

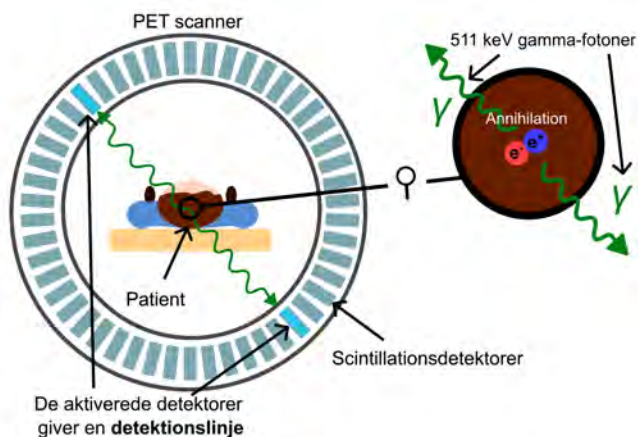
Kan nanopartikler detektere kræft?

Simon Peter Slot Jessen, Institut for Fysik og Astronomi, Aarhus Universitet

Den medicinske afbildningsmetode Positron Emissions Tomografi (PET) er i øjeblikket det bedste tilgængelige værktøj til at detektere og afbilde kræft. Der er dog alligevel potentiale for at forbedre metodens billedkvalitet ved at øge tidsopløsningen af de scintillationsdetektorer, der udgør en PET-scanner. Hvis målet om en *rekonstruktionsløs* PET-scanner skal realiseres, er man nødt til at anvende nye materialer såsom CdSe/CdS nanoplader, som gennem deres mikroskopiske struktur har unikke optiske egenskaber. Denne mikroskopiske struktur gør dog visse egenskaber svære at undersøge, specielt bestemmelsen af materialets *Light Yield*, hvilket denne artikel vil præsentere en mulig løsning på, nemlig *z-scan-metoden*.

Positron Emissions Tomografi

I dag rammes én ud af tre danskere af kræft, inden de fylder 75, og i takt med, at vi som befolkning bliver ældre, vil kræftbehandlingen spille en stadig større rolle for vores sundhed. Første skridt i enhver kræftbehandling er diagnosticering, og til dette er Positron Emissions Tomografi (PET) et afgørende redskab.

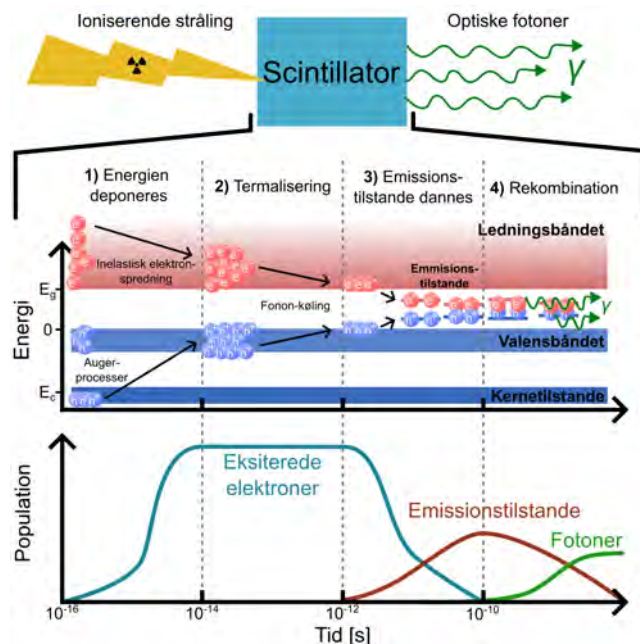


Figur 1. En skitse af de grundlæggende principper bag PET. Efter at sporingstoffet henfalder, bestemmes positionen ved at detektere de to resulterende gamma-fotoner med scintillationsdetektorer.

En PET-scanning starter med, at kroppen injiceres med et radioaktivt sporingstof i ufarlige, men målbar mængder, som indgår i kroppens biomekaniske processer. I tilfældet kræftdiagnosticering anvendes som regel sporingstoffet fluordeoxyglukose, hvori der indgår en β^+ -radioaktiv isotop af fluor, som optages af celler med høj metabolisme. Når en radioaktiv kerne β^+ -henfalder, dannes en positron, som næsten omgående vil rekombinere med sin antipartikel, en elektron fra det omkringliggende væv. Når en partikel og en antipartikel rekombinerer, omdannes begge partiklers hvileenergi for det meste til to fotoner, som i henhold til impulsbevarelse vil udsendes i modsatrettede retninger. De to fotoner har hver især en energi på ca. 511 keV, hvilket gør dem til ioniserende gamma-fotoner, der kan undslippe kroppen og detekteres af to detektorer på hver sin side i en detektorring (se figur 1). Ét enkelt henfald giver altså to aktiverede detektorer, som registreres og parres, hvilket giver en *detektionslinje*, langs hvilken

henfaldet må have fundet sted. Kombinerer man flere detekterede henfald, vil detektionslinjerne overlape der, hvor cellerne har højest metabolisme, hvilket netop er de steder i kroppen, der er udviklet kræftsvulster.

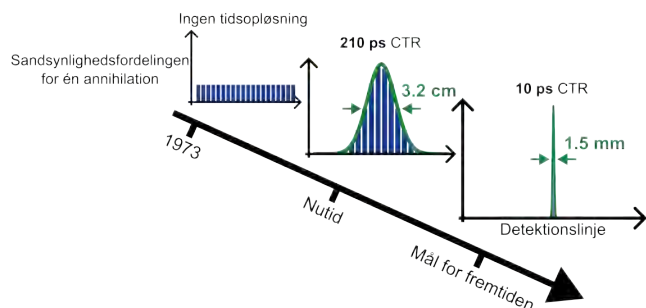
Billedkvaliteten fra PET-scanningsbilleder kan forbedres markant ved at benytte tidsfølsomme detektorer, kaldet *Time of Flight PET* (ToF-PET), der ikke blot kan sige på hvilken linje, men også hvor på denne linje et henfald er sket. Dette kræver detektorer, der er i stand til at bestemme tidsforskellen mellem ankomsten af de to gamma-fotoner meget præcist. Dette lyder i grunden simpelt, men for at forstå, hvad det indebærer, må man kigge nærmere på den fysiske proces, der tillader detektionen af gamma-fotonerne i en PET-scanner, nemlig *scintillation*.



Figur 2. En grafisk udlægning af de delprocesser, der ligger til grund for fænomenet scintillation. Øverst ses den makroskopiske proces, mens der på den midterste graf er skitseret energiniveauerne af de exciterede elektroner og deres efterladte huller valensbåndet, samt de relaxationsprocesser, der foregår i de forskellige stadier af scintillationsprocessen. Nederst er skitseret antallet af hhv. exciterede elektroner, emissionstilstande og udsendte fotoner i de fire delprocesser. Figuren er inspireret af figur 3.7 i [1].

Scintillation

En scintillator er et materiale, der udsender synligt lys, når det udsættes for ioniserende stråling. Processerne, der ligger til grund for scintillation, er komplicerede og varierer fra scintillator til scintillator, men kan generelt opsummeres i fire grundlæggende delprocesser [1], som er skitseret i Figur 2: 1) Den ioniserende strålings energi bliver afgivet til materialet ved, at materialets elektroner bliver exciteret fra deres grundtilstand, kaldet valensbåndet, til exciterede tilstande i det såkaldte ledningsbånd. 2) De exciterede elektroner vil afgive meget af deres energi til det omkringliggende krystalgitter gennem udsendelse af fononer, som opvarmer materialet og sender elektronerne ned i stadig lavere energitilstande. 3) Elektronerne (og hullerne) finder vej til de lavestliggende energitilstande, kaldet emissionstilstande. 4) Elektronerne og hullerne i emissionstilstandene rekombinerer og udsender en foton. Energien af denne foton vil, selvfølgelig bestemt af energitilstanden af emissionstilstanden, som regel ligge i det synlige spektrum, og dermed er ioniserende stråling omdannet til synligt lys.



Figur 3. En grafisk opsummering af den historiske udvikling af ToF-PET-metoden, hvor den resulterende rumlige opløsning ved en given CTR er angivet.

På trods af kompleksiteten af disse underliggende processer opsummeres egenskaberne for en scintillator som regel i blot to tal: *Light Yield* (LY) og *decay time* (τ_d). Disse tal beskriver hhv. hvor mange fotoner, scintillatoren udsender pr. deponeret energi, og hvor hurtigt disse fotoner bliver udsendt. En scintillators LY bestemmes som udgangspunkt af, hvor meget energi, der går tabt i proces 1), 2) og 3), mens τ_d bestemmes i proces 4) af rekombinationsraten af emissionstilstanden.

The 10ps ToF-PET challenge

I en PET-scanner kan præcisionen, hvormed tidsforskellen mellem de to gamma-fotoner er detekteret i de to scintillationsdetektorer, kaldet *Coincidence Time Resolution* (CTR), gives som

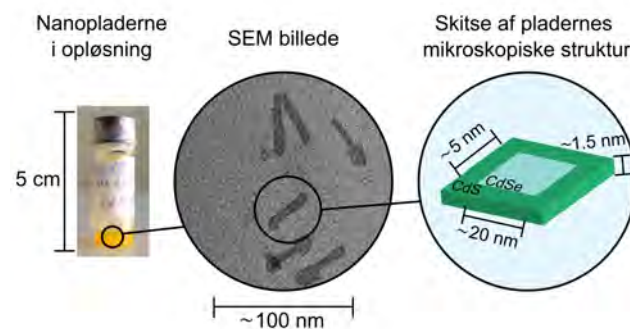
$$CTR = 2,18 \sqrt{\frac{\tau_r \tau_d}{Y}}, \quad (1)$$

hvor Y angiver antallet af udsendte fotoner (dvs. proportional med LY), og τ_r angiver signalets rise time, som typisk er meget kort og ikke en begrænsende faktor [2]. I øjeblikket har de bedste kommercielle ToF-PET-scannere en tidsopløsning omkring 210 ps, hvilket medfører en rumlig opløsning på 3,2 cm (se

figur 3). Et billede med denne opløsning er dog ikke godt nok til at kunne planlægge et kirurgisk indgreb ud fra, og man er derfor stadig nødt til at kombinere flere detektionslinjer for at opnå tilstrækkelig rumlig opløsning. Hvis man vil skabe en PET-scanner, hvor hvert eneste henfald repræsenterer et brugbart datapunkt, kaldet rekonstruktionsløs PET, er man nødt til at forbedre CTR til omkring 10 picosekunder (ps), hvilket ikke er muligt med de scintillatorer, der anvendes på nuværende tidspunkt. Da tidsopløsningen bestemmes af materialspecifikke egenskaber (se ligning (1)), er jagten gået ind på materialer med et højt LY og en kort τ_d .

Denne søgen efter nye materialer, der skal være med til at realisere en PET-scanner med en tidsopløsning på blot 10 ps går under navnet "The 10 ps ToF-PET challenge" [2]. Først og fremmest skal man søge efter materialer med hurtige emissionsprocesser (scintillationsdelproces 4), som gerne skulle have en τ_d under et nanosekund (ns). Dette er en stor udfordring, da der er få fysiske emissionsprocesser ved synlige bølgelængder, der foregår på disse tidskalaer. Det viser sig dog, at lysudsendelse fra rekombinationen af en bunden tilstand mellem en elektron og et hul efterladt i valensbåndet, kaldet en *exciton*, i en halvleder faktisk kan foregå på sub-ns-tidskalaer. Problemet er dog, at excitoner sjældent er særligt stabile i halvledere, så man er nødt til at fremstille materialer med mikroskopisk struktur, der øger excitonens bindingsenergi.

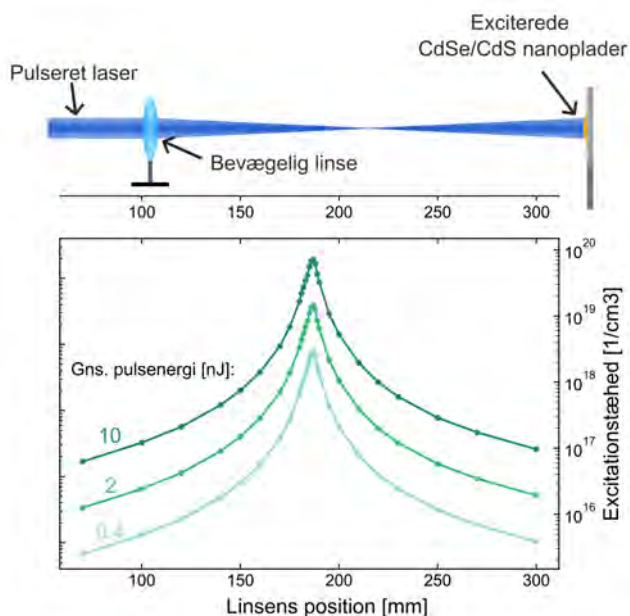
Et eksempel på et sådant materiale er CdSe/CdS-nanoplader, som er skitseret i figur 4. Nanopladernes mikroskopiske struktur øger excitonens bindingsenergi gennem fænomenet *quantum confinement*, og tillader sågar også dannelsen af biexcitoner, en bunden tilstand mellem to excitoner, ved stuetemperatur. Dette er en unik egenskab, hvilket gør dette materiale meget interessant at studere fra et videnskabeligt synspunkt.



Figur 4. Fra højre til venstre: CdSe/CdS nanopladerne i opløst tilstand. Billede af nanopladerne i opløsningen frembragt af et elektronmikroskop. En skitse af den tiltænkte geometri af nanopladerne.

At anvende materialer som CdSe/CdS-nanoplader løser måske problemet med at finde en hurtig emissionsproces, men det bringer en mængde yderlige udfordringer med sig; for hvordan bygger man en makroskopisk detektor ud af nanopartikler? En løsning, som er blevet afprøvet, er at skabe en komposit-detektor, der primært består af en konventionel scintillator, men som er tilført små lag af deponerede nanoplader. Med denne teknik

er det lykkedes at skabe en detektor med en CTR på omkring 80 ps [3], hvilket repræsenterer en forbedring, men det er stadig et stykke vej fra de 10 ps. Det er dog svært at sige præcis hvorfor; skyldes dette, at CdSe/CdS-nanopladerne simpelthen har et for lavt LY , eller skal svaret findes i en ikke-optimal detektorstruktur? Der er med andre ord brug for en metode, der kan bestemme CdSe/CdS-nanopladernes og potentielt set også andre nanomaterialers LY uafhængigt af en makroskopisk detektorstruktur.



Figur 5. Øverst ses en skitse af den eksperimentelle opstilling. Under denne ses inducerede excitationstætheder ved forskellige linsepositioner, som er udregnet ved at måle w_0 og indsætte den i ligning (2).

z-scan-metoden

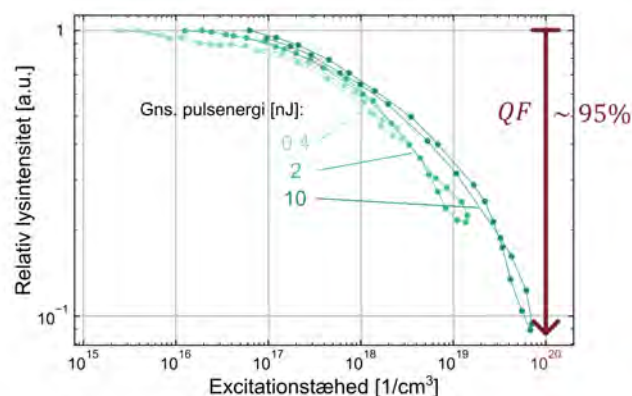
For næsten alle kendte scintillatorer afhænger materialets LY af energien af den indkomne partikel. En gamma-foton med en energi på 1000 keV vil altså ikke nødvendigvis inducere 10 gange så mange udsendte fotoner som en gamma-foton med en energi på 100 keV. Denne ikke-intuitive opførsel kaldes *Non-Linear Quenching* (NLQ) og kan forklares ved at kigge nærmere på de processer, der afgør materialets LY . Hvor meget energi, der går tabt i scintillationsdelproces 1), 2) og 3) afhænger nemlig af, hvor rumligt tæt de exciterede elektroner befinder sig. Exciteres materialet meget tæt, øges sandsynligheden for, at energien går tabt gennem processer som Auger-rekombination og Förster-dipolinteraktion [4]. Den inducerede excitationstæthed afhænger af den indkomne partikels energi, hvilket forklarer ændringen i LY .

En eksperimentel metode, som benyttes til at beskrive en scintillators NLQ, er *z-scan-metoden*, der anvender en pulseret laser og en bevægelig linse som skitseret øverst i figur 5. Excitationstætheden, som laserens inducerer, n_0 , kan udregnes som

$$n_0 = \alpha \frac{2E_p}{\pi h\nu w_0^2}, \quad (2)$$

hvor α er materialets absorptionskoefficient, E_p er energien af laserpulsens, og $h\nu$ er laserens fotonenergi. Laserpulsens rumlige udstrækning, w_0 , styres ved at bevæge linsen, hvilket enten fokuserer eller defokuserer laserens ind i materialet. Vælges pulsenergien og fokuseringstætheden korrekt, er det muligt at observere scintillators lysudsendelse ved alle relevante excitationstætheder, hvilket gør det muligt at identificere, hvilke(n) proces(ser), der bidrager til NLQ [4]. Man kan også anvende z-scan-metoden til at sige noget om en scintillators LY ved at undersøge, hvor meget den relative lysudsendelse falder, når excitationstætheden øges til 10^{20} elektroner/cm³, kaldet *Total Quenching Fraction* (QF). Netop denne excitationstæthed er valgt som benchmark, da simulationer viser, at det er den højest observerede ved deponering af en 511 keV gamma-foton i en scintillator.

Det er interessant at benytte z-scan-metoden til at studere CdSe/CdS-nanoplader, da den gør det muligt at sammenligne deres lysudsendelse med kendte scintillators uden at skulle anvende ioniserende stråling såsom gamma-fotoner, hvilket fordrer anvendelsen af en makroskopisk detektorstruktur. Man skifter så at sige én høj-energetisk gamma-foton ud med en fokuseret puls af mange lav-energetiske, optiske fotoner, der i sidste ende har samme effekt på materialet.



Figur 6. Den relative emissionsintensitet af CdSe/CdS-nanoplader ved forskellige inducerede excitationstætheder. Hvert datapunkt repræsenterer et gennemsnit af emissionsmålinger fra 5000 laserpulser.

De indledende resultater fra z-scan på CdSe/CdS-nanoplader er vist på figur 6. Her er den relative lysudsendelse plottet mod den inducerede excitationstæthed ved 3 forskellige laserpulsenergi. Ud fra de nuværende resultater kan det konkluderes, at CdSe/CdS-nanopladers NLQ minder en del om andre konventionelle scintillators. Den afgørende QF -parameter kan bestemmes til omkring 95%, hvilket er i samme størrelsesorden som kommercielt anvendte scintillators, hvilket lover rigtig godt for potentielle anvendelsesmuligheder. Der hersker dog en del tvivl om bestemmelsen af materialets absorptionskoefficient, hvilket gør bestemmelsen af excitationstætheden og dermed også QF usikker. En præcis bestemmelse af absorptionskoefficienten er altså næste skridt på vejen mod at besvare, om CdSe/CdS-nanoplader er materialet, der vil muliggøre rekonstruktionsløs ToF-PET.

Litteratur

- [1] M. Korzhik m.fl. (2020) "Physics of Fast Processes in Scintillators". Springer International Publishing, <https://doi.org/10.1007/978-3-030-21966-6>.
- [2] P. Lecoq m.fl. (2020) "Roadmap toward the 10 ps time-of-flight PET challenge", *Physics in Medicine & Biology*, bind **65**, side 21RM01, <https://dx.doi.org/10.1088/1361-6560/ab9500>
- [3] R.M. Turtos m.fl. (2019) "On the use of CdSe scintillating nanoplatelets as time taggers for high-energy gamma detection", *npj 2D Materials and Applications*, bind **3**, side 37, <https://doi.org/10.1038/s41699-019-0120-8>
- [4] J.Q. Grim m.fl. (2013) "Nonlinear quenching of densely excited states in wide-gap solids", *Physical Review B*, bind **87**, side 5117, <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.87.125117>



Simon Peter Slot Jessen er ph.d.-studerende i "Materials and Light"-gruppen på Institut for Fysik og Astronomi på Aarhus Universitet. Ph.d.-stillingen er en del af et større projekt, finansieret af Novo Nordisk Fonden, der undersøger hurtige luminescensprocesser i 2D-materialer og vejledes af Brian Julsgaard og Rosana Martinez Turtos.

Lise Meitners liv og forskning



Kvinder i Fysik og Niels Bohr Arkivet afholder et offentligt foredrag om Lise Meitners liv og forskning, tirsdag den 12. november 2024 kl. 17.30-19.00 i Lundbeckfond Auditorium, Københavns Biocenter, Ole Maaløes Vej 5, 2200 København N. Alle er velkomne.

Sammen med Otto Hahn, Fritz Strassmann og Otto Frisch opdagede Lise Meitner fissionsprocessen i 1938. Lise Meitner blev nomineret 30 gange til Nobelprisen i fysik og 19 gange til Nobelprisen i kemi, men modtog den aldrig. Hun fik således ikke del i kemiprisen i 1944, da den blev tildelt Otto Hahn for nuklear fission. Foredraget hodes af Anthea Coster, assisterende direktør og forsker ved MIT Haystack Observatory.