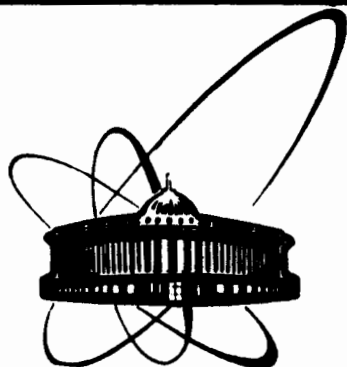


89-552



С
Ф

**ОБЪЕДИНЕННЫЙ
ИНСТИТУТ
ЯДЕРНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ
ДУБНА**

3276

18-89-552

Ю. В. Заневский, С. Е. Васильев, А. Б. Иванов,
С. А. Мовчан, Т. Нэтушил, В. Д. Пешехонов,
Л. П. Смыков, Г. А. Черемухина, С. П. Черненко

**РАЗРАБОТКА И ПРИМЕНЕНИЕ
В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ
ПОЗИЦИОННО-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ДЕТЕКТОРОВ,
СОЗДАНЫХ В ОИЯИ**

Направлено в журнал "Physica Medica"

1989

1. ВВЕДЕНИЕ

Среди различных типов позиционно-чувствительных детекторов излучений в физике высоких энергий широкое распространение получили многопроволочные пропорциональные камеры /МПК/.

Эти детекторы обладают высоким временным и пространственным разрешением, хорошей загрузочной способностью. Возможность получения двухкоординатной информации о детектируемой частице позволяет использовать такие детекторы для регистрации нейтрального излучения - рентгеновских квантов и медленных нейтронов. Поэтому во многих исследовательских центрах ведутся работы, направленные на создание детекторов изображений для биологии, медицины, кристаллографии и т.п.

2. МНОГОВОЛОЧНЫЕ ПРОПОРЦИОНАЛЬНЫЕ КАМЕРЫ

Конструктивно детектор состоит из трех проволочных электродов /рис.1//1/. Внутренний электрод /анод/ выполнен из проволок диаметром 20 мкм, наружные электроды /катоды/ - из прово-

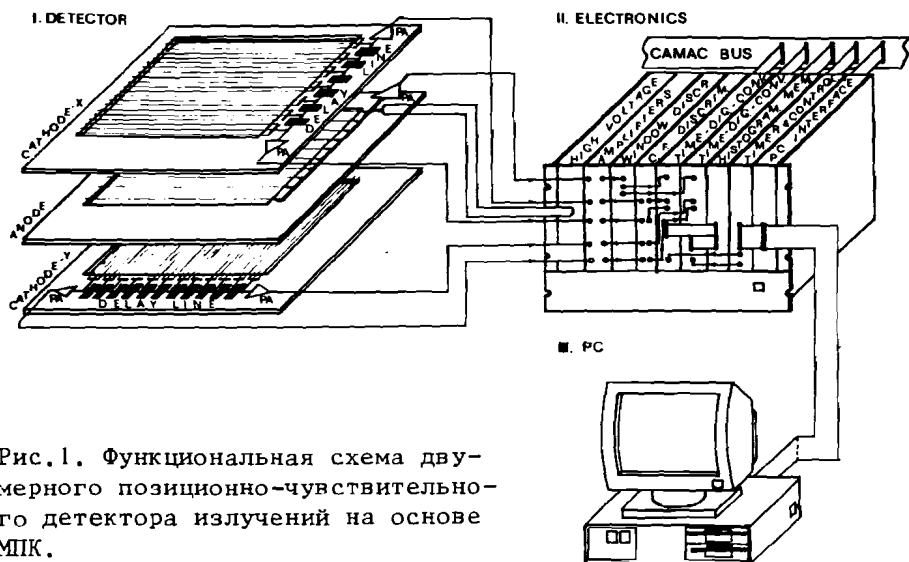


Рис.1. Функциональная схема двумерного позиционно-чувствительного детектора излучений на основе МПК.

лок диаметром $50 \div 100$ мкм. Шаг намотки анодных и катодных проволочек составляет 1-2 мм, расстояние между анодной и катодными плоскостями - 4-6 мм. Объем камеры изолируется с помощью, например, майларовой пленки, и заполняется газовой смесью на основе аргона или ксенона с многоатомными добавками. Высокое напряжение прикладывается к анодной плоскости, информация считывается с взаимно-перпендикулярных катодных плоскостей.

Электроны, образованные в газе после прохождения частицы через камеру, дрейфуют к анодной плоскости, и в непосредственной близости от проволочек происходит лавинное размножение электронов. Положительные ионы, "отходящие" от анода к катодным плоскостям, наводят положительный сигнал на катоды и отрицательный - на анод.

Считывание информации с МПК определяется условиями конкретной задачи: интенсивностью излучения, скоростью набора информации, необходимостью предварительной обработки и фильтрации событий. Безусловно, большую роль играет общая стоимость регистрирующей аппаратуры.

Наиболее популярным методом считывания является съем информации с помощью электромагнитных линий задержки, которые подсоединяются к катодным плоскостям камеры. В этом случае координата прошедшей через детектор частицы определяется временем задержки между моментами появления сигналов на обоих концах линии. При этом используется не более пяти регистрирующих трактов с двумерной МПК. Пространственное разрешение достигает $\sim 0,1\%$ от длины детектора, быстродействие $\sim 10^6$ соб/с. Кроме того, обеспечивается высокая однородность эффективности по площади камеры и хорошая линейность.

Сигналы с линий задержки усиливаются и поступают на времяцифровые преобразователи, определяющие адрес события. Буферная инкрементная память используется для записи одного "кадра" изображения, которое затем передается в ЭВМ.

Для регистрации и обработки информации нами разработаны электронные блоки, включающие усилители сигналов, дискриминаторы временной привязки, времяцифровые конверторы, буферную память, контроллеры крейта КАМАК, блоки отбора и др. Применяемая электроника считывания обеспечивает точность регистрации координаты до 0,1 мм. Кодированная электроника отличается малым мертвым временем / ~ 50 нс/ и высокой однородностью ширины канала дискретизации /0,5%/ при эффективной величине его $\sim 0,5$ нс. Применение блоков цифрового отбора /по сумме временных интервалов/ дает возможность производить качественный набор данных при загрузках $n_0 \approx 0,5 T_{дз}^{-1}$. Один кадр изображения накапливается в инкрементлируемой буферной памяти в виде картины 500×500 точек с временем записи < 1 мкс, глубина ячейки - 2^{16} .

Перед записью в буфер статистический поток оцифрованных данных регуляризуется. Накопленное изображение передается в ОЗУ ЭВМ по каналу прямого доступа с быстродействием ~ 1 мкс/слово, обрабатывается и выводится на цветной ТВ-монитор.

3. КООРДИНАТНЫЕ ДЕТЕКТОРЫ ДЛЯ РЕНТГЕНОСТРУКТУРНОГО АНАЛИЗА

Рентгеновское излучение в диапазоне энергий от 5 до 20 кэВ широко используется для структурных исследований. Дифракционная картина, являющаяся следствием рассеяния рентгеновских лучей на электронных оболочках атомов в упорядоченных структурах, позволяет получить распределение электронной плотности. Эта методика широко используется для излучения биологических объектов от атомарных структур молекул белков до молекулярной организации в мышечных волокнах.

Параллельное измерение интенсивностей одновременно возникающих дифрагированных лучей в случае монокристаллов с большими периодами решетки позволяет почти на 2 порядка ускорить проведение экспериментов по сравнению с одноканальными дифрактометрами. Это дает возможность исследовать с высоким разрешением атомную структуру белков с большим молекулярным весом, нестабильные белковые комплексы, уменьшить число необходимых для исследований образцов, их величину, исследовать кристаллы при меньшей степени радиационного повреждения.

В рентгеновских дифрактометрах применяют МПК плоские и сферические. Преимущество дифрактометра с плоской МПК - гибкость, то есть возможность изменения величины углового разрешения путем изменения расстояния от образца до детектора. Недостаток - наличие параллакса. МПК со сферическим входным окном свободны от этого недостатка.

Лабораторией высоких энергий ОИЯИ совместно с Институтом кристаллографии АН СССР создано несколько типов рентгеновских дифрактометров на основе плоских МПК с быстрыми линиями задержки, при помощи которых за несколько лет эксплуатации получены полные наборы интенсивностей для ~ 100 образцов монокристаллов белков^{/2-4/}.

Основные параметры детекторов:

чувствительные размеры	- $35 \times 35 \times 1$ см ³
число разрешаемых элементов	- 256×256
эффективность регистрации излучения CuK_α	- 70%
быстродействие /при просчетах $\sim 30\%$	- $3 \cdot 10^5$ соб/с



Рис.2. Общий вид рентгеновского координатного дифрактометра с плоской МПК.

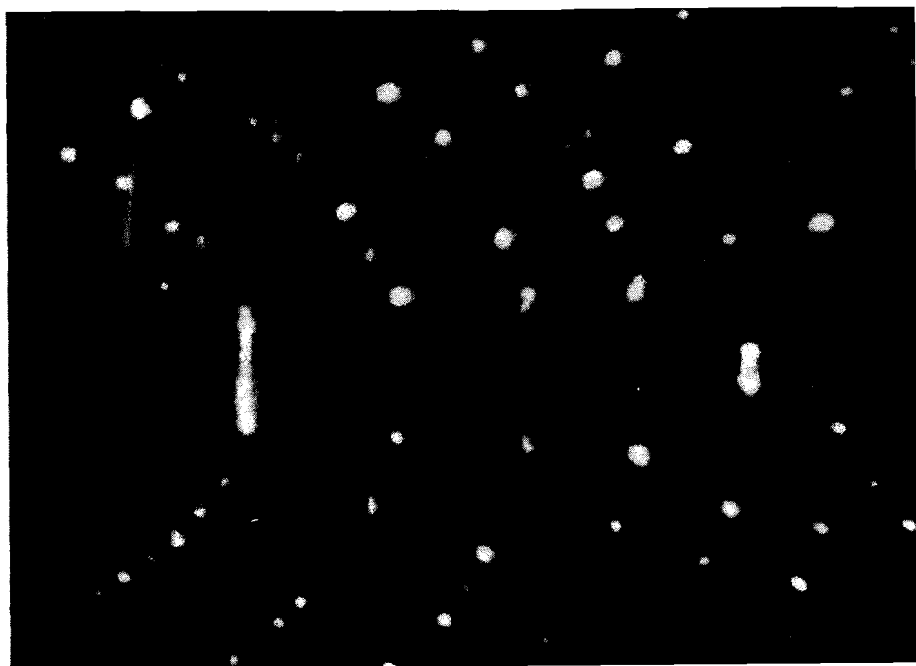


Рис.3. Дифракционная картина, полученная при облучении белка леггемоглобина на дифрактометре КАРД-3.

На рис.2. показан общий вид одного из созданных нами дифрактометров. Дифракционная картина, полученная при исследованиях структуры белка леггемоглобина на дифрактометре КАРД-3, приведена на рис.3.

На основе экспериментальных данных, полученных в координатных дифрактометрах КАРД-3 и КАРД-4, в Институте кристаллографии АН СССР определены пространственные структуры белка Т-каталазы с молекулярным весом 210000, термостабильного белка термитазы и др.; получены данные о пространственной структуре СМ_т V вируса /молекулярный вес 7800000, $a = 480 \text{ \AA}$./

Один из созданных нами детекторов предназначен для исследований порошковых структур, жидких кристаллов и т.д. На рис.4 представлена дифракционная картина образца порошковой структуры.

Для изучения структуры больших макромолекул белков, нуклеиновых кислот и вирусов с помощью синхротронного излучения раз-

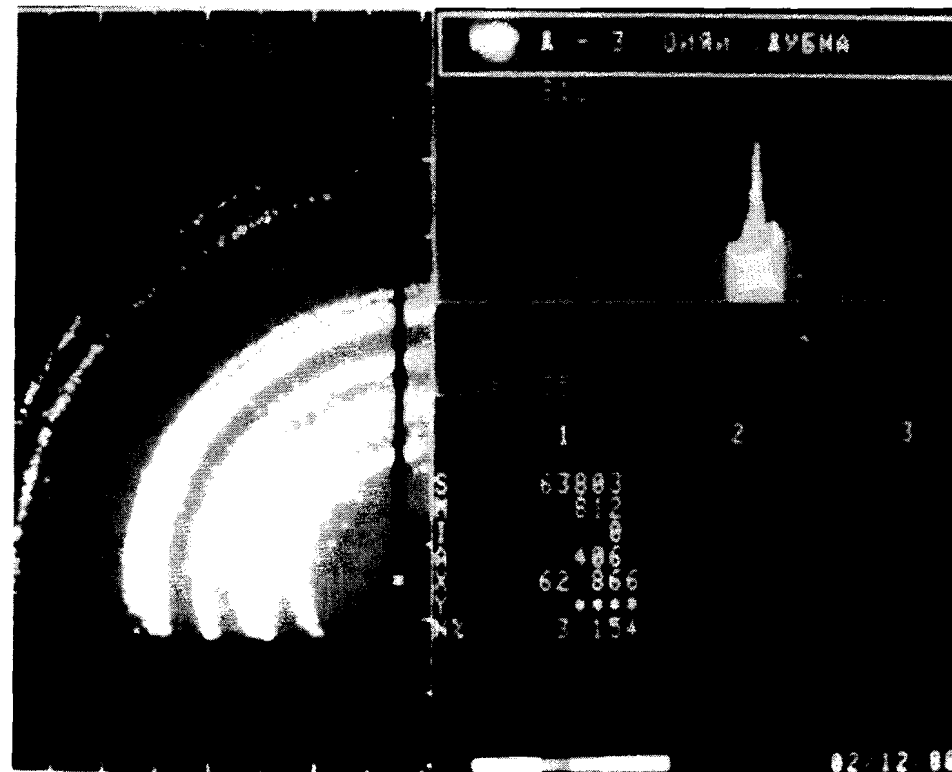


Рис.4. Дифракционная картина, полученная при облучении порошковой структуры при помощи координатного рентгеновского дифрактометра.

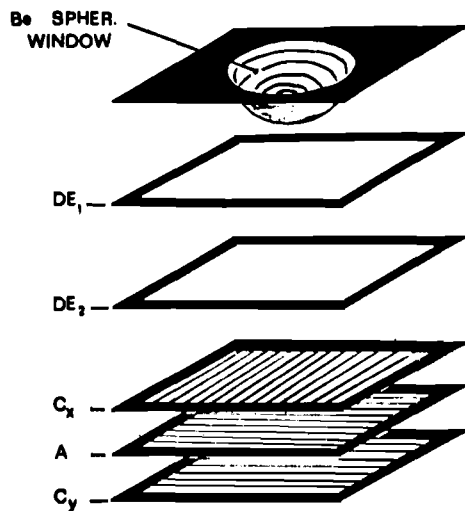


Рис.5. Схематическое изображение детектора со сферическим входным окном. ДЕ₁ и ДЕ₂ - дрейфовые электроды, А - анод МПК, С_x и С_y - катоды МПК.

работывается новый рентгеновский двумерный детектор высокого разрешения со сферическим окном, конструкция которого подобна описанному в^{/5/}. Однако быстродействие создаваемого нами детектора увеличено ~ в 30 раз.

Схема прибора представлена на рис.5. МПК с шагом на-

мотки сигнальных нитей 1 мм размещена в герметичном боксе. Входное окно диаметром 120 мм выполнено из бериллия толщиной 1 мм в виде части сферы с радиусом 120 мм. Конверсия рентгеновских квантов происходит в промежутке между сферической поверхностью входного окна и первым плоским проволочным электродом. Размеры образовавшегося электронного облака в процессе дрейфа увеличиваются, что позволяет получить хорошее пространственное разрешение по обеим координатам. Бокс заполняется ксеноном с добавками метана, избыточное давление - до 5 атм. Для обеспечения долговременной чистоты газа в объеме бокса располагается пассивный геттер. Двухкоординатная информация с детектора считывается с помощью линий задержки. Дифракционная картина накапливается в буферной памяти емкостью 256 К-слов.

Основные параметры детектора:

- эффективность регистрации СИКА излучения - 80%
- число элементов разрешения дифракционной картины - 500x500
- быстродействие /при просчетах 30%/ - $2,5 \cdot 10^6$ соб/с

4. ДЕТЕКТОР НЕЙТРОНОВ ДЛЯ СТРУКТУРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Пучки нейтронов с длиной волны $\lambda \approx 1 \div 10 \text{ \AA}$, как и рентгеновское излучение, используются для дифракционных экспериментов с целью исследования структуры объектов. В этих экспериментах применяют различные позиционно-чувствительные детекторы нейт-

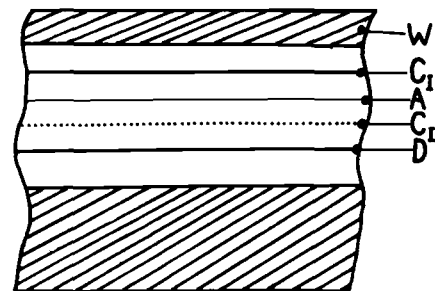


Рис.6. Схематический разрез детектора нейтронов. W - входное окно, С_I и С_{II} - катоды МПК, А - анод, D - дрейфовый электрод.

ронов^{/6/}. Использование детекторов нейтронов с высоким пространственным разрешением для структурного анализа белковых монокристаллов позволяет существенно улучшить регистрацию отдельных отражений над уровнем фона^{/7/}.

Разработанный нами двумерный детектор нейтронов представляет стандартную МПК с двумя дрейфовыми промежутками /рис.6/ со съемом информации при помощи быстрых линий задержки. МПК помещается в алюминиевый бокс с входным окном толщиной 6 мм, заполняемый газовой смесью $^3\text{He} + \text{C}_2\text{H}_6$ /3 атм. и 1,5 атм. соответственно/. Эффективность регистрации нейтронов определяется эффективной толщиной детектора и парциальным давлением ^3He . Пропан является гасящей добавкой и уменьшает пробег нейтрона, образовавшегося в результате взаимодействия

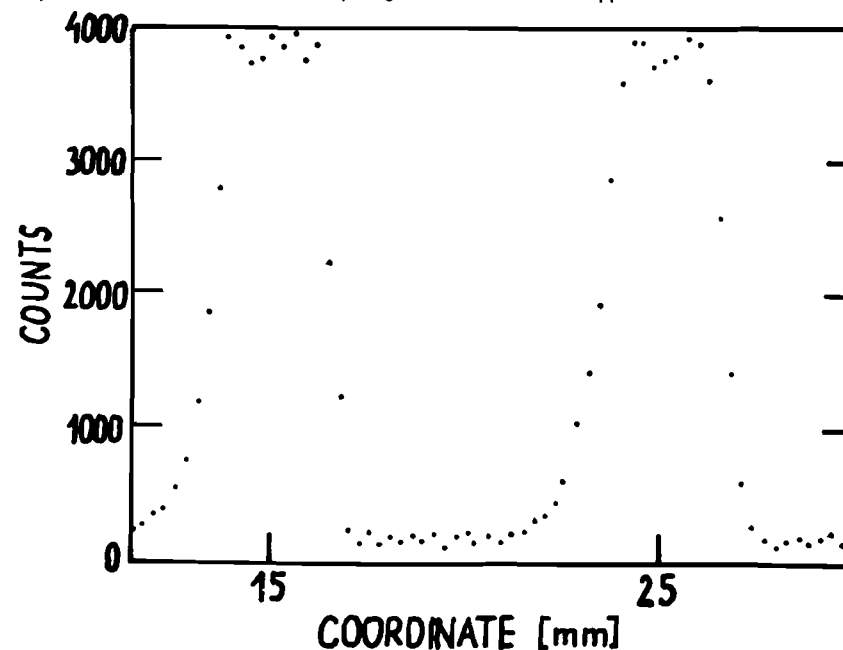
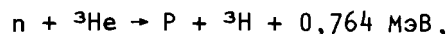


Рис.7. Гистограммы, характеризующие пространственное разрешение детектора нейтронов.



т.е. улучшает пространственное разрешение прибора.

Детектор испытан на пучке нейтронов, получено пространственное разрешение $\sim 2,8$ мм (FWHM) и $4,2$ мм (FWTM) /рис.7/. Достоинством детектора данного типа по сравнению с другими координатными детекторами нейтронов является его относительная простота и надежность.

Основные параметры детектора:

- чувствительная площадь - 260×130 мм²
- число элементов пространственного разрешения 128×128
- эффективность регистрации нейтронов $\lambda \approx 6\text{А}$ - 80%
- шумовой фон детектора в отсутствие источников излучения - $0,3$ имп/с
- в эксперименте на реакторе - 10 имп/с
- быстродействие - 3×10^5 1/с

5. РАЗРАБОТКИ МНОГОПРОВОЛОЧНЫХ ДЕТЕКТОРОВ ДЛЯ АВТОРАДИОГРАФИИ

Использование радиоактивных изотопов в качестве меток биологически активных веществ при проведении исследований в молекулярной биологии стимулирует разработки детекторов изображений мягкого бета- и гамма-излучения. В качестве радиоактивных меток широко используется ${}^3\text{H}$, ${}^{14}\text{C}$, ${}^{32}\text{P}$, ${}^{125}\text{I}$ и т.п. С помощью двумерных детекторов в процессе исследований локализуют находящиеся на тонкой подложке компоненты соединений, меченные радиоактивными изотопами, затем измеряют их активность. Однако при малых количествах исследуемого вещества необходима длительная экспозиция, если в качестве детектора используется рентгеновская пленка.

В ОИЯИ создано несколько модификаций двумерных детекторов для авторадииографии. Для исследования образцов, меченных ${}^3\text{H}$, разработаны МПК, в которых исследуемый образец помещается в газовый объем детектора^{8,9/}.

Рабочая площадь камеры - 20×20 см², чувствительность ~ 10 пикокури/мм², пространственное разрешение ~ 1 мм, время анализа образца ~ 30 мин. На рис.8 показано изображение на дисплее радиохроматограммы, меченной ${}^3\text{H}$.

Для образцов, меченных ${}^{14}\text{C}$, ${}^{35}\text{S}$, ${}^{32}\text{P}$, ${}^{125}\text{I}$, нами используются МПК с предусилительным промежутком /рис.9/. При этом чувствительность прибора составляет единицы пикокури на мм², пространственное разрешение $1 \pm 1,5$ мм^{10,11/}.

Созданные приборы используются для исследований в Институте молекулярной биологии АН СССР /Москва/ и Институте молеку-

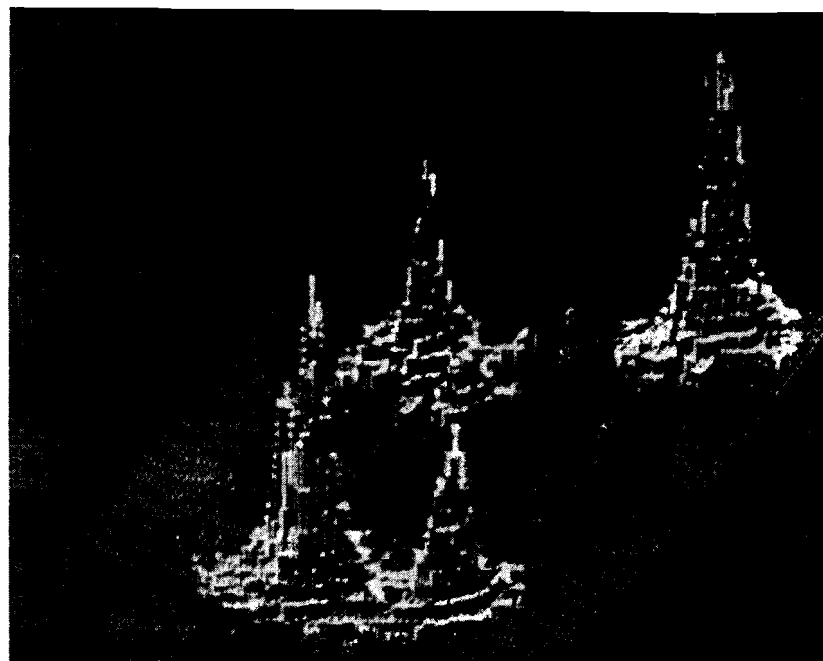


Рис.8. Снимок с дисплея изображения хроматограммы, меченной ${}^{125}\text{I}$.

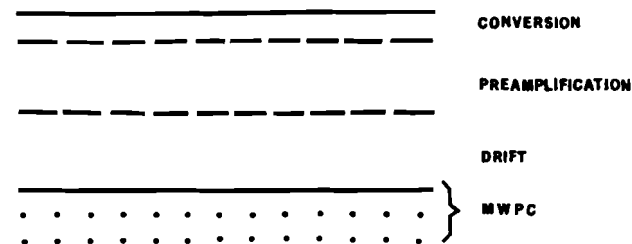


Рис.9. Схематическое изображение многоступенчатой камеры.

лярной генетики АН СССР /Москва/^{10/}. Они позволяют в сотни раз сократить время анализа образцов по сравнению с традиционными методами, а также получать информацию о распределении метки по белкам без разрушения препарата.

На рис.10а показан радиоавтограф, полученный на пленке после двумерного разделения белков, меченных ${}^{125}\text{I}$. Время экспонирования пленки - 10 суток. За это время проявляется только

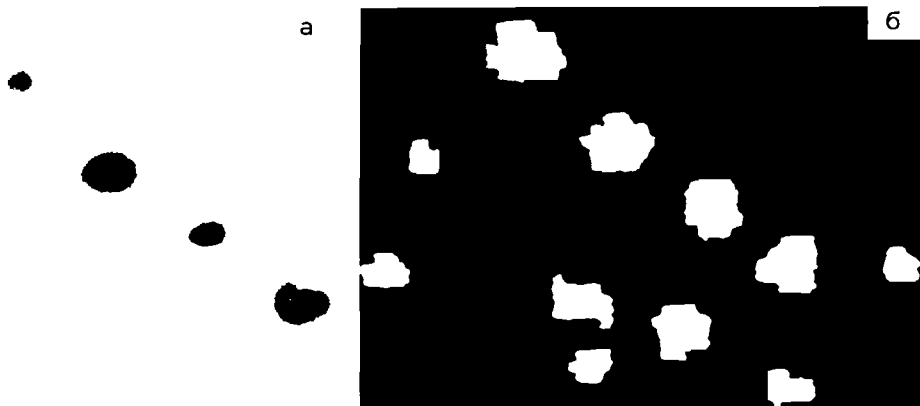


Рис.10. а/ Авторадиограф, полученный на пленке в эксперименте с гелем, содержащим двумерный E-coli рибосомы 30-S единиц, разделенный методом электрофореза. Время экспозиции - 10 дней. б/ Карта радиоактивности, полученная на дисплее при работе с тем же гелем, при помощи прибора на основе МПК. Время экспозиции - 15 мин.

часть белков. Для локализации остальных белков необходима более длительная экспозиция, либо увеличение количества анализируемого материала. Этот же гель был исследован с помощью МПК с предусилительным промежутком. Карта радиоактивности, полученная за 15 мин на дисплее, показана на рис.10б.

6. МНОГОВОЛОЧНАЯ ГАММА-КАМЕРА

Гамма-камеры на основе кристалла NaI, широко используемые в медицинской диагностике, имеют ряд недостатков. Они обладают плохим пространственным разрешением, низким быстродействием и недостаточно высокой стабильностью.

Мы разработали и испытали гамма-камеру на основе МПК, заполненную смесью ксенон-метан под давлением 5 атм^{12,13}, в которой указанные недостатки были устранены. Схематическая диаграмма детектора показана на рис.11. Двухкоординатная МПК с двумя дрейфовыми промежутками помещена в герметический бокс. Стальной коллиматор толщиной 20 мм одновременно служит для обеспечения механической прочности бокса. Коллиматор имеет гексагональную структуру, диаметр отверстий - 2 мм, расстояния между отверстиями 2,5 мм. Расстояния между дрейфовыми электродами DE₁ и DE₂ - 76 мм, а между катодными плоскостями - 12 мм. Шаг намотки анодных нитей - 2 мм. Информация считывается

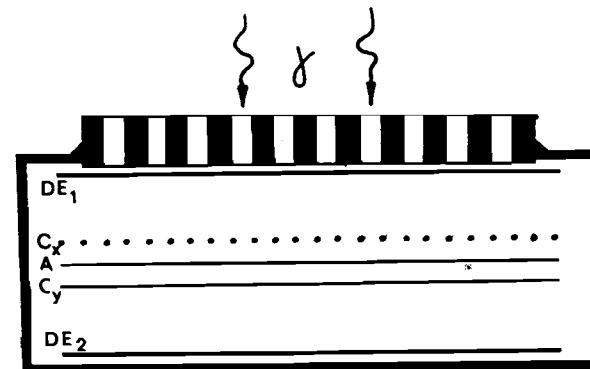


Рис.11. Схематическое изображение многопроволочной гамма-камеры. DE₁ и DE₂ - дрейфовые электроды. C_x и C_y - катоды МПК, А - анод.

с взаимно-перпендикулярных катодных плоскостей при помощи линейной задержки с погонной задержкой ~2 нс/мм. Детектор заполняется смесью Хе+10% СН. Общий вид гамма-камеры показан на рис.12.

Основные параметры гамма-камеры:

- активная площадь - 270x270 мм²
- квантовая эффективность - 50% /фотоны 60 кэВ/
- пространственное разрешение /фотоны 60 кэВ/ - 2,0 мм
- быстродействие - 0,4x10⁶ сб/с
- неоднородность эффективности - 6%.

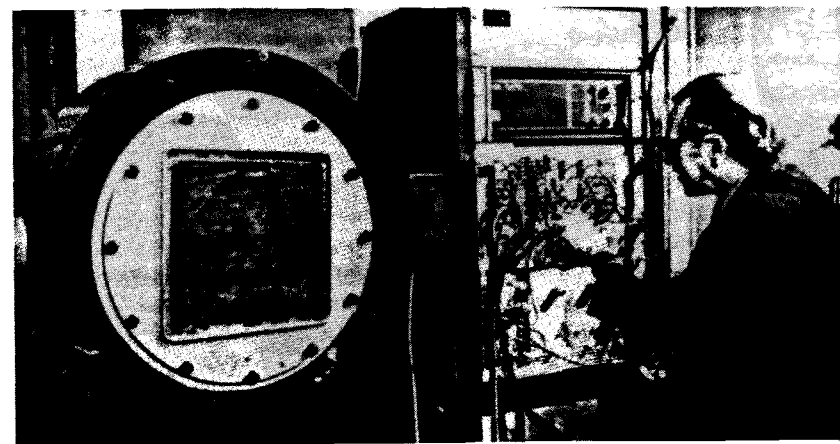


Рис.12. Общий вид детектора во время испытаний в клинике.

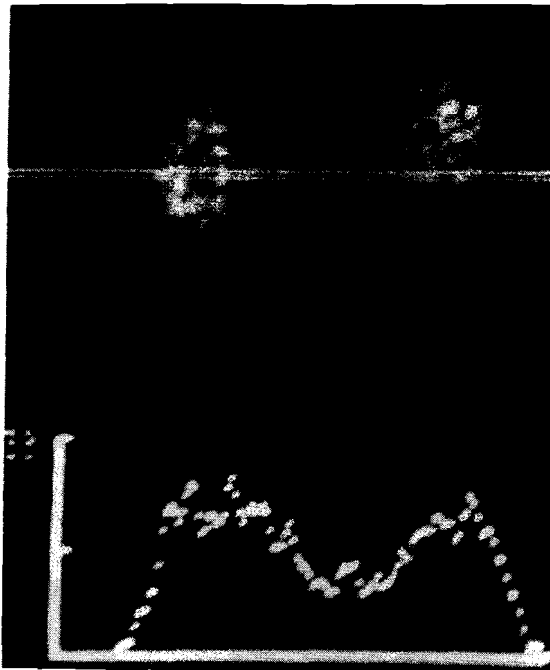


Рис.13. Изображение почек пациента, полученное на многопроволочной гамма-камере. Изотоп - ^{197}Hg . Ниже показано распределение зарегистрированных в указанном интервале событий.

Прибор испытывался в клинике с использованием изотопа ^{197}Hg . На рис.13 показано изображение почек пациента, полученное с помощью этой гамма-камеры. Основной недостаток такого прибора - низкое контрастное отношение /по сравнению со сцинтилляционной гамма-камерой/, определяемое наличием флуоресцентных квантов.

7. РАЗРАБОТКИ ДЕТЕКТОРОВ ИЗОБРАЖЕНИЙ НА ОСНОВЕ ПЗС-МАТРИЦ

ПЗС-матрицы представляют наибольший интерес среди твердотельных позиционно-чувствительных детекторов изображений. Такие приборы сочетают в себе положительные свойства рентгеновской пленки /накопление информации, хорошее пространственное разрешение/ и электронных детекторов, работающих на линии с ЭВМ в реальном масштабе времени.

Разрабатываемый нами для медико-биологических исследований твердотельный позиционно-чувствительный детектор на основе электронно-оптических преобразователей и ПЗС-матрицы в зависимости от типа люминофора /сцинтиллятора/ может применяться для регистрации мягкого рентгеновского излучения, тяжелых ионов, тепловых нейтронов и т.п.

Функциональная схема прибора представлена на рис.14. Люминофор /поликристаллический или монокристаллический/ помещен на волоконно-оптическую шайбу, которая просматривается сборкой из двух электростатических ЭОПов с общим коэффициентом

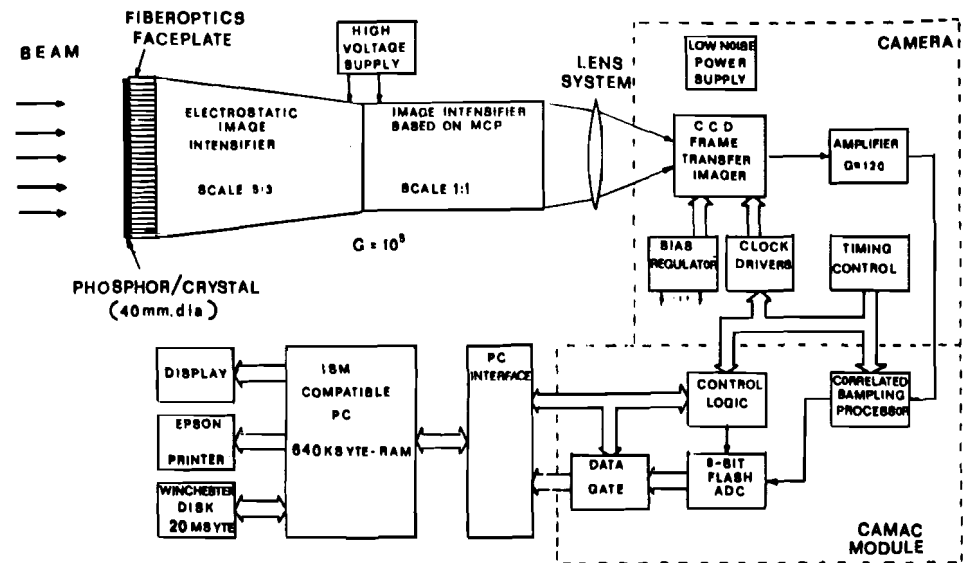


Рис.14. Функциональная схема детектора изображений на основе ПЗС-матрицы.

усиления $\sim 10^5$. Изображение с ЭОП передается на ПЗС-матрицу с помощью объектива /1:5/. Матрица имеет 244×144 элементов изображения, размеры ячеек 21×27 мм, управление осуществляется трехфазными последовательностями импульсов. Режим работы матрицы - малокадровый, время набора данных - до 40 с. Матрица охлаждается до температуры -40°C . Усиленный сигнал с матрицы поступает на схему "двойной коррелированной выборки", затем преобразуется в цифровой код с помощью 8-битового АЦП и передается в ЭВМ.

На рис.15 показано изображение, полученное от кристалла CdWO_4 , облучаемого пучком фотонов с энергией ~ 10 кэВ. Максимальный размер кристалла ~ 15 мм, толщина ~ 40 мкм. Отчетливо видны дефекты поверхности кристалла. Уровень фонового подсвета кристалла не превышает 1%, пространственное разрешение ~ 200 мкм.

В дальнейшем предполагается использовать ПЗС-матрицу с большим числом элементов изображения $\sim 450 \times 300$, сигнал будет преобразовываться в код 10-битовым АЦП.



Рис.15. Радиограф кристалла $CdWO_4$, полученный с помощью детектора на основе ПЗС-матрицы.

8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанные нами детекторы успешно используются для исследований в ряде научных организаций. Координатные дифрактометры, созданные на базе двумерных детекторов рентгеновского излучения $/E \approx 10 \text{ кэВ}/$, открыли новые возможности в изучении кристаллов белков и позволили с высокой точностью исследовать структуру многих сложных белков с параметрами решетки до 480 \AA .

Применение МПК для автордиографии в биохимии, биологии и медицине позволяет в сотни раз ускорить процедуру исследований.

Мы планируем в скором времени начать структурные исследования с помощью двумерного координатного детектора нейтронов, а также начать эксперименты с новыми детекторами рентгеновских лучей со сферическим входным окном из бериллия и на основе ПЗС-матрицы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sauli F. Principles of Operation of Multiwire Proportional and Drift Chambers, CERN-EP 77-09, Geneva, 1977.
2. Andrianova M.E. et al. - Journ. Appl. Cryst., 1982, 15, p.626.
3. Андрианова М.Е. и др. - Доклады АН СССР, 1986, 228, с.122.
4. Андрианова М.Е. и др. - В сб.: Краткие сообщения ОИЯИ, № 88(2). Дубна: ОИЯИ, 1988, с.56.
5. Durbin R.M. et al. - Science, 1986, 232, p.1127.
6. Convert P., Forsyth J.B. - Position-Sensitive Detection of Thermal Neutrons, London, Academic Press, 1983.
7. Schoenorn J.B., Shefer J., Schneider O.K. - NIM, 1986, A252, p.180.
8. Anisimov Yu.S. et al. - Journal of Chromatography, 1979, 178, p.117.
9. Anisimov Yu.S. et al. - NIM, 1986, B17, p.524.
10. Zanevsky Yu.V. et al. - Isotopenpraxis, 1987, 23, p.343.
11. Абдурашидова Г.А. и др. - В сб.: Краткие сообщения ОИЯИ, № 85(9). Дубна: ОИЯИ, 1985, с.19.
12. Abdushukurov D.A. et al. - NIM, 1983, 217, p.101.
13. Anisimov Yu.S. et al. - NIM, 1985, A235, p.582.

Рукопись поступила в издательский отдел
7 августа 1989 года.

**ТЕМАТИЧЕСКИЕ КАТЕГОРИИ ПУБЛИКАЦИЙ
ОБЪЕДИНЕННОГО ИНСТИТУТА ЯДЕРНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ**

Индекс	Тематика
1.	Экспериментальная физика высоких энергий
2.	Теоретическая физика высоких энергий
3.	Экспериментальная нейтронная физика
4.	Теоретическая физика низких энергий
5.	Математика
6.	Ядерная спектроскопия и радиохимия
7.	Физика тяжелых ионов
8.	Криогеника
9.	Ускорители
10.	Автоматизация обработки экспериментальных данных
11.	Вычислительная математика и техника
12.	Химия
13.	Техника физического эксперимента
14.	Исследования твердых тел и жидкостей ядерными методами
15.	Экспериментальная физика ядерных реакций при низких энергиях
16.	Дозиметрия и физика защиты
17.	Теория конденсированного состояния
18.	Использование результатов и методов фундаментальных физических исследований в смежных областях науки и техники
19.	Биофизика

Заневский Ю.В. и др.

18-89-552

Разработка и применение в биологии и медицине позиционно-чувствительных детекторов, созданных в ОИЯИ

Приведены данные о разработках и исследованиях позиционно-чувствительных детекторов ионизирующих излучений, выполненные в Лаборатории высоких энергий ОИЯИ, для рентгеновской и нейтронной дифрактометрии и автордиографии. Рассмотрены результаты испытаний многопроволочной гамма-камеры, обсуждаются характеристики создаваемого детектора изображений с использованием ПЗС-матрицы.

Работа выполнена в Лаборатории высоких энергий ОИЯИ.

Препринт Объединенного института ядерных исследований. Дубна 1989

Перевод авторов

Zanevsky Yu.V. et al.

18-89-552

Development and Investigation of Position Sensitive Detectors for Biology and Medicine at JINR

We report on developments of various MWPC based detectors for biomedical application in the field of X-ray and neutron structural studies and of autoradiography accomplished at the JINR. Further we report the results of testing a pressurised multiwire gamma camera and an imaging detector with a CCD matrix.

The investigation has been performed at the Laboratory of High Energies, JINR.

Preprint of the Joint Institute for Nuclear Research. Dubna 1989