

Позитроний в биосистемах и медицине

3-я Всероссийская конференция "Физика водных растворов" 14-15 декабря 2020 г. <http://physwatsol.ru/>

С. В. Степанов¹, В. М. Бяков^{1,2}, П.С. Степанов³

1- НИЦ «Курчатовский Институт» - Институт теоретической и экспериментальной физики, 117218, Москва, Б. Черемушкинская, 25

2- Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, 125047 Москва Миусская пл., 9

3- Национальный ускорительный центр им. Томаса Джефферсона (JLab), 12000 Jefferson Ave, Newport News, VA 23606

stepanov@itep.ru

В последнее время позитронная эмиссионная томография (PET) всё шире используется для ранней диагностики раковых образований (на стадиях, когда морфологические изменения в тканях еще не наблюдаются). В стандартных PET-сканерах регистрируются события двухфотонной аннигиляции позитронов, а именно линии разлета аннигиляционных фотонов (LOR - lines of response; $E_\gamma=511$ keV). Позитроны (e^+) образуются в организме в результате β^+ распада введенного в кровь пациента радиофармпрепарата (radiotracer; RT). RT - это, как правило, фтордезоксиглюкоза, в которой часть атомов фтора замещена изотопом F-18. Ядра F-18 претерпевают β^+ распад ($T_{1/2}=110$ min, $E_{\max}=633$ keV) и тем самым являются эмиттерами позитронов. Их средняя начальная энергия равна $0.4 \cdot E_{\max} \sim 250$ кэВ.

В воде типичный пробег таких e^+ составляет 1 мм, а время их замедления (до тепловой энергии) оказывается 5-10 пс. Затем термализованный позитрон аннигилирует на одном из окружающих электронов среды (что, как правило сопровождается испусканием двух аннигиляционных фотонов с энергиями по 511 кэВ), либо образованием атома позитрония, Ps, связанного состояния e^+ и e^- . Последнее в живых тканях и в воде происходит примерно в 40% случаев. Ps формируется в результате комбинации теплового e^+ с одним из вторичных (трековых) электронов, которые образовались в результате ионизационного торможения быстрого e^+ .

Ортопозитроний и его аннигиляция

Для дальнейшего важно учитывать следующее. В зависимости от величины своего полного спина (ноль или $1 \cdot \hbar$, отвечающего соответственно пара- и ортопозитронию; p-Ps и o-Ps), позитроний аннигилирует либо на четное число фотонов (p-Ps как правило на два по 511 кэВ), либо на нечетное число – три фотона (что почти в тысячу раз более медленный процесс). Разумеется, суммарная энергия всех аннигиляционных фотонов всегда равна $2 \cdot 511$ кэВ.

Однако, в конденсированных средах существует механизм, который сокращает время жизни o-Ps в десятки раз. Это так называемый pick-off процесс: позитрон, входящий в состав o-Ps, может проаннигилировать не со «своим», а с «чужим» (молекулярным) электроном, спин которого антипараллелен спину e^+ . При этом уже возможна «быстрая» двухфотонная аннигиляция. Поэтому результативно получается, что только малая доля (0.5%) всех позитронов аннигилируют на 3 фотона, а большая часть o-Ps претерпевает 2γ -аннигиляцию.

Построение изображений в PET

«Изображение» в стандартном PET восстанавливается по линиям разлета аннигиляционных фотонов (LOR). Очевидно, подобная процедура восстановления искомого 3d-изображения оказывается плохо определенной и времязатратной, потому что конкретные места аннигиляций на LOR-линиях остаются неизвестными. Более того, такой способ визуализирует именно область повышенной концентрации радиофармпрепарата по сравнению с его средним значением в теле пациента (SUV – standardized uptake value). А в какой мере эта

область повышенной концентрации коррелирует с областью, где нарушен метаболизм клеток или с областью локализации раковой опухоли – это отдельный вопрос, требующий специального рассмотрения.

TB-PET и Ps imaging

В последние годы в Польше и в Калифорнии были разработаны новые аннигиляционные томографы (TB-PET = total body PET), позволяющие регистрировать аннигиляционные фотоны, вылетающие в достаточно большой телесный угол [1]. При этом определяются как пространственные координаты мест попадания аннигиляционных фотонов в скintилляторы, так соответствующие этим событиям моменты времени. Это позволяет восстанавливать координаты точки, в которой произошла аннигиляция, и определять соответствующий момент времени, когда произошла аннигиляция e^+ . Более того, если использовать в качестве e^+ эмиттеров изотопы, которые испускают гамма-кванты в момент рождения e^+ (напр., Sc-44), то тогда можно определять и время жизни e^+ (в т. ч. атомов Ps), а также вероятность образования Ps. Для регистрации более энергичного «стартового» γ -кванта (1.16 МэВ для Sc-44) была разработана специальная методика – Time-Over-Threshold (TOT) [2]. Методика определения этих величин (времени жизни Ps и вероятности его образования) в организме пациента называется Ps зондированием (Ps imaging) [3]. Обе эти величины зависят от того, в каких биологических жидкостях/средах происходит образование Ps, а также от присутствия поблизости биологически активных молекул, например, растворенного кислорода.

Отметим, что вероятность образования Ps в биологических тканях весьма велика (~40%). При этом, как уже говорилось, атом o-Ps, находясь в среде, практически не аннигилирует по трехфотонному каналу (доминирует pick-off процесс). На время жизни o-Ps влияют также присутствующие в треке e^+ радикальные продукты. Они могут “окислять” o-Ps, т.е. отнимать у него электрон, например: $Ps + OH \Rightarrow e^+ + OH^-$. Радикальные продукты могут также инициировать процесс орто-пара-конверсии: $p\text{-Ps} \Leftrightarrow o\text{-Ps}$, что тоже существенно сокращает время жизни Ps.

Соседство молекул растворенного кислорода, O_2 , с атомом Ps ведёт к точно таким же эффектам - время жизни o-Ps сокращается (молекула O_2 – сильный окислитель и «конвертор», т. к. обладает магнитным моментом).

С другой стороны, хорошо известно, что концентрация O_2 заметно ниже в злокачественных новообразованиях, чем в здоровых тканях. Тем самым Ps зондирование (по времени жизни o-Ps) позволяет получать важную дополнительную информацию о содержании O_2 в исследуемых тканях, их структуре и метаболизме, *in vivo* отличать здоровые ткани от злокачественных. К настоящему времени такая возможность уже подтверждена экспериментально [4, 5].

Взаимодействие Ps с O_2 в различных жидкостях. Эксперимент

В настоящей работе мы представляем измерения временных позитронных аннигиляционных (PAL) спектров в органических жидкостях (изооктане, циклогексане, изопропанол) и в воде, проведенные с целью определения корреляции между временем жизни Ps и локальной концентрацией растворенного кислорода [6]. Эти измерения позволяют определить также значения констант скоростей реакций окисления ($Ps + O_2 \Rightarrow e^+ + O_2^-$) и спиновой орто-пара конверсии ($p\text{-Ps} \Leftrightarrow o\text{-Ps}$) вследствие взаимодействия Ps с молекулами O_2 . Оба эти процесса заметно сокращают время жизни Ps в среде.

Для удаления растворенного O_2 из жидкой фазы мы отказались от применения стандартного freeze-thaw метода, чтобы избежать возможности повреждения e^+ источника при замораживании, размораживании и вакуумировании изучаемой жидкости. Кислород мы удаляли посредством барботирования жидкостей аргоном. Для более точного определения значений констант скорости реакций Ps с O_2 мы также проводили барботирование жидкостей воздухом и чистым кислородом. Газы дополнительно очищались посредством предварительной продувки через сухую щелочь KOH, а затем через носителя Metrohm 0.3 нм.

Газ подавался в герметичную виалу с исследуемой жидкостью с помощью медицинских игл, плотно вклеенных в крышку виалы. За одну секунду из иглы выдувалось от одного до трех пузырьков газа.

Источник позитронов представлял собой 10-ти мм титановую шайбу толщиной 0.2 мм, центральная часть которой с двух сторон была запаяна 10 мкм титановыми фольгами. Между ними находился порошок тетраоксида титана, содержащий изотоп Ti-44 активностью 7.5 МБк. В виале внутри жидкости источник позитронов фиксировался с помощью тонкого зажима из нержавеющей стали, который был плотно закреплен в крышке виалы.

Обсуждение результатов

На рис. 1 в качестве примера показана трансформация PAL спектров циклогексана при вариации содержания в нем кислорода. Видно, что время жизни o-Ps заметно сокращается при его барботировании кислородом (т.е. при введении максимального количества O₂ при комнатной T). Результирующая скорость λ_o аннигиляции o-Ps связана с концентрацией cO₂ кислорода следующим образом:

$$\lambda_o(cO_2) = \lambda_{po} + k_{Ps+O_2} cO_2 . \quad (1)$$

Здесь λ_{po} – скорость pick-off аннигиляции, а k_{Ps+O_2} – суммарная константа скорости реакций окисления и спиновой конверсии. Разлагая PAL спектры на три убывающие со временем экспоненты (с учетом временного разрешения спектрометра) мы определили значения $\lambda_{po}(cO_2)$, рис. 2. Далее, исходя из наклона этих прямых, нашли величины констант k_{Ps+O_2} (Табл. 1, рис. 3).

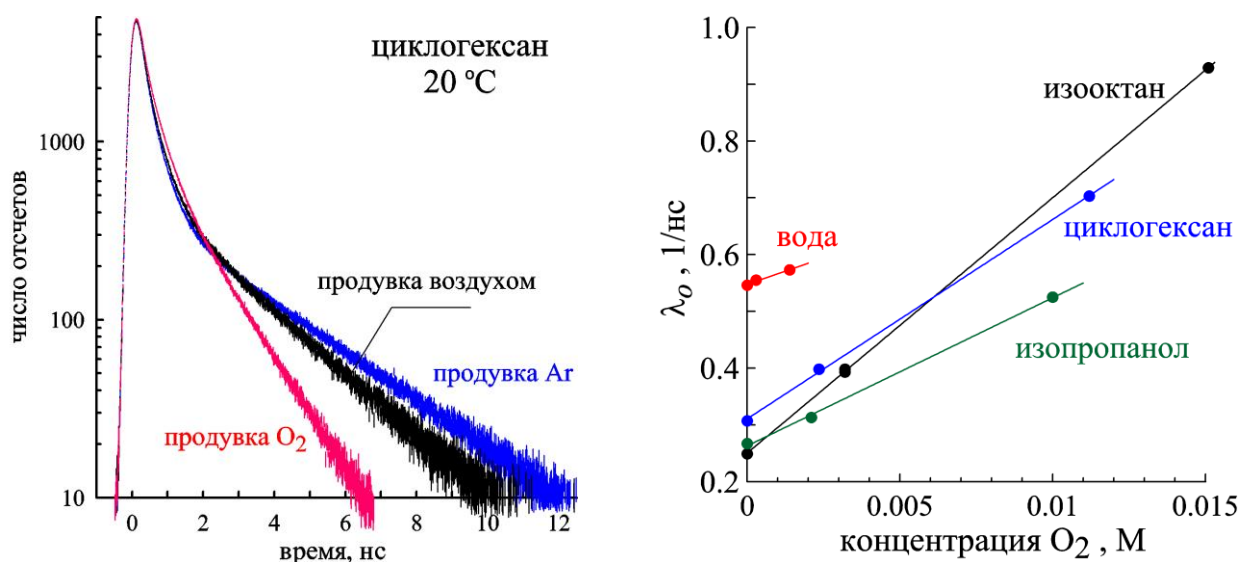


Рис. 1 Влияние присутствия растворенного O₂ на форму временных аннигиляционных спектров в циклогексане.

Рис. 2 Зависимости скоростей аннигиляции o-Ps от концентрации растворенного кислорода в разных жидкостях.

Основываясь только на концентрационной зависимости скорости аннигиляции $\lambda_o(cO_2)$ разделить константы скорости реакций окисления и конверсии невозможно, и соответственно невозможно сказать какой из этих процессов оказывается доминирующим. Для этого требуется более детальный анализ всей формы аннигиляционных спектров, а не только их длинновременного хвоста [6].

Таблица 1. Значения коэффициентов Оствальда $c_{O_2(L)}/c_{O_2(G)}$, а также концентрации O_2 в жидкостях после их продувки кислородом и воздухом при комнатной температуре (20°C) и давлении 1 атм. Значения величин k_{Ps+O_2} и λ_{po} получены с помощью фитирования данных, показанных на рис. 2 с помощью уравнения (1).

жидкость	$c_{O_2}^{(L)}/c_{O_2}^{(G)}$	$c_{O_2}^{(L)}$, М продувка O_2 $c_{O_2}^{(G)} = 0.0415$ М	$c_{O_2}^{(L)}$, М продувка воздухом $c_{O_2}^{(G)} = 0.0087$ М	k_{Ps+O_2} , $M^{-1}s^{-1}$	λ_{po} , 1/ns
изооктан	0.362 [10] 0.3725 [11]	0.0148 0.0154	$3.2 \cdot 10^{-3}$	$4.50(6) \cdot 10^{10}$	0.25(1)
циклогексан	0.27 [10, 12]	0.0112	$2.35 \cdot 10^{-3}$	$3.51(7) \cdot 10^{10}$	0.31(1)
изопропанол	0.2463 [11]	0.010	$2.1 \cdot 10^{-3}$	$2.61(6) \cdot 10^{10}$	0.26(1)
вода	0.0334 [10]	0.00139	$2.9 \cdot 10^{-4}$	$1.86(10) \cdot 10^{10}$	0.55(2)

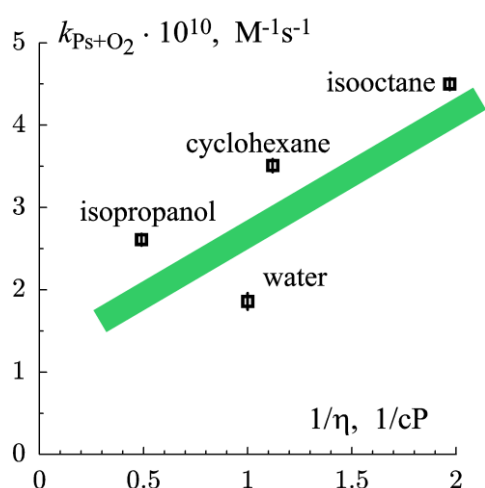


Рис. 3 Линейная зависимость констант скоростей реакции ортопозитрония с растворенным кислородом в разных жидкостях от обратной вязкости (Табл. 1).

Полученные результаты показывают, что в органических (и в биологических) средах влияние растворенного O_2 на поведение атома Ps велико, что связано с большой растворимостью молекулярного кислорода в этих жидкостях. В чистой воде кислородный эффект мал ввиду низкой его растворимости. По-видимому, отмеченная корреляция между временем

жизни Ps степенью оксигенации тканей в ближайшее время существенно повлияет на развитие PET. Работы в этом направлении ведутся в Японии [7], Польше и США. Можно полагать, что в недалеком будущем в PET-сканерах появится дополнительный способ определения локализации раковых новообразований, основанный на прецизионном, пространственно-разрешенном измерении времени жизни атомов позитрония.

- [1] P. Moskal, E. Stepień “Prospects and Clinical Perspectives of Total-Body PET Imaging Using Plastic Scintillators”, PET Clin., V.15, 439 (2020)
- [2] S. Niedzwiecki et al., “J-PET: A new technology for the whole-body pet imaging”. ACTA PHYSICA POLONICA B. V. 48(10), 1567 (2017)
- [3] P. Moskal, B. Jasińska, E.Ł. Stepień, et al. Positronium in medicine and biology. Nat Rev Phys 1, 527–529 (2019). <https://doi.org/10.1038/s42254-019-0078-7>
- [4] B. Jasińska et al., “Human Tissues Investigation Using PALS Technique”, Acta Phys. Polon. B, vol 48, pp. 1737 (2017)
- [5] Z. Bura et al., “Studies of the Ortho-positronium Lifetime for Cancer Diagnostics”, Acta Phys. Polon. B, V. 51, 377 (2020)
- [6] P. S. Stepanov et al., “Interaction of positronium with dissolved oxygen in liquids”, Physical Chemistry Chemical Physics, 22, 5123-5131 (2020) <https://doi.org/10.1039/C9CP06105C> .
- [7] K. Shibuya et al. “Oxygen sensing ability of positronium atom for tumor hypoxia imaging”. Commun Phys 3, 173 (2020). <https://doi.org/10.1038/s42005-020-00440-z>