiarygodność i dokładność pomiaru wykonanego spektrometru. Przedstawione wyniki wskazują, że detektor mPALS znajduje zastosowanie do badania próbek, przy czym należy zwrócić uwagę, że składowa p-Ps może w analizie zostać uśredniona wraz ze składową pochodzącą od swobodnej anihilacji e+.

Porównanie wyników uzyskanych w nanoskali z użyciem sond antimaterii oraz w mikroskali metodami diagnostyki histopatologicznej (HS i FHS) dowiodło, że spektroskopia czasu życia anihilacji pozytonów jest odpowiednią techniką do badań tkanek nowotworowych. Można to jednak osiągnąć tylko pod warunkiem dokładnego określenia miejsca anihilacji. Wykazano dodatkowo, że w przeciwieństwie do metod histopatologicznych, orto-Ps jest bardzo czułą sondą, pozwalającą na określenie przestrzennego rozmieszczenia nieprawidłowych komórek w tkankach człowieka.

Zależność parametrów PALS wyznaczonych między tkankami H i T na podstawie wyników uzyskanych dla tkanki mięśniowej i mięśniaka macicy, może być prawdziwa nie tylko dla tych tkanek, ale również pochodzących z innych narządów.

Przyjęcie modelu anihilacji Ps w nanopęcherzykach i nanobjętościach znajduje uzasadnienie w budowie materii biologicznej i istotnie poprawia rozróżnialność zdrowych i nowotworowych próbek wątroby. Dla badanych próbek możliwe było określenie poziomu referencyjnego czasu życia o-Ps w nanopęcherzykach zdrowych tkanek wątroby. Dodatkowo wykazano, że technika PALS różnicuje pacjentów poddawanych różnym chemioterapiom.

Wykazanie korelacji zmian zachodzących w strukturze materii biologicznej w skali nanometrów z odpowiedzią sondy Ps wpłynie na postrzeganie mechanizmów prowadzących do powstawania zmian nowotworowych oraz w istotny sposób przyczyni się do poprawy stanu wiedzy na temat interakcji e^+ i Ps z tkankami ludzkimi. Należy jednak mieć na uwadze, że niejednorodność tkanek uzyskanych od pacjenta podczas operacji może wykluczać ten rodzaj próbek, jako nadających się do pomiarów prowadzących do dokładnego wyjaśnienia kwestii kancerogenezy, ze względu na nakładanie się wielu złożonych procesów.

14. Literatura

- [1] O. E. Mogensen Positron Annihilation in Chemistry, Springer-Verlag 1 **1995**.
- [2] Dirac, P. A. M. The quantum theory of the electron. Proceedings of the Royal Society A. 117 (778): 610–624 **1928**.
- [3] Dirac, P. A. M. A theory of electrons and protons. Proceedings of the Royal Society A. 126 (801): 360 **1930**
- [4] Dirac, P. A. M. A theory of electrons and protons. Proceedings of the Royal Society A. 126 (801): 362 **1930**
- [5] www.biblioatom.ru dostęp 1.09.2022
- [6] Anderson C. D. The Positive Electron. Physical Review, 43 (1933) 491-494 **1933**
- [7] P.M.S. Blackett, G. P. S. Occhialini, Proc. Roy. Soc. A139, 699 **1933**
- [8] J. Chadwick, P.M.S. Blackett, G. P. S. Occhialini, New Evidence for the Positive Electron. Nature 131 (473) **1933**.
- [9] Dirac, P. A. M. 1930 Proc Cambr. Phil. Soc. 26, 361 **1930**.
- [10] O. E. Mogensen Positron Annihilation in Chemistry, Springer-Verlag 3 **1995**.
- [11] DAN SSSR 58 (1320) **1947**.
- [12] T. Goworek, Proceedings of the 33rd Polish Seminar on Positronium Annihilation, Opole, 191 **2000**.
- [13] A. Czarnecki, S. G. Karshenboim, 14th International Workshop on High Energy Physics and Quantum Field Theory, Moskwa **1999**.
- [14] O. E. Mogensen Positron Annihilation in Chemistry, Springer-Verlag 2 **1995**.
- [15] Y.C. Jean, P.E. Mallon, D.M. Schrader Positron & Positronium chemistry World Scientific 123 **2003**.
- [16] O. E. Mogensen, J. Chem. Phys. 60, 998, **1974**.
- [17] W. M. Byakov, V. I. Goldanskii, V. P. Shantarovich, Dokl DAN SSSR 219, 633, **1974**.
- [18] W. F. Schmidt, A. O. Allen, J. Chem. Phys. 52, 2345 **1970**.
- [19] . G. Robinson and G. R. Freeman, Can. J. Chem. 51, 641 **1973**.
- [20] TAO S J. J Phys chem, 56:5499—510, **1972**.
- [21] S. J. Tao, J. Chem. Phys. 56, 5499, **1971**.
- [22] H. Nakanishi, S. J. Wang, Y. C. Jean, Positron Annihilation Studies of Fluids, Ed. S. C. Sharma, World Sci., Singapore str. 292 **1982**.

- [23] W. Brandt, S. Berko, W. W. Walker, Phys. Rev. 120, 1289 **1960**.
- [24] L. O. Roellig, Positron Annihilation, Eds.: A. T. Stewart, L. O. Roellig, Academic Press, New York, 127 **1967**.
- [25] A. P. Buczychin, V. I. Goldanskii, A. O. Tatur, V. P. Shantarovich, ZETF 60, 1136 **1971**.
- [26] A. P. Buczychin, V. I. Goldanskii, V. P. Shantarovich, Pisma v ZETF 13, 624 **1971**.
- [27] R. A. Ferrel, Phys. Rev. 108, 167 **1957**.
- [28] J. A. Northby, T. M. Sanders, Phys. Rev. Lett. 18, 1184 **1967**.
- [29] S. V. Stepanov, V. M. Byakov, B. N. Ganguly, D. Gangopadhyay, T. Mukherjee, B. Dutta-Roy, Phys. B, 322, 68 **2002**.
- [30] B. Zgardzińska, T. Goworek, et al. Search for premelting at the end of positron track in ice, Physics Letters A 378, **2007**.
- [31] S. N. Ahmed, Physics & Engineering of Radiation Detection, 320-322 **2007**.
- [32] A. Wieczorek, Development of novel plastic scintillators based on polyvinyltoluene for the hybrid J-PET/MR tomograph, UJ Kraków, **2017**.
- [33] J. Wawryszczuk, Skrypt do pracowni Jądrowej II, UMCS, **2006**.
- [34] Photomultiplier Tubes Basics and Applications, Hamamatsu, 48 **2007**.
- [35] www.scionix.nl dostęp 25.07.2021.
- [36] R. S. Vallery, P. W. Zitzewitz, Phys. Rev. Lett. 90, 2030402 **2003**.
- [37] www.gammaray.inl.gov dostęp 15.07.2022.
- [38] www.adlinktech.com dostęp 15.07.2022.
- [39] Elżbieta Sarnowska, Marcin Leszczyński, Ewelina Macech-Klicka, Małgorzata Stachowiak, Janusz A. Siedlecki, NOWOTWORY J Oncol; 66, 2: 151–159, **2016**.
- [40] Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation, Science, 324, 1029–1033, **2009**
- [41] Carmeliet P, Dor Y, Herbert JM i wsp. Role of HIF-1 α in hypoxia-mediated apoptosis, cell proliferation and tumour angiogenesis. Nature; 394: 485–490, **1998**
- [42] Bertout JA, Patel SA, Simon MC. The impact of O₂ availability on human cancer. Nat Rev Cancer, 8: 967–975, **2008**.
- [43] Semenza GL. HIF-1: upstream and downstream of cancer metabolism. Curr Opin Genet Dev 2010; 20: 51–56, **2010**.
- [44] R.Hooke, Micrographia, London, **1665**

- [45] M. Schleiden, Contributions to Phytogenesis, Jena, **1838**
- [46] D. R. Gustafson, Positronium formation in muscle, Biophysical Journal, 10(4), 316-322, **1970**.
- [47] Y.C. Jean, Y. Li, et al. Applications of slow positrons to cancer research: Search for selectivity of positron annihilation to skin cancer, Appl Surf Sci. 252(9), 3166-3171, **2006**.
- [48] G. Liu, H. Chen, L. Chakka, J.E. Gadzia, Y.C. Jean, Applications of positron annihilation to dermatology and skin cancer, Phys. Stat. Sol. C, 4(10), 3912-3915, **2007**.
- [49] Y.C. Jean, H. Chen, G. Liu, J.E. Gadzia, Life science research using positron annihilation spectroscopy: UV-irradiated mouse skin, Rad Phys Chem. 76(2), 70-75, **2007**.
- [50] R. Pietrzak, S. Borbulak, R. Szatanik, Influence of neoplastic therapy on the investigated blood using positron annihilation lifetime Spectroscopy, Nukleonika, 58, 199-202, **2013**.
- [51] E. Axpe, T. Lopez-Euba, et al., Detection of Atomic Scale Changes in the Free Volume Void Size of Three-Dimensional Colorectal Cancer Cell Culture Using Positron Annihilation Lifetime Spectroscopy, PLoS One, 9(1), **2014**.
- [52] S.V. Stepanov, L.Y. Dubov, et al., Carcinogenicity Screening of Chemicals Using Positron Annihilation Spectroscopy, KnE Energy & Physics, 476-485, **2018**.
- [53] P.S. Stepanov, F.A. Selim, et al., Interaction of positronium with dissolved oxygen in liquids, Phys Chem Chem Phys, 22(9), 5123-5131, **2020**.
- [54] S.V. Stepanov, V.M. Byakov, P.S. Stepanov, Positronium in Biosystems and Medicine: A New Approach to Tumor Diagnostics Based on Correlation between Oxygenation of Tissues and Lifetime of the Positronium Atom, Phys. Wave Phenomena, 29(2), 174–1793, **2020**.
- [55] G. Liu, H. Chen, L. Chakka et al. Further search for selectivity of positron annihilation in the skin and cancerous systems, Appl. Surf. Sci 255, 115
- [56] M. N. Chandrashekhara, C. Ranganathaiah, Chemical and photochemical degradation of human hair: A free-volume microprobe study, J. Photochem. Photobiol. B: Biol. 101, 286.
- [57] E. Kubicz, B. Jasińska, B. Zgardzińska, et al. Studies of unicellular microorganisms *Saccharomyces cerevisiae* by means of positron annihilation lifetime spectroscopy, Nukleonika 60, 749.
- [58] B. Jasińska, B. Zgardzińska, A. Phys. Pol. Ser. B 48, 10, **2017**.
- [59] B. Jasińska, B. Zgardzińska, A. Phys. Pol. Ser. A 132, 5, **2017**.
- [60] B. Zgardzińska. G. Chołubek, B. Jarosz, Scientific Reports, 10, 1, **2020**.
- [61] Specyfikacja YSHIELD® MCF5, www.yshield.com, dostęp 1.09.**2021**.
- [62] J-SERIES SIPM ARRAY: Silicon Photomultiplier Arrays, J-Series (SiPM), OnSemi, **2021**.

- [63] K. Wysogład, J. Wawryszczuk, A. Phys. Pol. 51, 1, **2020**.
- [64] K. Wysogład, Zaprojektowanie i wykonanie prostego spektrometru promieniowania gamma, UMCS, **2016**.
- [65] J. Kansy, Nucl. Instr. & Meth. A 374, 235, **1996**.
- [66] D. M. Schrader and Y. C. Jean, Positron and Positronium Chemistry, ed. D. M. Schrader and Y. C. Jean, Elsevier, **1988**.
- [67] Qi, J.; Fong, Y.; Saltz, L.; D'Angelica, M.I.; Kemeny, N.E.; Gonen, M.; Shia, J.; Shukla-Dave, A.; Jarnagin, W.M.; Do, R.K.G.; Schwartz, L.H.; Koutcher, J.A.; Zakian, K.L.; Serial measurement of hepatic lipids during chemotherapy in patients with colorectal cancer: a H-1 MRS study. NMR Biomed. 26(2), 204–212, **2013**.
- [68] White, M.A.; Fong, Y.; Singh, G.; Chemotherapy-associated hepatotoxicities. Surg. Clin. N. Am., 96, 207–217, **2016**.

15. Spis tabel

Tab. 1	Przykładowe parametry wybranych scyntylatorów.
Tab. 2	Parametry wierzchołków widma ^{22}Na zabranych w różnych odległościach od scyntylatora.
Tab. 3	Parametry energetyczne i rozdzielczościowe wierzchołków
Tab. 4	Dane pomiarowe dla oceny wydajności absolutnej.
Tab. 5	Wyniki porównawcze próbki krzemu.
Tab. 6	Wyniki porównawcze próbki Eicosane
Tab. 6.1	Wyniki porównawcze próbki Eicosane – rozkład na 3 składowe.
Tab. 7	Wyniki porównawcze próbki IC3110 – rozkład na 3 składowe.
Tab. 7.1	Wyniki porównawcze próbki IC3110 – rozkład na 4 składowe.
Tab. 8	Wyniki histopatologiczne badanych próbek.
Tab. 9	Informacje ogólne o pacjentach, diagnozie i podjętym leczeniu.
Tab. 10	Wyniki porównawcze próbki piersi z kurczaka.
Tab. 11	Wyniki porównawcze próbki wątroby.

16. Spis rycin

- Rys. 1 Paul A. M. Dirac
- Rys. 2 Obserwacja pozytonu w komorze Wilsona umieszczonej w polu magnetycznym = $2,1 \text{ mT/m}^2$.
- Rys. 3 Diagramy Feynmana dla oddziaływania e^+e^- . Kolejno: (a) anihilacja jednokwantowa z ciałem przejmującym pęd, (b) anihilacja dwukwantowa, (c) anihilacja trójkwantowa.
- Rys. 4 Poziomy energetyczne pozytu w notacji spektroskopowej.
- Rys. 5 Studnia potencjału z funkcją falową oraz poziomem energetycznym cząstki (niebieska linia).
- Rys. 6 Nieskończona studnia potencjału zaproponowana przez Tao.
- Rys. 7 Procesy reakcji pozytonu z ośrodkiem.
- Rys. 8 Schemat Jabłońskiego
- Rys. 9 Kształt impulsów prądowych na anodzie testowego fotopowielacza elektronowego. sprzężonego ze scyntylatorami: NATON 136, NE 218, Antracenenem i NaI(Tl).
- Rys. 10 Schemat detektora planarnego HPGe domieszkowanego P+.
- Rys. 11 Schemat detektora koaksjalnego HPGe domieszkowanego N+.
- Rys. 12 Przykładowe rodzaje scyntylatorów o różnej geometrii o rozmiarze.
- Rys. 13 Schemat fotopowielacza elektronowego z dzielnikiem napięcia.
- Rys. 14. Zintegrowane detektory scyntylacyjne firmy Scionix.
- Rys. 15. Schemat struktury SiPM – widoczna matryca SPAD z opornikami balansującymi.
- Rys. 16 Impulsy anodowe.
- Rys. 17 Impulsy szybkie.
- Rys. 18 Schemat rozpadu izotopu ^{22}Na .
- Rys. 19 Schemat wykonania źródła zamkniętego ^{22}Na .
- Rys. 20 Moc dawki w funkcji odległości licznika od źródła. Pomiar wykonywany licznikiem scyntylacyjnym HANGETSU.
- Rys. 21 Od prawej: dwie części oprawki źródła i zamknięte źródło promieniotwórcze ^{22}Na .
- Rys. 22 Komora pomiarowa do próbek biologicznych z oraz bez umieszczonego źródła w przesłonie.

- Rys. 23 Komora pomiarowa z próbką tkanki oraz źródłem umieszczonym w przesłonie ustawiona między detektorami.
- Rys. 24 Schemat blokowy pomiaru opóźnienia w spektrometrze koincydencji opóźnionych.
- Rys. 25 Schemat blokowy spektrometru opóźnionych koincydencji typu „fast-slow”.
- Rys. 26 Przykładowe widmo PALS uzyskane przy pomocy spektrometru PALS-SLOW.
- Rys. 27 Schemat blokowy spektrometru czasowego opóźnionych koincydencji typu „FAST-FAST”
- Rys. 28 Digitizer firmy ADLINK. Parametry: 80Msps, 16bit.
- Rys. 29 Uproszczony schemat spektrometru cyfrowego.
- Rys. 30 Schemat ideowy i wizualizacja obwodu drukowanego szybkiego przedwzmacniacza.
- Rys. 31 Oscylogram szybkiego impulsu spektrometrycznego po przedwzmacniaczu.
- Rys. 32 Schematyczna reprezentacja metabolizmu komórki zdrowej (A), niedotlenionej (B) oraz nowotworowej (C).
- Rys. 33 Replikacja DNA.
- Rys. 34 Liczba zliczeń w funkcji kąta bryłowego (korelacje kątowe).
- Rys. 35 Badania nowotworów BCC, SCC i ich zdrowych odpowiedników.
- Rys. 36 Wyniki parametrów PALS badanych próbek krwi.
- Rys. 37 Parametr wolnej objętości w funkcji wzrostu komórek gruczolaka okrężnicy.
- Rys. 38 Natężenie o-PS w funkcji składu chemicznego związków organicznych.
- Rys. 39 Natężenie o-Ps w funkcji zawartości tlenu i argonu.
- Rys. 40 Wydajność detekcji fotoelektrycznej w funkcji długości fali.
- Rys. 41 Schemat ideowy obwodu A.
- Rys. 42 Oscylogram impulsu szybkiego bezpośrednio z SiPM.
- Rys. 43 Oscylogram impulsu po wzmacniaczu szybkim na płycie B
- Rys. 44 Schemat ideowy obwodu wzmacniacza szybkiego B
- Rys. 45 Impuls przed i po różniczkowaniu.
- Rys. 46 Różniczkowanie z PZC.
- Rys. 47 Impuls unipolarny po kolejnych stopniach całkujących.

- Rys. 48 Schemat ideowy obwodu wolnego C.
- Rys. 49 Oscylogram impulsu wolnego C.
- Rys. 50 Oscylogram impulsów wolnych z głowicy START (czerwony) i STOP (niebieski). Widoczna koincydencja.
- Rys. 51 Oscylogram impulsu koincydencyjnego START-STOP.
- Rys. 52 Schemat ideowy obwodu wolnych koincydencji D.
- Rys. 53 Oscylogram szumu napięcia wyjściowego z przetwornicy zasilającej SiPM
- Rys. 54 Schemat ideowy zasilacza SiPM E.
- Rys. 55 Schemat ideowy bloku logicznego F.
- Rys. 56 Schemat ideowy bloku sterującego G.
- Rys. 57 Zmiana położenia centroid fotowierchołków 511 keV i 1274 keV wraz ze wzrostem obciążenia.
- Rys. 58 Różnica energii kalibracyjnej i tablicowej w funkcji kanału.
- Rys. 59 Interfejs programu LT 9.2
- Rys. 60 Panel wyboru zakresu analizy.
- Rys. 61 Okno parametrów analizy.
- Rys. 62 Ustawienia składowej źródła.
- Rys. 63 Ustawienia czasowej zdolności rozdzielczej.
- Rys. 64 Widmo analizy LT 9.2 jako funkcja liczby zliczeń w funkcji czasu życia.
- Rys. 65 Zestaw pomiarowy mPALS.
- Rys. 66 Widok geometrii głowic podczas pomiaru Eicosane.
- Rys. 67 Parametry PALS dla badanych próbek wzorcowych. Czerwone kropki to pomiar referencyjny, niebieski to pomiar mPALS.
- Rys. 68 Zdjęcie ilustrujące umieszczanie próbki w komorze pomiarowej oraz zdjęcie organu, z którego dokonano pomiaru ze wskazaniem miejsca poboru próbki nowotworowej (T) i zdrowej (H).
- Rys. 69 Termos transportowy na próbki z widoczną wkładką zaprojektowaną do stabilnego przewożenia 4 komór pomiarowych.

- Rys. 70 Schematyczne przedstawienie zasięgu e^+ w próbce. W centralnej części znajduje się aktywność ^{22}Na (płaska żółta kropka), z której we wszystkich kierunkach emitowane są e^+ . Zaznaczono obszar penetracji pozytonów: 90% pozytonów zatrzymuje się w maksymalnej odległości 1,1 mm od źródła (obszar pomarańczowy), a 99,9% - w odległości 2,7 mm (obszar niebieski).
- Rys. 71 Zdjęcie unieruchomionej próbki mięśniaka macicy po wyjęciu z komory PALS oraz umieszczonej w formalinie.
- Rys. 72 Schematyczna prezentacja procesu przygotowania preparatów do FHS.
- Rys. 73 a) Szklane szkiełko z wycinkiem subpróbki wybarwionym H&E i środkiem szkiełka zaznaczonym czarnym markerem; b) surowiczy rak wysokiego stopnia (H&E, 200x); c) tkanka tłuszczowa (H&E, 200x); d) mięśniak gładkokomórkowy z włóknistymi pasmami tkanki łącznej (H&E, 200x); e) grubościenne naczynie tętnicze (H&E, 200x); f) mięśniak gładkokomórkowy z cienkościnnymi naczyniami żylnymi (H&E, 200x).
- Rys. 74 Średnie czasy życia i natężenia zmierzone techniką PALS wśród dwóch pacjentek skierowanych na histerektomię. [60]
- Rys. 75 Zdjęcia z wizualizacji 3D położenia zmian nowotworowych oraz zdjęcia wyciętych operacyjnie wątrób pacjentów ze wskazaniem lokalizacji poboru próbek.
- Rys. 76 Czasy życia i natężenia p-Ps (τ_1 , I1), wolnych e^+ (τ_2 , I2) i o-Ps (τ_0 -Ps, Io-Ps) w zdrowych (niebieskie) i nowotworowych (czerwone) tkankach wątroby od pacjentów z rozpoznaniem nowotworu złośliwego (odpowiednio A, B, C – kwadraty, kropki i romby) i łagodnego (D – trójkąty). Puste punkty pochodzą z drugiej próbki zdrowej (B-H2, C-H2) i drugiej próbki guza (D-T2).
- Rys. 77 Czasy życia swobodnych e^+ (τ_2), o-Ps (τ_0 -Ps) oraz dyspersja czasu życia o-Ps, δ przy założeniu analizy na 3-swobodne składowe z dyspersją czasu życia o-Ps. Symbole jak na rysunku 1.
- Rys. 78 Czasy życia i natężenia p-Ps (τ_1 , I1), swobodnych e^+ ($\tau_2=0,42$ ns, I2) i dwóch składowych o-Ps (τ_3 , I3), (τ_4 , I4) w tkance wątroby. Symbole jak na Rysunku 70.
- Rys. 79 Parametry PALS dla badanych próbek. Czerwone kropki to pomiar referencyjny, niebieski to pomiar mPALS

17. Wykaz osiągnięć

Współautorstwo i autorstwo w artykułach:

1. B. Jasińska, B. Zgardzińska, G. Chołubek, M. Pietrow, M. Gorgol, K. Wiktor, K. Wysogład, P. Białas, C. Curceanu, E. Czerwiński, K. Dulski, A. Gajos, B. Głowacz, B.C. Hiesmayr, B. Jodłowska-Jędrych, D. Kamińska, G. Korcyl, P. Kowalski, T. Kozik, N. Krawczyk, W. Krzemień, E. Kubicz, Muhsin Mohammed, M. Pawlik-Niedźwiecka, S. Niedźwiecki, M. Pałka, L. Raczyński, Z. Rudy, N.G. Shawarma S. Sharma, R. Shopa, M. Silarski, M. Skurzok, A. Wieczorek, H. Wiktor, W. Wiślicki, M. Zieliński, P. Moskal, *Human Tissues Investigation Using PALS Technique*. A. Phys. Pol. Ser. B 48, 10, **2017**
2. B. Jasińska, B. Zgardzińska, G. Chołubek, M. Pietrow, M. Gorgol, K. Wiktor, K. Wysogład, P. Białas, C. Curceanu, E. Czerwiński, K. Dulski, A. Gajos, B. Głowacz, B.C. Hiesmayr, B. Jodłowska-Jędrych, D. Kamińska, G. Korcyl, P. Kowalski, T. Kozik, N. Krawczyk, W. Krzemień, E. Kubicz, Muhsin Mohammed, M. Pawlik-Niedźwiecka, S. Niedźwiecki, M. Pałka, L. Raczyński, Z. Rudy, N.G. Shawarma S. Sharma, R. Shopa, M. Silarski, M. Skurzok, A. Wieczorek, H. Wiktor, W. Wiślicki, M. Zieliński, P. Moskal. *Human Tissue Investigations Using PALS Technique - Free Radicals Influence*, A. Phys. Pol. Ser. A 132, 5, **2017**
3. K. Wysogład, J. Wawryszczuk, B. Zgardzińska. *Design and Testing of a New Scintillation Probe for the PAL Spectrometry — Part I*, A. Phys. Pol. 51, 1 **2020**
4. B. Zgardzińska, G. Chołubek, B. Jarosz, K. Wysogład, M. Gorgol, M. Goździuk, M. Chołubek & B. Jasińska. *Studies on healthy and neoplastic tissues using positron annihilation lifetime spectroscopy and focused histopathological imaging*, Scientific Reports, 10, 1, **2020**
5. J. Bartos, B. Zgardzińska, Helena Švajdlenková, Barbara Charmas, Miroslava Lukešová, Konrad Wysogład and Magdalena Goździuk. *A Combined Atomic and Molecular Probe Characterization of Aromatic Hydrocarbons via PALS and ESR: Methylbenzene*, Materials, 15, 2, **2022**

Udział w konferencjach:

1. Czerwiec 2020, 4rd Jagiellonian Symposium on Fundamental and Applied Subatomic Physics, Poster: *Design and Testing of a New Scintillation Probe for the PAL Spectrometry – Part I.*
2. Czerwiec 2019, RAD 2019, Radioecology, Wystąpienie ustne, Temat: *Environmental studies of the radioisotope concentration in coal mine waste in Silesian and Lubelskie Province – Poland*
3. Czerwiec 2018, PPC 12, Poster: *Human tissue investigations using PALS technique – free radical influence.*
4. Czerwiec 2017, 1st Jagiellonian Symposium on Fundamental and Applied Subatomic Physics, Poster: *Human Tissues Investigation Using PALS Technique.*

