

Autoreferat

I. Imię i nazwisko.

Marcin Wojciech BALCERZYK

II. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/ artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

1998 r. Tytuł doktora nauk fizycznych nadany przez Instytut Problemów Jądrowych im. Andrzeja Sołtana w Otwocku-Świerku. Tytuł praca doktorskiej: Nowe materiały scyntylacyjne do detekcji i spektrometrii promieniowania γ . Doktorat został homologowany w Hiszpanii przez Uniwersytet w Sewilli w 2013.

1987 Magister nauk fizycznych nadany przez Wydział Matematyki Fizyki i Chemii, Uniwersytet M. Kopernika w Toruniu.

III. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/artystycznych.

- | | |
|--------------|---|
| 2010-obecnie | Centro Nacional de Aceleradores (Universidad de Sevilla – CSIC – Junta de Andalucía), Sevilla, Hiszpania. Stanowisko: adiunkt (profesor ayudante). |
| 2007-2010 | Instituto Pluridisciplinar, Universidad Complutense de Madrid w Hiszpanii, stanowisko: Marie-Curie senior fellowship. |
| 2003-2009 | Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M Nenckiego, Departament Neurobiologii Molekularnej i Komórkowej, Laboratorium Neurobiologii, Warszawa, Polska, Stanowisko: adiunkt |
| 1997-2005 | Instytutu Problemów Jądrowych, Zakład Elektroniki Jądrowej, Świerk-Ottock, Polska Stanowisko: adiunkt |
| 2000-2002 | Weizmann Institute of Science, Wydział Fizyki, Departament Fizyki Cząstek Elementarnych i Astrofizyki, Rehovot, Izrael. Stanowisko: stypendysta Feinberg Graduate School postdoc |
| 1992-1994 | Boston University, Wydział Chemii, Boston, MA, Stany Zjednoczone, Stanowisko: stypendium Fundacji Kościuszkowska przed doktoratem, następnie pobyt finansowany przez Alem Associates i Boston University. |
| 1987-1996 | Uniwersytet M. Kopernika, Instytut Fizyki, Toruń, Polska, asystent |

IV. Wskazanie osiągnięcia¹ wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

A. Tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego,

Seria powiązanych tematycznie publikacji:

Energetyczna zdolność rozdzielcza scyntylatorów

B. (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa, recenzenci wydawniczy),

#	Tytuł	Impact factor czasopisma	Punkty MNiSW ^a	Ilość cytowań do 4/8/2016
1	Balcerzyk, M., Z. Gontarz, M. Moszynski and M. Kapusta (2000). "Future hosts for fast and high light output cerium-doped scintillator." <u>Journal of Luminescence</u> 87-9 : 963-966. Mój wkład do tej publikacji polegał na poszukiwaniu w literaturze danych scyntylatorów, opracowaniu modelu, pisaniu manuskryptu. Szacuję mój wkład na 80%.	1.101	27	47
2	Balcerzyk, M., W. Klamra, M. Moszyński, M. Kapusta and M. Szawlowski (2002). "Energy resolution and light yield non-proportionality of ZnSe : Te scintillator studied by large area avalanche photodiodes and photomultipliers." <u>Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment</u> 482 (3): 720-727. Mój wkład do tej publikacji polegał na zaprojektowaniu eksperymentu, zebraniu części danych, analizie danych i napisaniu manuskryptu na etapie pierwszego przedłożenia. Szacuję mój wkład na 65%.	1.167	32	27
3	Balcerzyk, M., M. Moszyński, Z. Galazka, M. Kapusta, A. Syntfeld and E. L. Lefaucheur (2005). "Perspectives for high resolution and high light output LuAP:Ce crystals." <u>IEEE Transactions on Nuclear Science</u> 52 (5 III): 1823-1829. Mój wkład do tej publikacji polegał na zaprojektowaniu eksperymentu, zebraniu części danych, analizie danych, rozwinięciu modelu i napisaniu manuskryptu. Szacuję mój wkład na 70%.	1.259	32	2

¹ W przypadku, gdy osiągnięciem tym jest praca/ prace wspólne, należy przedstawić oświadczenia wszystkich jej współautorów, określające indywidualny wkład każdego z nich w jej powstanie

#	Tytuł	Impact factor czasopisma	Punkty MNiSW ^a	Ilość cytowań do 4/8/2016
3a	Balcerzyk, M., M. Moszynski, Z. Galazka, M. Kapusta, A. Syntfeld, J. Lefaucheur (2004). Perspectives for high resolution and high light output LuAP:Ce crystals. <u>2004 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, Vols 1-7: 986-992..^b</u> Ta sama publikacja jak poz. 3.	-	-	3
4	Balcerzyk, M., M. Moszynski and M. Kapusta (2005). "Comparison of LaCl3:Ce and NaI(Tl) scintillators in γ-ray spectrometry." <u>Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment</u> 537(1-2): 50-56. Mój wkład do tej publikacji polegał na zaprojektowaniu eksperymentu, zebraniu części danych, analizie danych, rozwinięciu model i napisaniu manuskryptu. Szacuję mój wkład na 65%.	1.259	32	39
5	Balcerzyk, M., M. Moszyński, M. Kapusta, D. Wolski, T. Pawelke i C. L. Melcher (2000). "YSO, LSO, GSO i LGSO. Badanie energii rozdzielczość i nonproportionality." <u>IEEE Transactions on Nuclear Science</u> 47(4 PART 1): 1319-1323. Mój wkład do tej publikacji polegał na zaprojektowaniu eksperymentu, zebraniu części danych, analizie danych, rozwinięciu modelu i napisaniu manuskryptu. Szacuję mój wkład na 70%.	1.06	32	109
	Suma	5.846	155	227

^a jako że punkty MNiSW wprowadzono w roku 2010, to wartości z pierwszej edycja jest używana do publikacji sprzed 2010.

^b Praca nr 3 i 3a są tą samą publikacją, która ukazała się najpierw jako publikacja konferencyjna. Prace 3a cytowane była 3 razy, niezależnie od poz. 3.

C. Omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

(W sekcji poniżej, odwołania, oznaczone na **żółto** są częścią wyżej wymienionego zestawu osiągnięć. W publikacjach zaznaczone na **zielono** M. Balcerzyk jest współautorem).

Promieniowanie gamma jest wykrywane na wiele sposobów od ponad stu lat. Scyntylicyjna metoda detekcji przy pomocy organicznych substancji stałych została po raz pierwszy zaproponowana i zastosowana przez Kallmana w 1947 z użyciem naftalenu [I]. Pierwsze pomiary impulsów promieniowania gamma z użyciem scyntylatorów wykonano z użyciem antracenu [II], potem z NaI(Tl) [III, IV]

Znane są cztery główne cechy scyntylatora do detekcji promieniowania gamma:

1. Wydajność świetlna na jednostkę energii padającego promieniowania gamma (ang. light output)².
2. Energetyczna zdolność rozdzielcza³.
3. Długość radiacyjna (radiation length) dla promieniowania gamma⁴
4. Czas zaniku (decay time) scyntylacji⁵

W zależności od zastosowania, kryteria te są uporządkowane w różnej kolejności i są im nadane różne wagi. Dla przykładu, dla zastosowań przy ochronie granic państwa kolejność jest jak podana powyżej, przy czym punkt 4 ma małą wagę, ponieważ oczekujemy niskiego tempa zliczeń dla dobrze ukrytych materiałów radioaktywnych i dlatego mogą być stosowane scyntylatory z czasem zaniku w zakresie mikrosekund. Dla pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) można ustalić kolejność punktów jako 3,1,2,4 i nadać im praktycznie równe wagi.

Energetyczna zdolność rozdzielcza wykrytych widm energetycznych opisuje zdolność do oddzielenia sąsiadujących linii gamma w widmach energii. Względna energetyczna zdolność rozdzielcza $\Delta E/E$ danego detektora scyntylacyjnego dla energii E cząstki gamma mierzona przy pomocy fotopowielacza (PMT) jako detektora światła, jest sumą czynnika statystycznego wynikającego ze statystyki Poissona dla pomiaru scyntylacji impulsów i czynnika zależnego od wewnętrznych właściwości scyntylatora [2]:

$$\left(\frac{\Delta E}{E}\right)(E) = \sqrt{2.355^2 \times \left(\frac{1 + \varepsilon}{N_{phe}(E)}\right) + (\delta_{sc}(E))^2} \quad (1)$$

gdzie ε jest wariancją we wzmacnieniu PMT, $N_{phe}(E)$ jest ilością fotoelektronów obserwowanych przez fotopowielacz, $\delta_{sc}(E)$ jest wewnętrzną energetyczną zdolnością rozdzielczą scyntylatora i w ten sposób oddzieloną od statystycznego wkładu pierwszego składnika. Dla współczesnych PMT ε mieści się w zakresie 0,09-0,2. Gdy pomiar odbywa się za pomocą fotodiody lawinowej (APD) wzór na energetyczną zdolność rozdzielczą zmieni się na [2]:

$$\left(\frac{\Delta E}{E}\right)(E) = \sqrt{2.355^2 \times \left(\frac{F}{N_{e-h}(E)}\right) + (\delta_{sc}(E))^2 + \left(\frac{\delta_{noise}}{N_{e-h}(E)}\right)^2} \quad (2)$$

² Wydajność świetlna jest to ilość fotonów na jednostkę energii podana najczęściej jako ilość fotonów lub fotoelektronów, par elektron-dziura lub innych nośników zależnych od używanego detektora. Przykładowe jednostki to fotony na MeV, ilość par elektron-dziura na keV.

³ Por. definicja przy objaśnieniu równania 1.

⁴ Długość radiacyjna dla pierwiastka o gęstości ρ to $\frac{\rho}{A} 4\alpha N_A Z(Z+1)r_e^2 \log(183Z^{-1/3})$ gdzie Z jest liczbą atomową, A jest liczbą masową, $\alpha = 1/137$, r_e jest promieniem elektronu. Za

https://en.wikipedia.org/wiki/Radiation_length i R J Apsimon (doniesienie prywatne). Dla związków chemicznych używa się tzw. efektywnej liczby atomowej (Z_{eff}) according to 1. Murty, R.C., *Effective Atomic Numbers of Heterogeneous Materials*. Nature, 1965. **207**(4995): p. 398-399. oraz https://en.wikipedia.org/wiki/Effective_atomic_number

⁵ Czas zaniku jest czasem w którym natężenie luminescencji zanika e razy. W wielu przypadkach kształt krzywej luminescencji może być dopasowany krzywą jednoeksponencjalną. W innych przypadkach krzywe do dopasowania używa się krzywych dwueksponencjalnych, lub jeszcze innych typów.

gdzie F to współczynnik szumu nadmiarowego który z przyczyn zasadniczych jest zawsze jest większy niż dwa [3] i rośnie ze wzmocnieniem APD (2,16 dla wzmocnienia 100), δ_{noise} jest czynnikiem zależnym od szumu elektronicznego, który zmniejsza się ze wzmocnieniem i zwiększa z czasem kształtowania wzmacniacza, $N_{e-h}(E)$ jest liczbą par elektron-dziura wykrytych w APD.

Kolejne wkłady do rozdzielczości energetycznej dodają się w drugiej potęgde. Rozkład Poissona dla liczników scyntylacyjnych ustalono już w [1934 [V]]. Jego szerokość jest odwrotnie proporcjonalna do pierwiastka kwadratowego ilości wykrytych nośników (fotoelektronów w równaniu 1 i par elektron-dziura w równaniu 2). Typowe fotokatody bialkaliczne mają wydajność kwantową około 25% dla 400 nm, natomiast APD krzemowa ma wydajność kwantowa około 80%. Mimo, że ilość wykrytych nośników jest większa dla APD, skutki uboczne nadmiarowego współczynnik szumu i szumu elektronicznego powodują że PMT i APD dają podobne rozdzielczości energetyczne. Wyższość APD staje się jasna dla scyntylatorów o długości fali emisji powyżej 500 nm, gdzie wydajność kwantowa PMT znacznie spada. Od niedawna fotopowielacze krzemowe są stosowane jako czujniki fotonowe, ale nie będą one uwzględnione w tym podsumowaniu [VI, VII].

Standardową energią dla promieniowania gamma, dla którego są porównywane parametry kryształów scyntylacyjnych jest 662 keV (najwyższa energia źródło promieniotwórczego ^{137}Cs) i od niedawna 511 keV (^{22}Na i inne źródła promieniotwórcze β^+) ze względu na coraz powszechniejsze zastosowanie pozytonowej tomografii emisyjnej. Ponieważ N_{phe} , N_{e-h} na jednostkę energii i δ_{sc} są zależne od energii, porównanie tych wartości między różnymi scyntylatorami jest zwykle podawana dla 662 lub 511 keV.

Lepsza energetyczna zdolność rozdzielcza oznacza niższą wartość $\left(\frac{\Delta E}{E}\right)(E)$. Aby znacząco zwiększyć

energetyczną zdolność rozdzielczą dla *danego* scyntylatora bez zmiany detektora światła, należy zmniejszyć pierwszy lub drugi składnik w równaniu 1 i 2. Zmiana pierwszego składnika odpowiada wzrostowi **wydajności świetlnej scyntylatora**. Mniej oczywiste jest zmniejszenie drugiego składnika. Oba wymagają szczegółowej wiedzy z zakresu fizyki procesów scyntylacyjnych i wzrostu kryształów.

Pragnienie zwiększenia energetycznej zdolności rozdzielczej było motywacją tej pracy i serii publikacji zawartych w dołączonym zbiorze.

Znajomość procesów scyntylacyjnych jest wciąż niekompletna. Jej zastosowanie w procesie wzrostu kryształów jest jeszcze w stadium początkowym. Bardzo często szuka się innego scyntylatora o wyższej energetycznej zdolności rozdzielczej do tego samego zastosowania w tej samej grupie związków chemicznych. Przykładem takiego podejścia jest postępująca zamiana scyntylatora $\text{NaI}(\text{TI})$ w niektórych aplikacjach na $\text{LaCl}_3:\text{Ce}$ lub $\text{LaBr}_3:\text{Ce}$, opisana w publikacji [VIII]. Publikacja ta porównuje właściwości detekcji promieniowania gamma $\text{NaI}(\text{TI})$ i $\text{LaCl}_3:\text{Ce}$ dla kryształów o podobnej wielkości i kształcie. Porównanie jest najlepiej pokazano na rys. 2 i w tabeli 2 tamtej publikacji. Na rysunku 2 w tym dokumencie pokazane jest widmo energetyczne źródła ^{60}Co z liniami 1,17 i 1,33 MeV dla obu scyntylatorów – wyraźnie lepiej oddzielonymi w przypadku $\text{LaCl}_3:\text{Ce}$ niż $\text{NaI}(\text{TI})$. Dla linii 1,33 MeV energetyczna zdolność rozdzielcza wynosi 2,9% dla $\text{LaCl}_3:\text{Ce}$ zaś dla $\text{NaI}(\text{TI})$ 5,8%, a dla 662 keV 4,2% i odpowiednio 6,8%.

Próba zwiększenia wydajności świetlnej scyntylatorów jest opisana w publikacjach [IX, X]. Już w pracy doktorskiej [XI] sformułowałem hipotezę że wydajność świetlna scyntylatorów z domieszką ceru jest skorelowane z przestrzenią w sieci krystalicznej dostępną dla jonu domieszki. Publikacja [IX] analizuje

zestaw 28 struktur znanych scyntylatorów krystalicznych i luminoforów domieszkowanych cerem, terbem i europem. Celem tamtej pracy było zidentyfikowanie właściwości krystalograficznych współczesnych scyntylatorów odpowiedzialnych za ich wysoką wydajność świetlną. Odkryliśmy, że wysoka wydajność świetlna scyntylatora jest dodatnio skorelowana z różnicą między sumą promieni jonowych domieszki (np. Ce) i ligandu i długością wiązania metal-ligand (np. Lu-O) w osnowie scyntylatora (ang. host crystal). Tę korelację zbadano dla różnych osnów, przerw energetycznych kryształów i trzech domieszek. Przedyskutowano ewentualny wpływ wymienionej wyżej różnicy na przechwytywanie nośników ładunku przez domieszki i na relaksację sieci krystalicznej w tych scyntylatorach. Stwierdziliśmy, że wartość $r_3 = r_1 - r_D - r_O$ (gdzie r_1 - minimalna odległość od jonów metalu do otaczających jonów tlenu, r_D jest promieniem jonów domieszek, r_O jest promieniem jonowym tlenu) była jednym z parametrów odpowiedzialnych za wysoką wydajność świetlną scyntylatorów. Aby scyntylator miał wysoką wydajność świetlną wartość r_3 powinna być w zakresie $-0.2\text{Å} \leq r_3 \leq 0\text{Å}$. Celem publikacji nie było znalezienie jakiegoś prawa fizycznego, lecz znalezienie takiej korelacji i sposobu, aby systematycznie szukać nowych scyntylatorów znając ich własności krystalograficzne, a nie szukać ich losowo.

Dotychczas nowe scyntylatory zostały przekształcane przez podstawienie lutetu lub gadolinu do podwójnego tlenku ltru. W ten sposób zostały przekształcone następujące scyntylatory: $\text{Y}_2(\text{SiO}_4)\text{O}$ (YSO) na $\text{Gd}_2(\text{SiO}_4)\text{O}$ (GSO) i $\text{Lu}_2(\text{SiO}_4)\text{O}$ (LSO); YPO_4 na LuPO_4 ; YAlO_3 (YAP) na GdAlO_3 i LuAlO_3 (LuAP). W tych związkach głównie kation przyczynia się do wydajności detekcji kwantów gamma. Grupa anionów glinianu lub silikatu ma niewielki wpływ na całkowity przekrój czynny na wychwyt za pomocą efektu fotoelektrycznego. Chcemy by ten przekrój był jak najwyższy. Wysoka gęstość związku była spowodowana głównie obecnością jonu ziem rzadkich, która była również miejscem podstawienia domieszki. Obecność SiO_2 , Al_2O_3 i P_2O_5 powodowała obniżenie gęstości podwójnego tlenku w porównaniu do gęstości tlenku ziem rzadkich.

Równolegle zacząłem szukać sposobu, aby zmniejszyć wewnętrzną energetyczną zdolność rozdzielczą (drugi składnik w równaniach 1 i 2), a reszta prac przedstawionych dalej jest poświęcona temu tematowi.

Publikacje [XII,XIII] Iredale wykazały, że dla energii gamma powyżej 200 keV wewnętrzną energetyczną zdolność rozdzielczą NaI(Tl) można wyjaśnić przez nieproporcjonalną reakcję scyntylatora na wysokoenergetyczne elektrony wybite przy absorpcji cząstki gamma. W szczególności Iredale wydzielił jako niezależne wpływ rozproszonych elektronów Comptonowskich i δ -promieni (wysokoenergetyczne elektrony utworzone w kaskadzie będące w stanie dalej jonizować kryształ po fotobSORBcji). Jak podkreśla Iredale, założenie niezależności tych dwóch procesów jest nieprawidłowe dla energii poniżej 200 keV. Pokazał, że każdy z tych procesów przyczynia się na równi do obserwowanych wartości wewnętrznej energetycznej zdolności rozdzielczej. Publikacja [XIV] potwierdziła te wyniki, ale nie powiodła się próba opisanie relacji wewnętrznej energetycznej zdolności rozdzielczej od energii poniżej około 100 keV.

W czasie przygotowania publikacji i tekstu tej habilitacji (tj. do roku 2004) nie były mi znane próby pełnego wyjaśnienia zależności wewnętrznej energetycznej zdolności rozdzielczej dla materiałów innych niż NaI(Tl) . Staraliśmy się najpierw zebrać pewne dane i dokonać pewnych porównań wewnętrznej energetycznej zdolności rozdzielczej i nieproporcjonalności dla cząstek gamma dla grup podobnych

związków scyntylacyjnych: NaI(Tl) i CsI(Tl); GSO:Ce, YSO:Ce i LSO:Ce; YAP: Ce i LuAP:Ce; YAG:Ce i LuAG:Ce [XV]. Podstawowe pytania, które zadaliśmy to

1. Dla scyntylatorów różnych tylko przez podstawienie itru na miejsce lutetu lub gadolinu (np. YAP i LuAP; YAG i LuAG; YSO, LSO i GSO) jak nieproporcjonalność i wewnętrzna energetyczna zdolność rozdzielcza są różne w takiej grupie?
2. Dla scyntylatorów typu $X_kZ_lO_m$ różniących się proporcjami jonów X i Z (np. YAP ($YAlO_3$: Ce) i YAG ($Y_3Al_5O_{12}$: Ce); LuAP ($LuAlO_3$: Ce) i LuAG ($Lu_3Al_5O_{12}$: Ce) jak nieproporcjonalność i wewnętrzna energetyczna zdolność rozdzielcza są odmienne w obrębie takiej pary?
3. Czym różni się nieproporcjonalność wśród scyntylatorów zawierające tylko lekkie pierwiastki jako składniki: YAP, YSO i YAG?

W parach związków: YSO:Ce – LSO:Ce i YAG:Ce – LuAG:Ce krzywe nieproporcjonalności i wewnętrznej energetycznej zdolności rozdzielczej są praktycznie takie same. Wskazuje to, że struktura krystaliczna jest najważniejszym czynnikiem, który określa nieproporcjonalność i skutkiem tego wewnętrzną energetyczną zdolność rozdzielczą, ponieważ w tych parach związków krystalograficzne grupy przestrzenne są takie same i struktury pasmowe są praktycznie takie same. Różnica w przypadku doskonale proporcjonalnego YAP i nieproporcjonalnego LuAP jest spowodowana niską jakością kryształu LuAP [XVII]. Jest charakterystyczne dla krzywych nieproporcjonalności, że łatwo można dostrzec pik linii K, i czasami L absorpcji rentgenowskiej dla najcięższych pierwiastków – składników scyntylatora. Dla LuAP możemy je zaobserwować w zakresie 60 – 66 keV. Łempicki i współpracownicy [XVI] określili wartość absorpcji pasożytniczej w regionie długość fali emisji LuAP:Ce na $2,3\text{ cm}^{-1}$ dla 343 nm – maksimum widma światła pochłoniętego. Dla energii 32 keV promieni rentgenowskich 95% strumienia jest pochłaniane na głębokości 250 μm . W związku z tym, gdy światło obserwuje się od drugiej strony próbki, średnia droga światła wynosi 750 μm dla 1 mm grubości próbki i światło jest osłabione do $\exp(-2.3\text{ cm}^{-1} \times 0.075\text{ cm}) = 84\%$, wartości, którą zaobserwowaliśmy. Podobne obliczenia do 122 keV daje 87%, podczas gdy obserwujemy $93 \pm 6\%$ proporcjonalności. Absorpcja pasożytnicza może również mieć wpływ na wewnętrzną energetyczną zdolność rozdzielczą, ponieważ zwiększa niepewność pozycji pików pełnej energii przez dodatkową wariancję wysokości impulsu scyntylacyjnego. Jednakże powinno to być sprawdzane przez bezpośredni pomiar odpowiedzi elektronów. To przypuszczenie potwierdzono później w publikacji [XVII].

YAP i YAG z punktu widzenia składu są podobne. Właściwości elektronowych układu Y-Al-O nie można po prostu skalować zgodnie ze stosunkiem kationów. Żadnej z podstawowych właściwości nie można przeliczyć z jednego kryształu na inny tylko na podstawie stosunku ilości kationów [XVIII]. Co więcej, proporcje pierwiastków składowych, nawet przy wysokich energiach interakcji jak pochłanianie γ , są wtórne wobec właściwości elektronowych kryształu. Krzywe nieproporcjonalności są specyficzne dla struktury krystalicznej i najprawdopodobniej struktury pasmowej. Należało sprawdzić jakie są różnice w proporcjonalności ze względu na różne domieszki w tym samym kryształce osnowy, szczególnie dla jonów ziem rzadkich Ce, Tb i Eu. Mengesha i współpracownicy wykazali, że dla CsI(Na) i CsI(Tl) krzywe nieproporcjonalności (dokładnie, odpowiedzi elektronowej) mają podobny kształt z różnymi wartościami maksimum dla odpowiednio 10 keV i 12 keV [XIX]. Para LuAG:Ce i LuAG:Sc [XX] nie różni się krzywymi nieproporcjonalności.

Zakładając, że nieproporcjonalność jest określana przez strukturę krystaliczną, nie można przewidzieć

nieproporcjonalności scyntylatorów zawierające pierwiastek lekki jedynie na podstawie obecności pierwiastka o niskim Z. Wśród takich scyntylatorów YAP: Ce jest proporcjonalny i ZnSe:Te prawie proporcjonalny [XXI].

Wewnętrzna energetyczna zdolność rozdzielcza jest określana przez

- (1) krzywą nieproporcjonalności i
- (2) jakość kryształu.

(1) można zobaczyć w przypadkach YAP: Ce, YSO:Ce i LSO:Ce. Dla (2), jeśli porównamy, CsI(Tl) i YAG:Ce, widzimy, że krzywa proporcjonalności YAG:Ce zmienia się w mniejszym zakresie niż dla CsI(Tl), jednak krzywej wewnętrznej energetycznej zdolności rozdzielczej ma niższe wartości dla drugiego z tych scyntylatorów.

Stwierdziliśmy, że krzywe odpowiedzi elektronowej bez wartości maksymalnej (np. LSO, YAP, CaF₂, BGO itp. [XIX]) mogą być dopasowane do relacji typu [XV]

$$1 - \beta \left(E/E_g \right)^{(-\alpha)}, \quad (3)$$

gdzie E_g to pewna dowolna stała, niska wartość energii, na przykład przerwa energetyczna scyntylatora, E to energia elektronu i α , β są to stałe dodatnie. Dla jodków (krzywe odpowiedzi elektronowej z wartością maksymalną) wzór ten musi być rozszerzony

$$1 - \beta \left(E/E_g \right)^{(-\alpha)} + \delta \left(E/E_g \right)^{(-\gamma)}, \quad (4)$$

gdzie δ i γ są to stałe dodatnie. K₂LaCl₅: Ce jest proporcjonalny powyżej 12 keV, LuAG:Sc powyżej 8 keV [XX], LuAG:Ce proporcjonalny przy wyższych energiach. Na podstawie krzywej dla YAP: Ce, LuAP:Ce powinien mieć lepszą krzywą proporcjonalności przy udoskonalonej technologii.

W publikacji [XXII] skoncentrowaliśmy się na porównaniu proporcjonalności i wewnętrznej energetycznej zdolności rozdzielczej wśród krzemianów (YSO:Ce, LSO:Ce i GSO:Ce, LGSO:Ce). Krzywa proporcjonalności dla LGSO opada szybciej dla niższych energii niż te same krzywe dla LSO i GSO. Ta właściwość znajduje odzwierciedlenie w wyższych wartościach $\Delta E/E$ i wewnętrznej energetycznej zdolności rozdzielczej, dla LGSO w całej skali mierzonych energii. LGSO w roku 2000 był nowym kryształem bez rozwiniętej technologii; w związku z tym, jego proporcjonalność i wewnętrzna energetyczna zdolność rozdzielcza jest najgorsza ze wszystkich ortokrzemianów. Stwierdzono, że YSO jak i LSO zawierają znaczną ilość zanieczyszczeń pierwiastkami metalicznymi. Zanieczyszczenia mogą spowodować niższą jakość kryształu i niższą energetyczną zdolność rozdzielczą i należy ich unikać w przyszłości w hodowli kryształów. Zanieczyszczenia mogą tworzyć dodatkowe kanały strat energii w kryształach ortokrzemianów.

ZnSe jest znany przede wszystkim jako półprzewodnik, ale czasami jest używany jako scyntylator. Ponieważ funkcja falowa elektronów i dziur jest bardziej rozmyta w półprzewodniku niż w scyntylatorze, który jest izolatorem, chcieliśmy zbadać nieproporcjonalność i wewnętrzną energetyczną zdolność rozdzielczą w kryształach gdzie średni czas życia elektronów i dziur jest znacznie większy niż w izolatorze. Analizowaliśmy właściwości scyntylacyjne ZnSe:0.2%Te z STC, w Charkowie, Ukraina w publikacjach

[XXI, XXIII]. To kryształ o niskiej gęstości ($5,42 \text{ g/cm}^3$). Długość fali emisji kryształu to 610 nm . Kształt impulsu luminescencji jest jedno wykładniczy ze stałą zaniku $3 \mu\text{s}$. Wydajność świetlna wynosi 28000 ± 1500 fotonów/MeV i jest porównywalna z LSO:Ce. Wydajność par elektron-dziura wynosi 26500 par e-h /MeV mierzona albo z fotodiodą lawinową o dużym obszarze Advanced Photonix Inc. $\phi 16 \text{ mm}$ (LAAPD) lub diodą PIN. ZnSe:Te ma prawie proporcjonalną wydajność świetlną w zależności od energii dla $5,9 \text{ keV}$ osiągając 85% wydajności świetlnej na jednostkę energii dla 662 keV . Energetyczna zdolność rozdzielcza dla energii γ 662 keV wynosi $5.4 \pm 0,3\%$ mierzonej fotodiodą lawinową przy wzmocnieniu 100 ze współczynnikiem szumu nadmiarowego równym 2.16. Wewnętrzna energetyczna zdolność rozdzielcza dla 662 keV wynosi $3,3 \pm 0,7\%$. Obserwuje się również wzrost wartości wewnętrznej energetycznej zdolności rozdzielczej przy obniżaniu stałej czasowej kształtowania. Według współczesnych modeli wewnętrznej energetycznej zdolności rozdzielczej taki efekt nie powinien być obserwowany. Po raz pierwszy taki efekt obserwowano dla CsI(Tl) [XXIV]. Wewnętrzna energetyczna zdolność rozdzielcza jest oddzielona od efektów związanych ze statystyką fotoelektronów lub par elektron-dziura jak to widać w równaniach (1) i (2). Ponieważ długość tłumienia (ang. attenuation length) dla fotonów 511 keV wynosi $2,25 \text{ cm}$, właściwości scyntylacyjne ZnSe:Te dają możliwość jego wykorzystanie jako detektor promieniowania rentgenowskiego niskich energii.

Zaobserwowaliśmy spadek krzywej proporcjonalności ZnSe:Te dla 30 keV , blisko linii absorpcyjnych K telluru ($31,8 \text{ keV}$). Ten sam nietypowy spadek obserwuje się dla CaF_2 : Eu dla $48,5 \text{ keV}$ [XXV]. Zaobserwowaliśmy zbocze w spektrum energii źródła ^{57}Co (linia $122,06 \text{ keV}$), które może być przypisane przy pomocy różnicy energii, do pików ucieczki Te. Rentgenowskie linie emisyjne $K_{\alpha 1}$, $K_{\alpha 2}$, $K_{\beta 1}$ telluru przypadają odpowiednio w energiach $27,4723$; $27,2017$; $30,9957 \text{ keV}$. Wartość spadku (ponad 5% w proporcjonalności dla ZnSe:Te) nie może być wyjaśniona przez proste dodatkowe pochłanianie przez domieszkę ciężkiego pierwiastka o wartości $0,2\%$ Te i pozostaje nadal niejasne. Takie spadki w wydajności świetlnej są obserwowane dla energii tylko powyżej linii absorpcyjnych K (o energii E_K) głównych pierwiastków składowych scyntylatora i są przypisane nieproporcjonalności [XXVI] i produkcji δ -promieni [XIII])

$$LY(E_K + E_\delta) \approx LY(E_K) + LY(E_\delta) \quad (5)$$

gdzie $LY(E)$ jest wydajnością świetlną na jednostkę energii dla energii E .

Dla bliższej analizy tego efektu konieczne są źródła promieniowania gamma o wysokiej rozdzielczości, jak synchrotron lub podobne urządzenia wykorzystujące promieniowanie hamowania.

W publikacji [XXVII] po raz pierwszy wykorzystano LaCl_3 : Ce. Był to drugi scyntylator z grupy halogenków lantanu, którego wydajność świetlna przekracza $20\,000$ fotonów/MeV po K_2LaCl_5 : Ce [XXVIII]. W publikacji [VIII] porównaliśmy komercyjną próbkę LaCl_3 : $(9 \pm 1)\%$ Ce o wielkości $\varnothing 25 \times 25 \text{ mm}$ z NaI(Tl) o podobnej wielkości. Wysoka wydajność świetlna 9400 ± 100 fotoelektronów na MeV i energetyczna zdolność rozdzielcza $4,2 \pm 0,2\%$ dla 662 keV γ zostały zmierzone za pomocą kryształu LaCl_3 :Ce sprzężonego z fotopowielaczem XP3212 z fotokatodą białkaliczną. Poniżej 122 keV , energetyczna zdolność rozdzielcza LaCl_3 :Ce wypadła nieoczekiwanie gorzej niż dla NaI(Tl). Oczekiwany fotoułamek

(ang. photofraction)⁶ 17,9% dla 662 keV jest porównywalny z 21,4% dla NaI(Tl) o rozmiarze $\varnothing 25 \times 31$ mm. Zaobserwowano radioaktywne tło naturalne pochodzące od radioaktywnego izotopu ^{138}La w $\text{LaCl}_3\text{:Ce}$. Jego wartość oszacowaliśmy na około 1,07 rozpadów $\text{s}^{-1}\text{cm}^{-3}$ w kryształach. Ponadto zostały znalezione zanieczyszczenia kryształu izotopami serii uranu emitujących cząstki α . $\text{LaCl}_3\text{:Ce}$ wykazał dobrą proporcjonalność wydajności świetlnej od energii w granicach 3% powyżej 20 keV. W obszarze niskich energii wkład wewnętrznej energetycznej zdolności rozdzielczej do całkowitej energetycznej zdolności rozdzielczej w $\text{LaCl}_3\text{:Ce}$ jest większy niż w NaI(Tl). Punkt odpowiadający linii o energii 33 keV ma szczególne znaczenie w tym zakresie. Został on określony z pików linii rentgenowskich Ba pochodzącego z zaniku ^{138}La obserwowanego w promieniowaniu tła naturalnego kryształu $\text{LaCl}_3\text{:Ce}$. Promieniowanie rentgenowskie Ba jest produkowane w całej objętości kryształu. Linia została rozdzielona na składniki K_α i K_β . Pozycja tego punktu pasuje do dystrybucji innych punktów w zakresie niskich energii dla krzywych nieproporcjonalności i wewnętrznej energetycznej zdolności rozdzielczej. Fakt ten wyklucza możliwość zakłócenia wewnętrznej energetycznej zdolności rozdzielczej w regionie niskich energii przez efekty powierzchniowe w kryształach.

Jednak przy niskich energiach, poniżej 20 keV, jest obserwowany gwałtowny spadek proporcjonalności. W związku z tym jest on odpowiedzialny za duże pogorszenie wewnętrznej energetycznej zdolności rozdzielczej przy niskich energiach. Kwanty X o niskiej energii, elektrony Augera i liczne wtórne elektrony (δ -promienie) również przyczyniają się do powstawania pików pełnej energii. Takie pogorszenie jakości, było przewidywane jakościowo w symulacji wkładu wynikającego z procesu wykrywania kwantów γ do wewnętrznej energetycznej zdolności rozdzielczej w oparciu o zmierzoną nieproporcjonalność dla elektronów w LSO i NaI(Tl) [XXIX]. W obliczeniach tych δ -promienie nie zostały uwzględnione. Należy zauważyć, że kryształy YAP, które wykazują wysoką proporcjonalność od 5,9 keV wynoszącą 93% [XV] mają wewnętrzną energetyczną zdolność rozdzielczą wyższą niż NaI(Tl), nawet dla energii 14 keV. Proporcjonalność $\text{LaCl}_3\text{:Ce}$ nagle spada poniżej 30 keV, podczas gdy $\text{K}_2\text{LaCl}_5\text{:Ce}$ dopiero poniżej około 10 keV [XX]. Wewnętrzna energetyczna zdolność rozdzielcza przy 662 keV wynosi $1,4\% \pm 0,2\%$ i $2,86 \pm 0,14\%$, odpowiednio dla YAP: Ce, $\text{K}_2\text{LaCl}_5\text{:Ce}$ i $\text{LaCl}_3\text{:Ce}$. Pokazuje to, jak małe zmiany w pozycji krawędzi proporcjonalności i podobieństwo składu wpływają na wewnętrzną energetyczną zdolność rozdzielczą. W związku z tym $\text{LaCl}_3\text{:Ce}$ i $\text{K}_2\text{LaCl}_5\text{:Ce}$ są przypadkiem pośrednim między YAP i LSO. Wszystkie te kryształy nie wykazują wzrostu w krzywej proporcjonalności, tak jak ma to miejsce w przypadku NaI(Tl); opadanie w dół rozpoczyna się około 10, 20 i 100 keV dla odpowiednio YAP, $\text{LaCl}_3\text{:Ce}$ i LSO. Wewnętrzna energetyczna zdolność rozdzielcza skaluje się również w tej samej kolejności.

W publikacji [XVII] wróciliśmy do kryształów LuAP:Ce ($\text{LuAlO}_3\text{:Ce}$). Po jego wprowadzeniu w 1994 LuAP:Ce napotkał problemy (1) niskiej wydajności świetlnej, (2) samoabsorpcji światła scyntylacyjnego, (3) nieproporcjonalności wydajności świetlnej od energii i (4) niskiej energetycznej zdolności rozdzielczej. Badając nowo dostępne domieszkowane i niedomieszkowane kryształy LuAP:Ce (Photonic Materials), odkryliśmy, że samoabsorpcja jest przede wszystkim zależna od struktury kryształu osnowy, a nie domieszkowania cerem. Zbadaliśmy właściwości tych kryształów scyntylacyjnych i określiliśmy zdolność rozdzielczą $6,8 \pm 0,3\%$ dla 662 keV w próbkach o wymiarach $2 \text{ mm} \times 2 \text{ mm} \times 10 \text{ mm}$. Wewnętrzna energetyczna zdolność rozdzielcza wynosi $2,8 \pm 0,4\%$ przy 2360 ± 120 fotoelektronów/MeV (9800 ± 500 fotonów/MeV). Te kryształy wykazują nieproporcjonalności $93 \pm 4\%$ dla energii 16 keV i wewnętrzną

⁶ Fotoułamek (ang. Photofraction) jest ułamkiem podanym w % powierzchni fotopiku do całkowitej powierzchni widma energetycznego (tj. $N(E)$ histogramu wysokości impulsu świetlnego pochodzącego z detektora).

energetyczną zdolność rozdzielczą zbliżoną do YAP: Ce. Wysoka proporcjonalność LuAP:Ce (93% przy 16 keV) jest odpowiedzialna za wysoką wewnętrzną energetyczną zdolność rozdzielczą. Poprawiony kryształ LuAP o wyższej wydajności świetlnej i niższej samoabsorpcji jest lepszy do LSO pod względem energetycznej zdolności rozdzielczej. Jest to przykład scyntylatora, gdzie nieproporcjonalność i energetyczna zdolność rozdzielcza zostały ulepszone przez rozwój technologiczny.

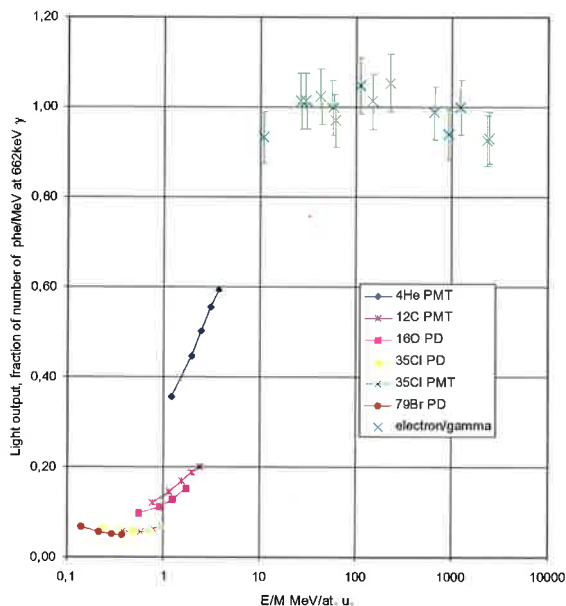
Zaobserwowaliśmy w publikacji [XV] że pomimo oczekiwań nieproporcjonalność i wewnętrzna energetyczna zdolność rozdzielcza YAP: Ce i LuAP:Ce były bardzo różne. Tak więc dysponując kryształami wyższej jakości, wreszcie zostało wykazane przypuszczenie, że te same struktury krystaliczne i właściwości elektronowe skutkują takimi samymi proporcjonalnościami i wewnętrznymi energetycznymi zdolnościami rozdzielczymi [XVII] w LuAP:Ce. Pokazaliśmy również, że część wcześniej obserwowanej nieproporcjonalności jest spowodowana silną samoabsorpcją światła scyntylacyjnego w kryształach [XV]. Kryształy zaawansowane pod względem technologii wzrostu mają płaskie krzywe wewnętrznej energetycznej zdolności rozdzielczej powyżej 100 keV jak to ma miejsce w przypadku LuAP:Ce, NaI(Tl) i LaCl_3 : Ce.

Całkując impuls scyntylacyjny do około 100 μs możemy wywnioskować, że szybki składnik impulsu scyntylacyjnego do około 100 ns obejmuje tylko około połowę światła, emitowanego w ciągu 100 mikrosekund [XVII]. Otwiera to możliwość zwiększenia wydajności świetlnej scyntylatora, ponieważ możemy przypuszczać, że długi czas zaniku składnika scyntylacji jest połączony z pułapką, która jest postrzegana w termoluminescencji przy około 180 K.

Podsumowanie i wnioski

Omówiony zestaw publikacji dał pierwszy wgląd w fizykę nieproporcjonalności i wewnętrznej energetycznej zdolności rozdzielczej i podstawowych sposobów, aby zwiększyć energetyczną zdolność rozdzielczą scyntylatorów. W przyszłości najprawdopodobniej symulacje komputerowe nowych kryształów będą wykonywane przed ich syntezą. Pokazaliśmy kilka przypadków korelacji między wysoką wewnętrzną energetyczną zdolnością rozdzielczą kryształów scyntylacyjnych i płaską krzywą nieproporcjonalności, zwłaszcza dla energii poniżej 100 keV. Pokazaliśmy, że kryształy o takich samych właściwościach krystalograficznych i elektronowych (strukturze pasmowej) mają takie same krzywe nieproporcjonalności, a tym samym wewnętrzną energetyczną zdolność rozdzielczą. Zaproponowaliśmy wzory doświadczalne dla kształtu nieproporcjonalności od energii padającej cząstki gamma (równania 3 i 4). Pokazaliśmy efekt poprawy wewnętrznej energetycznej zdolności rozdzielczej, z rosnącym czasem całkowania impulsu scyntylacyjnego dla ZnSe:Te, efekt, który jest wyraźnie oddzielona od wkładu statystycznego, ale pozostaje do wyjaśnienia. Obecnie wiemy, że pojawia się on w scyntylatorach posiadające dwa składniki impulsu zaniku scyntylacji, gdzie czas zaniku jest porównywalny do czasu całkowania impulsu. Dla ZnSe:0.2%Te obserwujemy efekt obniżania krzywej nieproporcjonalności dla energii blisko krawędzi absorpcji K jonów domieszek w wielkości, które znacznie przekraczają kwotę wkładu do absorpcji dla cząstek gamma ze względu na obecność atomów Te. Efekt ten był obserwowany przez innych autorów dla CaF_2 : Eu dla energii Eu absorpcji linii K. Prawdopodobnie efekt ten jest związany z zwiększoną emisją promieni δ (zobacz równanie 5). Udowodniliśmy, że część obserwowanej nieproporcjonalności jest związana z wysoką samoabsorpcją w przypadku LuAP:Ce, i dlatego mierzona krzywa nieproporcjonalności może dla takich scyntylatorów być zależna od grubości próbki.

YAP: Ce wydaje się być obecnie scyntylatorem o najwyższej wewnętrznej energetycznej zdolności rozdzielczej i najbardziej płaskiej krzywej nieproporcjonalność aż do 5,6 keV. Warto zapytać o granicę wewnętrznej energetycznej zdolności rozdzielczej i zachowanie nieproporcjonalności dla energii niższych niż 5,6 keV. Takie informacje mogą być uzyskane przez pomiary nieproporcjonalności energii przy wysokiej rozdzielczości nieco powyżej linii absorpcyjnych K itru (17 keV) posługując się równaniem 5. Takie pomiary nie zostały jeszcze wykonane, ale spektroskopia fotoelektronów w zakresie promieniowania rentgenowskiego i techniki pokrewne dają takie możliwości. Zamiast tego dokonaliśmy przeliczenia danych z publikacji [XXX]. Wykorzystaliśmy jony ^4He , ^{12}C , ^{16}O , ^{35}Cl i ^{79}Br wytwarzane w laboratorium Tandem w Uppsali, Szwecja. Energie E wiązek mieścił się w przedziale 5–40 MeV. Wyniki są pokazane na rysunku 1. Odcięta to energia jonu podzielona przez jego masę wyrażoną w jednostkach atomowych. Dla $LY(E_e)$ podzieliliśmy energię E_e przez masę spoczynkową elektronu, wyrażoną w jednostkach atomowych. Energia elektronu E_e obliczone w ten sposób jest przybliżona, ponieważ elektrony mają widmo energii w kryształach i dokładnie znane jest jedynie maksimum energii. Możemy powiązać energię 5,4 keV cząstek γ z 10 MeV/at.u. elektronów. W przypadku ciężkich jonów kryształ nie był owinięty używaną zwykle taśmą PTFE. Wydajność świetlna dla pomiarów przy użyciu ciężkich jonów została znormalizowana do wydajności przy wzbudzeniu γ 662 keV poprzez pomiar wydajności świetlnej z i bez taśmy PTFE, a także poprawione na stosunek α/γ^7 . Normalizacja ta pozwoliła na użycie wspólnej skali dla wszystkich pomiarów na rysunku 1.



Rys. 1. Nieproporcjonalność YAP: Ce dla elektronów i jonów ciężkich przeliczone według danych z publikacji [XXX]. Wyjaśnienie osi odciętych w tekście.

Jeśli skalowanie jest poprawne, możemy przewidzieć, że dla energii gamma blisko 200 eV dla YAP: Ce krzywej proporcjonalność jest prawie zerowa. Nieproporcjonalność dla tak niskich energii może być

⁷ Stosunek α/γ to stosunek wydajności świetlnej na MeV dla danego materiału w przypadku wzbudzenia cząstkami α do wydajności świetlnej przy wzbudzeniu cząstkami γ . Różnica (zwykle mniejsza wydajność świetlna przy wzbudzeniu cząstkami α) jest spowodowane głównie różnicą dE/dx dla obydwu typów wzbudzenia. Efekt ten jest często używany do dyskryminacji cząstek w eksperymentach fizyki jądrowej.

odpowiedzialna za skończoną energetyczną zdolność rozdzielczą scyntylatorów.

Z prywatnej korespondencji z Pierre De Marcillac jak i z literatury przedmiotu w 2005 dowiedzieliśmy się, że jeśli scyntylatory schładza się do około 20 mK istnieje możliwość wykrywania nie tylko scyntylacji optycznych, ale również związanych z nimi fononów. Jest możliwy pomiar ilości fotonów i fononów [XXXI]. Można wykonać histogramy impulsów, także jako widma parametryczne i uzyskać energetyczną zdolność rozdzielczą widma wcześniej nie do pomyślenia przy użyciu scyntylatorów. Przy użyciu detektora Al_2O_3 , można obserwować linię 122 keV z rozdzielczością energii 4,5 keV (3,7%). Ponieważ sygnały optyczne i fonony są rejestrowane jednocześnie, można przeliczyć ponowne widma dwuparametryczne i otrzymać fantastyczną energetyczną zdolność rozdzielczą 1,7 keV (1,4%). Wyniki o podobnej jakości uzyskano dla CaWO_4 [4]. Wszystkie wyniki są otrzymywane na podstawie normalnej absorpcji cząstek gamma w kryształach, ale oprócz sygnału świetlnego zliczane są fonony. Ponieważ dla typowych scyntylatorów światło jest emitowane w zakresie od 2-4 eV a fonony mają zwykle energie około 50 – 150 meV i ciepło przejmuje około 50-90% energii gamma, ilość wykrytych fononów jest kilkaset razy większa niż fotonów. Można zapytać w związku z tym jak fundamentalna jest wewnętrzna energetyczna zdolność rozdzielcza. Jeśli wewnętrzna energetyczna zdolność rozdzielcza jest również podstawowa w wykrywaniu fononów, rejestrowalibyśmy niską energetyczną zdolność rozdzielczą co nie ma miejsca. Wewnętrzna energetyczna zdolność rozdzielcza jest połączona z nieproporcjonalnością odpowiedzi elektronów. Elektrony tracą energię w procesie jonizacji i straty są przekazywane do fononów optycznych. Fonony optyczne w 20 mK bardzo powoli przekazują energię do innych fononów o niższych energiach (czyli wolniej niż czas całkowania impulsu, który jest rzędu 20 ms). Ten proces wydaje się zachowywać energię fononów i dlatego obserwujemy tak dużą liczbę nośników oraz praktycznie brak wewnętrznej energetycznej zdolności rozdzielczej. Najprawdopodobniej krzywa proporcjonalności wydajności fononów od energii przychodzącej cząstka gamma jest zasadniczo stała i równa 100%.

Proponowany opis [5] i dalsze badania [6-10] zostały przeprowadzone w celu sformułowania modelu półempirycznego. Celem było ułatwienie poszukiwania nowych scyntylatorów o wysokiej wydajności świetlnej i jednocześnie proporcjonalnych, które umożliwiłyby wykrywanie cząstek gamma z wysoką rozdzielczością energetyczną. W szczególności zadanie brzmi: znając strukturę krystaliczną osnowy i właściwości domieszek (głównie jonów ziem rzadkich), określić wydajność świetlną i nieproporcjonalność, przynajmniej pod względem jakościowym, w celu syntezy i wzrostu kryształów, aby otrzymywać scyntylatory wysokiej energetycznej zdolności rozdzielczej.

Trzeba dodać komentarz, że nieproporcjonalność to nie efekt powierzchniowy kryształu. Pokazuje to elegancka seria publikacji Mengesha i współpracowników [11, 12]. Zostało to także potwierdzone w moich badaniach opisanych powyżej. Oczywiście po 2005 kontynuowano badania nad nieproporcjonalnością [13-16]. Częściowe zrozumienie procesu zostało osiągnięte dla wielu scyntylatorów. W szczególności półempiryczne modele zostały opracowane w celu zrozumienia i określenia nieproporcjonalności [14, 15, 17] jednak nadal bez zrozumienia podstaw fizycznych a szczególności bez ilościowego modelu wydajności świetlnej i nieproporcjonalności. Publikacje opisane w niniejszym dokumencie [5-10] były często cytowane w przygotowaniu opisanych modeli [15].

Odnośniki.

Odnośniki są wymienione na końcu dokumentu. Przepraszam za jednocześnie używane symbole arabskie i łacińskie.

V. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych).

A. Wprowadzenie i statystyki

Badania, które prowadziłem między moim doktoratem w 1998 roku i 2016 można podzielić na trzy grupy:

1. Badania i rozwój pozytonowej tomografii emisyjnej w zakresie sprzętu, detektorów i metod akwizycji danych. Zaowocowało to 44 publikacjami, które uzyskały 993 cytowania. Nie obejmuje to sześciu publikacji wymienionych w części IV.B niniejszego streszczenia.
2. Zastosowania obrazowania molekularnego. W tym zakresie powstało sześć publikacji z moim udziałem oraz jeden uzyskany patent.
3. Uczenie się i pamięć. W tym zakresie powstały trzy publikacje cytowane 240 razy.

Pierwsza część (Badania i rozwój pozytonowej tomografii....) została przeprowadzona w Instytucie Problemów Jądrowych w Świerku, Polska, Instituto Pluridisciplinar de la Universidad Complutense de Madrid (Marie-Curie fellowship w Hiszpanii) i w Weizman Institute of Science w Rehovot, Izrael. Jest to kontynuacja prac opisanych w części IV.C (Wskazanie osiągnięcia...) w zastosowaniu do detektorów promieniowania gamma.

Trzecia część (uczenia się i pamięci) została przeprowadzona w Instytucie Biologii Doświadczalnej im. Nenckiego PAN w Warszawie. Zdecydował się przejść z fizyki do aplikacji biologicznych i odbyłem szkolenie w laboratorium profesora Leszka Kaczmarka.

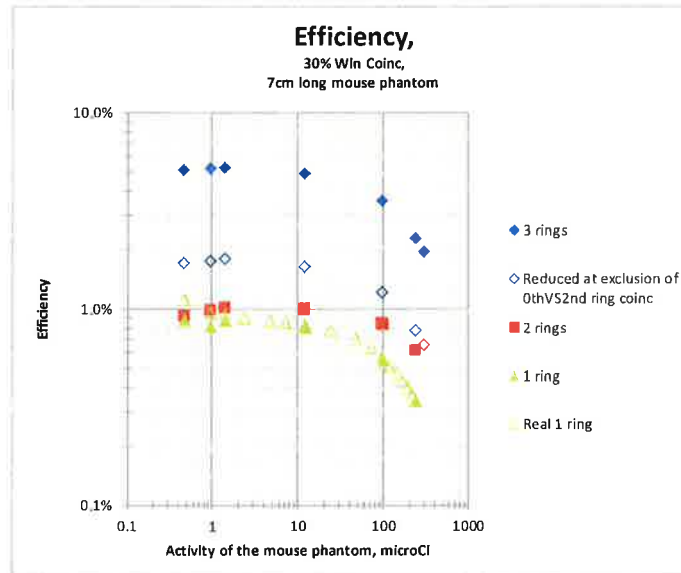
Druga część (zastosowania obrazowania molekularnego) to mój bieżący obszar zainteresowania. Prace w tym obszarze rozpocząłem w Instituto Pluridisciplinar de la Universidad Complutense de Madrid (Marie-Curie fellowship) i dalej w obecnym miejscu pracy, Centro Nacional de Aceleradores (Universidad de Sevilla – Consejo Superior de Investigaciones Científicas – Junta de Andalucía). Są liczne zastosowania pozytonowej tomografii emisyjnej w połączeniu z tomografią komputerowej.

Trzy grupy badań są przedstawione w poniższych trzech sekcjach, V.B, V.C, V.D.

Liczba publikacji recenzowanych **49**, 72 (WoK). Łączna liczba cytowań moich artykułów **1995** , **h indeks 26** (WoK). Dane z dnia 15 grudnia 2016.

B. Badania i rozwój urządzeń, detektorów i metod akwizycji danych pozytonowej tomografii emisyjnej

1. Wirtualny skaner PET. Od symulacji w GATE do produktu finalnego skanera PET, SPECT/CT Albira.



Rys. 2. Wydajność w oknie energii 30% koincydencji dla 1-, 2- i 3-pierścieniowego skanera. Symbole niebieskie pokazują trójpierścieniowy skaner, kwadraty dwupierścieniowy a trójkąty jednopierścieniowy. Otwarte diamenty pokazują wydajność dla skanera trójpierścieniowego z usuniętymi koincydencjami między pierścieniem 0 i 2 (pierścienie skrajne).

Symulacja skanera pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) stała się użytecznym narzędziem na etapie projektowania tomografu. Jedną z najbardziej wszechstronnych metod jest metoda Monte-Carlo, opisana w odnośniku [18]. Została zastosowana w kodzie GEANT4 [19] używanym w zastosowaniach fizyki jądrowej. Inne programy używane w fizyce medycznej i medycynie to EGS (patrz przegląd [18]), FLUKA [20], MCNP [21] i PENELOPE [22].

Symulacje skanerów PET były wykonywane w oprogramowaniu GATE [23], które w znacznym stopniu wykorzystuje GEANT4. To wszechstronny pakiet oferuje możliwość symulacji rozpadów promieniotwórczych źródła. Pozwala to na śledzenie poszczególnych zdarzeń i powstających po anihilacji pary elektron pozyton. Kwant γ może być pochłaniany w efekcie fotoelektrycznym w kryształach detektora lub może być rozproszony. GATE umożliwia również symulację elektroniki detektora w tym w trybie sparaliżowanym wzmacniaczy (ang. paralyzed mode of the amplifier). Koincydencje mogą być określone jako prawdziwe (true), lub przypadkowe (random). Część symulacji przeprowadzono w wersji GATE 3.0, część w vGate 1.0 (zawierającej wersję GATE 6.0 uruchomioną za pomocą oprogramowania do wirtualizacji systemu Linux).

Oprogramowanie GATE zostało użyte w symulacji systemów SPECT i CT (zobacz dokumenty, powołujące się na [23]). Systemy PET na przykład Siemens PET/CT Biograph 6 [24], GE Advance/Discovery LS [25], Philips Gemini/Allegro [26], Mosaic Philips PET dla małych zwierząt [27] lub systemy przed zbudowaniem [28] były symulowane w GATE.

Po zaprojektowaniu elektroniki skanera, jego geometrii i liczby detektorów można symulować proces zbierania danych, w tym szeroką gamę źródeł promieniotwórczych. Dane mogą być klasyfikowane do poziomu indywidualnych interakcji w detektorze (pochlaniań w procesie fotoelektrycznym, rozproszenia), na poziomie koincydencji (prawdziwe, rozproszone lub przypadkowe). Zliczenia pojedyncze (ang. singles) i koincydencje są przetwarzane w module digitalizacji, który symuluje zbieranie zdarzeń od początkowego pochłaniania kwantu gamma, generacji fotonu i odbicia w kryształach (proces odbicia światła nie był zaimplementowany w bieżącej symulacji), formowaniu impulsu elektronicznego, amplifikacji wraz czasem martwym wzmacniaczy, tworząc pojedyncze zliczenia i koincydencje.

Zaczęliśmy od symulacji istniejącego skanera μ PET, o nazwie Albira (Oncovision, Bruker, Walencja, Hiszpania) z jednym pierścieniem utworzonym przez osiem detektorów o kształcie ściętego ostrosłupa prostego o podstawie kwadratu i porównaliśmy z rzeczywistymi pomiarami źródeł punktowych, fantomów NEMA zwierząt i siatek źródeł promieniotwórczych. Symulacje bardzo dobrze odzwierciedlały dane rzeczywiste pod względem szybkości koincydencji i pojedynczych zliczeń, a także pod względem jakości obrazu, przeszliśmy więc do symulacji skanera dwu- i trójpierścieniowego, które były w tym czasie tylko w fazie projektowania. Jako że elektroniczne moduły miały być takie same we wszystkich wymienionych skanerach był to idealny przypadek do symulacji.

W rozwoju nowej elektroniki miała być uwzględniona głębokość interakcji. Ta implementacja była także symulowana w programie GATE przed montażem elektroniki. Dane te pozwalają nam obserwować, takie korekty wpływają na jakość obrazu w określonej implementacji.

Niespodziewanie dla źródła punktowego obserwowano mały wzrost efektywności dla skanera dwupierścieniowego (od 3% do 4%) w porównaniu do jednopierścieniowego. Większa różnica pojawia się przy uwzględnieniu trzeciego pierścienia i, co więcej, jeśli dozwolone są koincydencje pomiędzy wszystkimi pierścieniami, zwiększa to wydajność do 9,35%. Należałoby oczekiwać wyższych wartości, osiągając sprawność 12,9%, jeśli zdarzenia występujące w stożkowych częściach kryształu są również używane do rekonstrukcji.

Na bazie konstrukcji i symulacji skanera μ PET, został również symulowany wielopierścieniowy mammograf (MAMMI). Ponownie, symulowane dane były podstawą projektowania zmian i pozwoliły na przygotowanie oprogramowania do rekonstrukcji obrazu na długo zanim pierwsze prawdziwe dane zostały zebrane z prototypu. Praca została wykonana we współpracy z I3M, CSIC, Walencja; Oncovision, Walencja; Uniwersytet Techniczny w Madrycie; Uniwersytet Complutense w Madrycie. **Niniejsze prace badawcze zostały opublikowane w [XXXII].**

2. Sprawdzanie poprawności działania nowego skanera PET

W ścisłej współpracy z producentem małego skanera zwierzęcego PET Albira (Oncovision) przygotowałem sprawdzania poprawności i symulację tego skanera zgodnie ze standardem NEMA [XXXIII]. Skaner ma pole widzenia (FOV) $\varnothing 80 \times 40$ mm z jednorodną zewnętrzną radialną rozdzielczością przestrzenną (extrinsic radial resolution) w obszarze całej średnicy pola widzenia o wartości 1.6 mm. Takie liniowości uzyskuje się dzięki zastosowaniu korekty na głębokość interakcji do zaobserwowanych zdarzeń. To innowacyjne podejście wykorzystuje tylko osiem $50^2 \times 40^2 \times 9,8$ mm kryształów LYSO:Ce o kształcie obciętej piramidy, które dają kąt bryłowy $33\% \times 4\pi$ w centrum pola widzenia i 55% fotoułamek

dla kwantów gamma 511 keV. Wysoka czułość dla koincydencji wynosi 1,7% w centrum pola widzenia co w połączeniu z oknem energii $\pm 20\%$ wokół 511 keV powoduje zmniejszenie ułamka zdarzeń rozproszonych do tylko 7,5%. Okno koincydencji o szerokości pięciu ns pozwala zmniejszyć losowe koincydencje do 10% na poziomie zliczeń równoważonych szumu (NEC – noise equivalent counts). NEC 56k zdarzeń/s, jest osiągnięty przy aktywności 3.7 MBq dla fantomu strzykawki znajdującego się w centrum pola widzenia. Przechowywanie danych w trybie listy (ang. list mode) umożliwia przegrupowanie w trybie offline akwizycji statycznych do dynamicznych. Wraz z tymi pomiarami opublikowaliśmy sprawdzanie poprawności danych zebranych przez skaner poprzez symulacje Monte-Carlo. Uzyskaliśmy wyniki pomiarów porównywalne z symulacjami. Symulacja pokazuje, (i) zmniejszenie okna koincydencji do 3 ns zwiększyłoby NEC o 11% dla 11 MBq przy jednoczesnym zmniejszeniu koincydencji przypadkowych; (ii) wymiana LYSO na kryształy LuAP o wysokiej rozdzielczości energetycznej pozwoliłaby na zmniejszenie okna energii do 15% i, w związku z tym, ilość zdarzeń rozproszonych zostanie zmniejszona do 4% i wartość NEC wzrosłaby do 72k zdarzeń/s przy 3,7 MBq osiągając czułość skanera 2%. **Niniejsze prace badawcze zostały opublikowane w [XXXIV].**

3. Uszczelnione fotopowielacze wypełniona gazem (GPMT) dla widocznego zakresu spektralnego światła

Fotopowielacze próżniowe znalazły powszechne zastosowanie w dziedzinie nauki i technologii. Jednak ze względów mechanicznych, nie są budowane w płaskiej geometrii o dużym obszarze, które są pożądane w wielu aplikacjach fizyki cząstek elementarnych, medycyny i w szybkim obrazowaniu. Niskie ciśnienie wewnętrzne może skutkować implozją urządzenia. Fotopowielacze gazowe (GPMT), działające pod ciśnieniem atmosferycznym, mogą być mieć bardzo duży obszar, są wrażliwe na pojedyncze fotony i, w przeciwieństwie do fotopowielaczy próżniowych, mogą pracować w intensywnych polach magnetycznych. GPMT wykonane z gazowych mnożników elektronów mają tylko kilka milimetrów grubości, mają wysokie wzmocnienie, małe wzmocnienie zwrotne fotonów, są szybkie i mają dobre właściwości lokalizacji oddziaływania. GPMT z fotokatodą z CsI działają obecnie w trybie przepływu gazu roboczego. Jednak fotokatody białkaliczne dla widzialnego widma są chemicznie bardzo reaktywne, w praktyce wymagają działania w urządzeniu, które jest wygrzane, szczelnie zamknięte i zawiera pochłaniacz gazów (ang. getter).

Przygotowaliśmy uszczelnione, wypełniona gazem fotopowielacze (GPMT) dla widzialnego zakresu spektralnego i zaprezentowaliśmy właściwości pierwszych prototypów. GPMT składają się z półprzezroczystej białkalicznej (K-Cs-Sb) fotokatody o średnicy 50 mm sprzężonej z wielowarstwowym mnożnikiem elektronowym 30 mm $\times$ 30 mm Kapton Multi-GEM. Wysokie wzmocnienie 2×10^4 w trybie dwu GEM i sprawność kwantowa 13% przy 405 nm zostały osiągnięte w 700 Torr z Ar/CH₄ (95: 5) jako gaz roboczy. Udało się stłumić zwrotne wzmocnienie jonowe. **Niniejsze prace badawcze zostały opublikowane w [XXXV] i [29-31].**

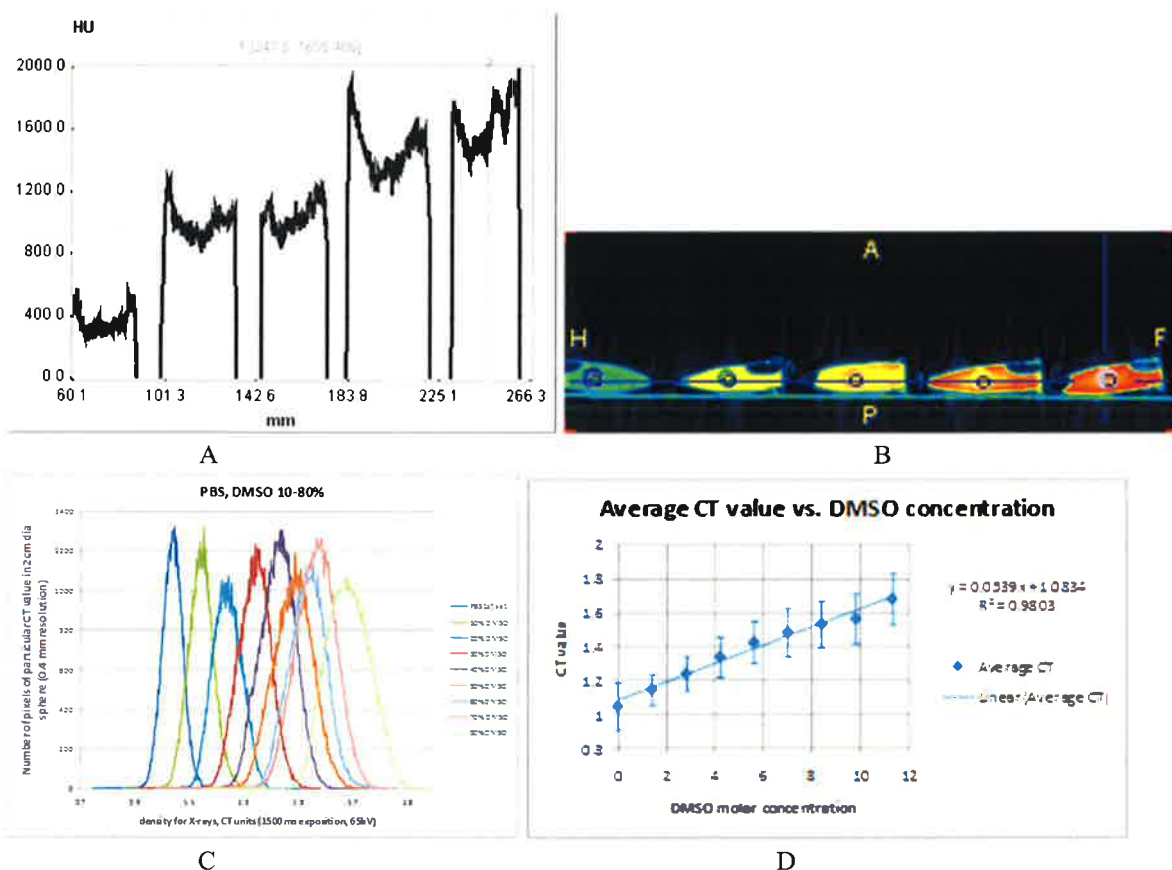
C. Zastosowania obrazowania molekularnego

1. Monitorowanie procesu witryfikacji w narządach do przeszczepu przez obserwację koncentracji krioprotektora w tomografii komputerowej.

Krioprezervacja i banki dużych narządów jak nerki do przeszczepu są jak na razie niemożliwe ze względu na nieodpowiednią dystrybucję krioprotektora w narządzie. Po rozmrożeniu z ciekłego azotu, mikrokryształy resztek wody tworzą lód i powodują martwicę lub apoptozę wkrótce po przeszczepieniu

narządu. Istnieje szereg krioprotektorów, większość z nich alkoholi, które wystarczająco chronią komórki od tworzenia się lodu. Bieżące metody badania narządu nie zapewniają wystarczającej gwarancji, że proces wymiany wody i krioprotektora przeprowadzono równomiernie w całym narządzie.

Wybrałem krioprotektor DMSO $[(CH_3)_2SO]$, monitorowałem i kalibrowałem jego stężenie za pośrednictwem obrazowania w tomografii komputerowej (CT) w skanerze małych zwierząt (Rys. 3).



Rys. 3 Woda destylowana Millipore, PBS i krioprotektor DMSO od 1 do 8M rozcieńczony w buforowanej fosforanem soli fizjologicznej (PBS), obrazowane i zmierzone w CT. A: od lewej do prawej: profile gęstości CT wzdłuż długości pojemnika eppendorf 1,5 mL (wzdłuż niebieskiej linii poziomej na obrazie B) następujących substancji: (PBS), DMSO 2M, 4M, 6 M, 8 M. C: kwantyfikacja sfery o promieniu 1 mm obszaru zainteresowania (VOI) nakreślonego wewnątrz pojemnika eppendorf, D: obliczona krzywa kalibracji.

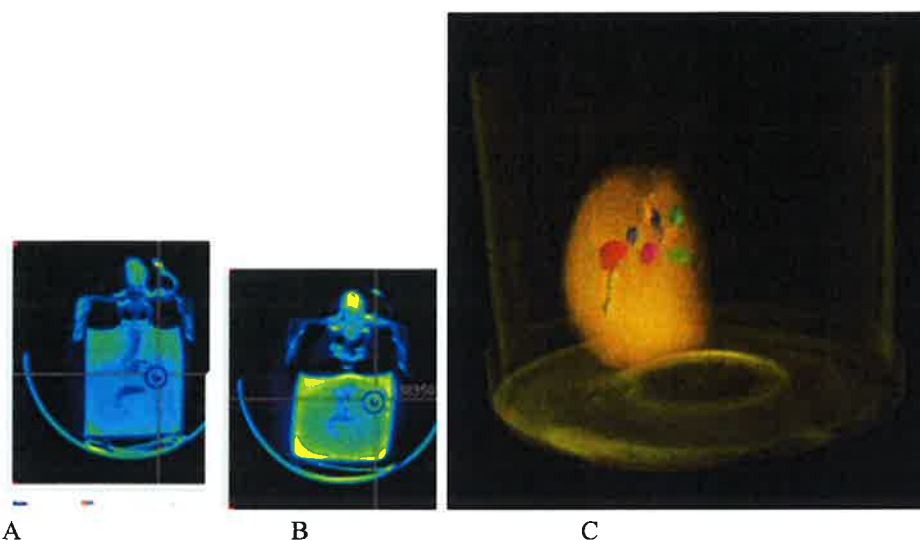
Otrzymana krzywa kalibracji CT umożliwia nam monitorowanie on-line stężenia DMSO w reaktorze użytego do wypełnienia nerki królika podczas wzrostu stężenia krioprotektora DMSO i wcześniej przepłukanej w PBS w celu wyeliminowania krwi. Rys. 4 pokazuje obraz CT naczynia reaktora z nerką, zanurzonego najpierw w PBS, a następnie w DMSO. Nerka jest częściowo wypełniona DMSO.

Przeprowadziliśmy kilka wstępnych eksperymentów, aby sprawdzić, czy mała ilość wody może być wykryta w roztworze DMSO i jesteśmy w stanie wykryć kapilarę o średnicy 200 μm wypełnioną wodą. W naszych najnowszych doświadczeniach, nerki królika były równoważone w 55% DMSO, schłodzone do temperatury $-20\text{ }^{\circ}C$, krople wody zostały umieszczone wewnątrz nerki, chłodzone poniżej $-140\text{ }^{\circ}C$, a następnie uzyskano obrazy CT. Mogliśmy wykryć kryształki lodu do 50 μm wielkości.

Wyżej opisana technologia krioprezervacji została opatentowana w Hiszpanii Patent ES-2529265

zgłoszony dnia 18 lipca 2013, patent uzyskany 7 października 2015.

Badanie przeprowadzono we współpracy ze Szkołą Inżynierów Uniwersytetu w Sewilli. Praca została opublikowana w *Cryobiology* w 2015 [XXXVI].



Rys. 4 Obraz CT naczynia reaktora z nerką zanurzoną w PBS (A) i następnie częściowo wypełnione DMSO (B). (C) Wykrywanie kryształków lodu wewnątrz zeszkłonej nerki. Obraz 3D nerki zrównoważonej w 55%v/v DMSO schłodzonej poniżej -140°C z ośmioma kroplami wody (objętość od $1\ \mu\text{L}$ do $8\ \mu\text{L}$) wstrzykniętymi do nerki. Kryształki lodu są oznaczone w różnych kolorach.

2. Badanie modelu szczurzego krwotoku podpajęczynówki (SAH) w microPET/CT.

Krwotok podpajęczynówkowy (SAH) stanowi około 80% nietraumatycznych wynaczynionych krwawień w mózgu. Częstość występowania wynosi do 28 przypadków na 100 000 mieszkańców, a śmiertelność w około 20% przypadków [32].

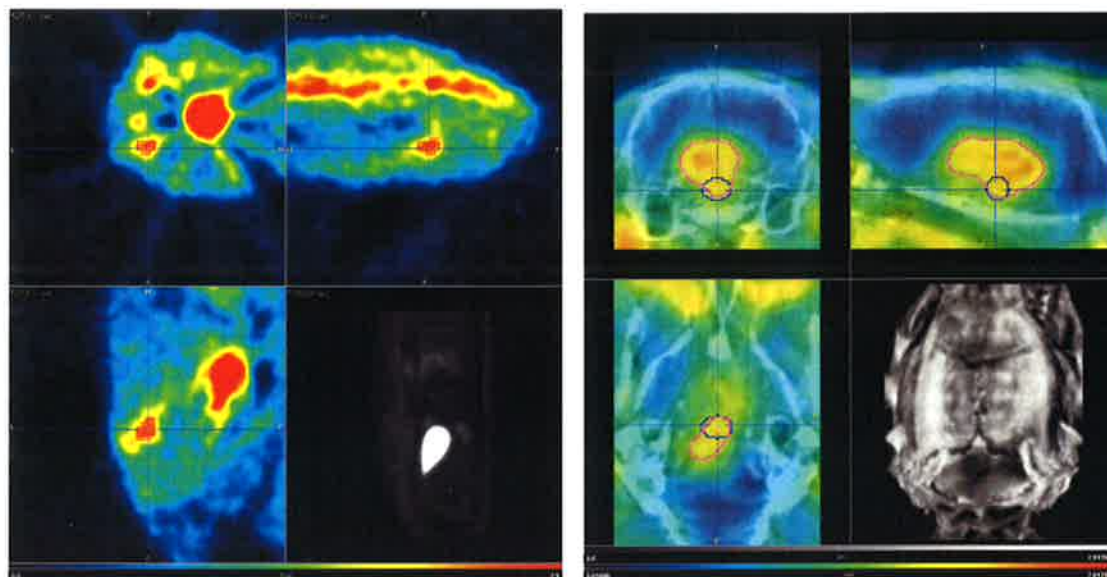
W badaniach przedklinicznych, w przeszczepnym modelu szczurzego SAH oceniliśmy niedotlenienie mózgu za pomocą skanu PET/CT z ^{18}F FMISO (fluoromizonidazol, po trzech godzinach wychwyty), następnego dnia i pięć dni po indukcji krwotoku. Skan PET/CT pokazał region niedotlenienia w mózgu szczura, ale nie u pozornie operowanych zwierząt pięć dni po operacji. Kwantyfikacja krwotoku w CT i badanie PET w następnych dniach mogłyby umożliwić wykrycie pacjentów ze złym rokowaniem i poprawę strategii leczenia, aby zmniejszyć uszkodzenia mózgu i zwiększyć przeżywalność w tej chorobie.

Badania zostały przedstawiony w [33]

3. Molekularna charakterystyka produkcji hormonu wzrostu guzów w modelu szczurzym GC akromegalii

Akromegalia jest chorobą wynikającą z nadmiernej produkcji hormonu wzrostu (GH) powodującą wzrost poziomu insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-I). Najczęściej jest spowodowana przez gruczolaki przysadki. Podwyższone poziomy GH i IGF-I w surowicy powodują anomalie somatyczne układu sercowo-naczyniowego, endokrynologiczne, metaboliczne i przewodu pokarmowego. Podskórna implantacja komórek linii komórkowej raka żołądka (GC) wydzielającej GH u szczurów prowadzi do powstawania nowotworów. Szczury z takim nowotworem rozwijają cechy, które przypominają ludzką akromegalię w tym gigantyzm i organomegalię. Jednakże guzy GC pozostają słabo scharakteryzowane

na poziomie molekularnym. Przedstawiono charakterystykę nowotworów GC za pomocą technik immunohistochemii, biologii molekularnej i obrazowania. Guzy GC prezentują cechy histopatologiczne i molekularne guzów ludzkich produkujących GH, w tym produkcję hormonów, architekturę komórki, aktywację starzenia i zmiany w ekspresji genów cyklu komórkowego. Ponadto, komórki guza GC pokazały wrażliwość na analogi somatostatyny, leki, które są obecnie stosowane w leczeniu gruczolaków ludzkich produkujących GH w związku z tym, uprawomocniając model guza GC jako translacyjnego narzędzia do oceny środków leczniczych. Uzyskane informacje pomogą zmaksymalizować przydatność modelu szczurzego GC w pracach badawczych i badaniach przedklinicznych guzów wydzielających GH.



Rys. 5 (Po lewej) [^{18}F]FLT-PET w modelu szczurzym. Guz o objętości 42 μL , 13 dni po inokulacji guza w lewej łapie na niebieskim celowniku. (Po prawej) PET/CT z użyciem jonu [^{18}F]tetrafluoroboranowego guza przysadki mózgowej. VOI w kolorze purpurowym pokazuje guz, VOI w kolorze niebieskim pokazuje przysadkę mózgową normalnej wielkości i w normalnej lokalizacji.

Przeprowadziliśmy serię eksperymentów obrazowania w celu monitorowania guza akromegalii i zmian, które prowokuje. Użyliśmy [^{18}F] fluorodeoksyglukozy (FDG) która jest pochodną glukozy, obrazuje metabolizm glukozy i jest najczęściej stosowana do wykrywania nowotworów. Używaliśmy także [^{18}F] fluorotymidyny, pochodnej nukleozydów tymidyny, która jest markerem proliferacji komórek. Również używaliśmy [^{11}C] -metioniny ([^{11}C]-Met), czyli aminokwasu oznaczonej radioaktywnym węglem, co obrazuje syntezę białek.

Aby monitorować nadmierny wzrost zwierzęcia z guzem akromegalii obserwowano wagi zwierząt i wykonywana została angiografia 4D wysokiej rozdzielczości z kontrastem, aby zbadać rozmiar serca i grubość mięśnia sercowego. Ponadto, sprawdzono unaczynienie guza podskórnego.

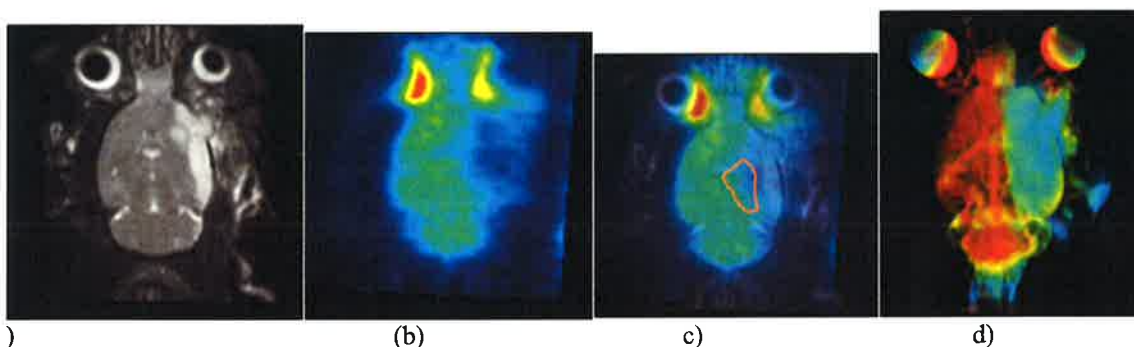
W innym modelu szczurzym rak tarczycy został sprowokowany przez długotrwałe (1 rok) spożycie nadchloranu potasu, który blokuje symport sodowo-jodowy (NIS), w miejscu włączania jodu. NIS jest eksprymowany głównie w tarczycy, ale również w żołądku i w przysadce mózgowej [34]. Poprzez blokowanie NIS nadchloranem potasu udało nam się sprowokować przerost tarczycy, który doprowadził do raka tarczycy, ale także rozrost i guz przysadki mózgowej. Do imitowania jodu używaliśmy jonu [^{18}F]

tetrafluoroboranowego, jednoujemnego jonu o dużym rozmiarze. Wiąże się on specyficznie do NIS. Jest interesującą alternatywą dla FDG i Met, które mają wysoki wychwyt podstawowy w mózgu, przez co trudno jest wykryć guz przysadki mózgowej.

Praca została wykonana we współpracy z Juan Rodriguez z Instituto de BioMedicina de Sevilla (IBIS) i David Cano, który nadzorował prace; Guadiamar Servicios Veterinarios de Referencia, Sanlúcar la Mayor (SE) i z Zakładem Cytologii i Histologia, Wydziału Lekarskiego, Uniwersytetu w Sewilli. **Ukazała się w Scientific Reports 2015 [XXXVII].**

4. Poszukiwanie regionu półcienia (penumbry) w zwierzęcym modelu niedokrwienia u szczura

W ramach projektu Marie-Curie, który rozpocząłem w 2007, prowadziłem badania nad wyznaczenie regionu penumbry (tzw. strefy półcienia) w zwierzęcym modelu niedokrwienia u szczura. Badanie przeprowadzono w Instituto Pluridisciplinar wchodzącym w skład Universidad Complutense de Madrid w Hiszpanii za pomocą obrazowania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) z użyciem [^{18}F] fluorodeoksyglukoza ([^{18}F]FDG) i porównując je z obrazem rezonansu magnetycznego (MRI) T2-zależne dla szczurów ze stałą okluzją w przyśrodkowej tętnicy mózgowej w prawej półkuli (pMCAO). Obrazowanie rezonansu magnetycznego miało miejsce przed okluzją, 4, 24 i 48 godziny po okluzji.

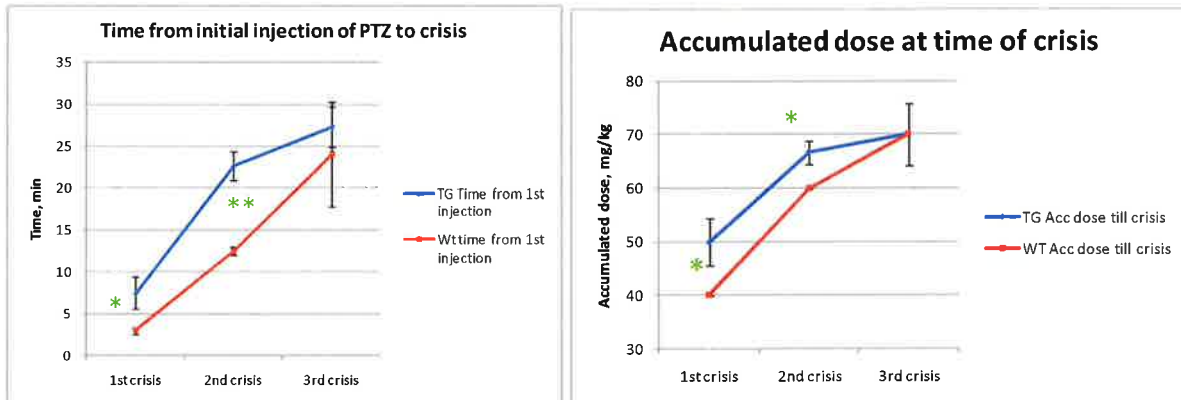


Rys. 6. Płaszczyzna pozioma obrazu obszaru niedokrwionego u szczura (pMCAO) 24 godziny po operacji: (a) MRI T2-zależne w skali szarości; (b) obraz PET [^{18}F]FDG w rekonstrukcji typu OSEM (kolor czerwony odpowiada wysokiej koncentracji aktywności, niebieski kolor odpowiada niskiej koncentracji aktywności i czarny odpowiada brakowi aktywności); (c) syntezę obrazów pokazanych w częściach (a) i (b) po fuzji obrazów w programie PMOD; (d) reprezentacja 3D przy użyciu PMOD – MRI mózgu teksturowane objętościowo reprezentowane z teksturowaniem PET. Obszar niedokrwienia w mózgu zwierzęcia jest wyświetlany w kolorze niebieskim w obrazie PET (zmniejszenie wychwytu FDG) w korze lewej półkuli mózgowej. Obszar oznaczony kolorem pomarańczowym jest to obszar, z małym wychwytem FDG, podczas gdy uszkodzenie nie może być rozpoznane w odpowiednim obrazie MRI.

Rys. 6 pokazuje obraz niedokrwionego mózgu u szczura 24 h po operacji w modalności MRI (Rys. 6 A) i modalności PET (Rys. 6 B). Na obrazie syntezy MRI i PET Rys. 6 C pomarańczowy profil pokazuje obszar obniżonego zużycia glukozy, który nie jest wyświetlany jako uszkodzony w jasnoszarym obrazie MRI. Obszar ten jest prawdopodobnie obszarem półcienia. Ujęcie ilościowe objętości obszaru obniżonego zużycia glukozy pokazało, że wielkość zawału (obliczana, jako mniejsza niż 46% zużycia glukozy przed pMCAO) zwiększa się najbardziej między 4 i 24 godzinami po pMCAO. **Badanie zostało przedstawione i następnie opublikowane zgodnie z opisem w odnośniku [XXXVIII].**

5. Nadekspresja neuronalna ICER, antagonisty CREB, zmniejsza podatność na drgawki u szczurów transgeniczných

Akronim ICER (Inducible cAMP Early Repressor - Indukowalny Wczesny Represor cAMP) odnosi się do grupy czterech białek produkowanych z genu CREM/ICER (Białko wiążące element reagujący c-AMP (CRE)) ze względu na wykorzystanie wewnętrznego promotora umieszczonego w intronie genu CREM. Białka ICER zawierają domeny wiązania DNA lub zamka leucynowego, które czynią je endogennymi inhibitorami transkrypcji prowadzonymi przez CREB i jego białka pokrewne CREM i ATF-1.



Rys. 7 Zwierzęta TgICER wprowadzone zostały w drgawki pierwszego i drugiego etapu później, niż WT (po lewej) i wymagały wyższej dawki nasycającej, aby osiągnąć ten etap (po prawej). Nie było różnicy między TG i WT na poziomie klasy kryzysu. Istnieje różnica między genotypami na poziomie $p = 0.042 < 0,05$ (model regresji ogólnej). Czas od pierwszego wstrzyknięcia jest inny dla genotypów dla pierwszego wstrzyknięcia $p = 0,011 < 0,05$, dla drugiego wstrzyknięcia $p = 0.0013 < 0.01$, dawkę nasycającą różni się dla wstrzyknięcia $p = 0,03 < 0,05$, dla drugiego wstrzyknięcia $p = 0,036 < 0,05$.

System CREB/ICER bezpośredniego wczesnego genu reguluje zmiany plastyczne w mózgu poprzez dwukierunkową regulację CRE i dalszych ścieżek w warunkach patologicznych [XXXIX, XL, XLI] jak również w warunkach neutralnych, takich jak wydłużona ekspozycja na światło [XLII] lub rozpoznawanie nowości [XLIII].

Młode myszy transgeniczne, które ekspresowały nieaktywną formę CREB (A-CREB) regulowaną doksycykliną miały zmniejszoną zależną od synaps wrażliwość na padaczkę i pobudliwość neuronalną, w sytuacji gdy były pobudzone podprogowo epileptogenicznym pentylentetrazolem (PTZ, blokerem receptora GABA-A). Starsze myszy wykazywały długotrwałą utratę neuronów. Transgeniczne myszy VP16-CREB^{high} wykazujące przewlekłe wzmocnienie funkcji CREB pokazały zwiększoną wrażliwość padaczkową [XLIV].

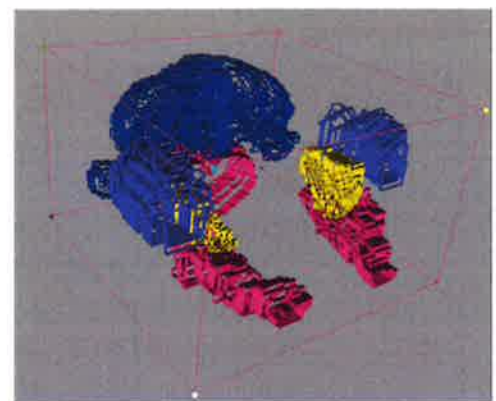
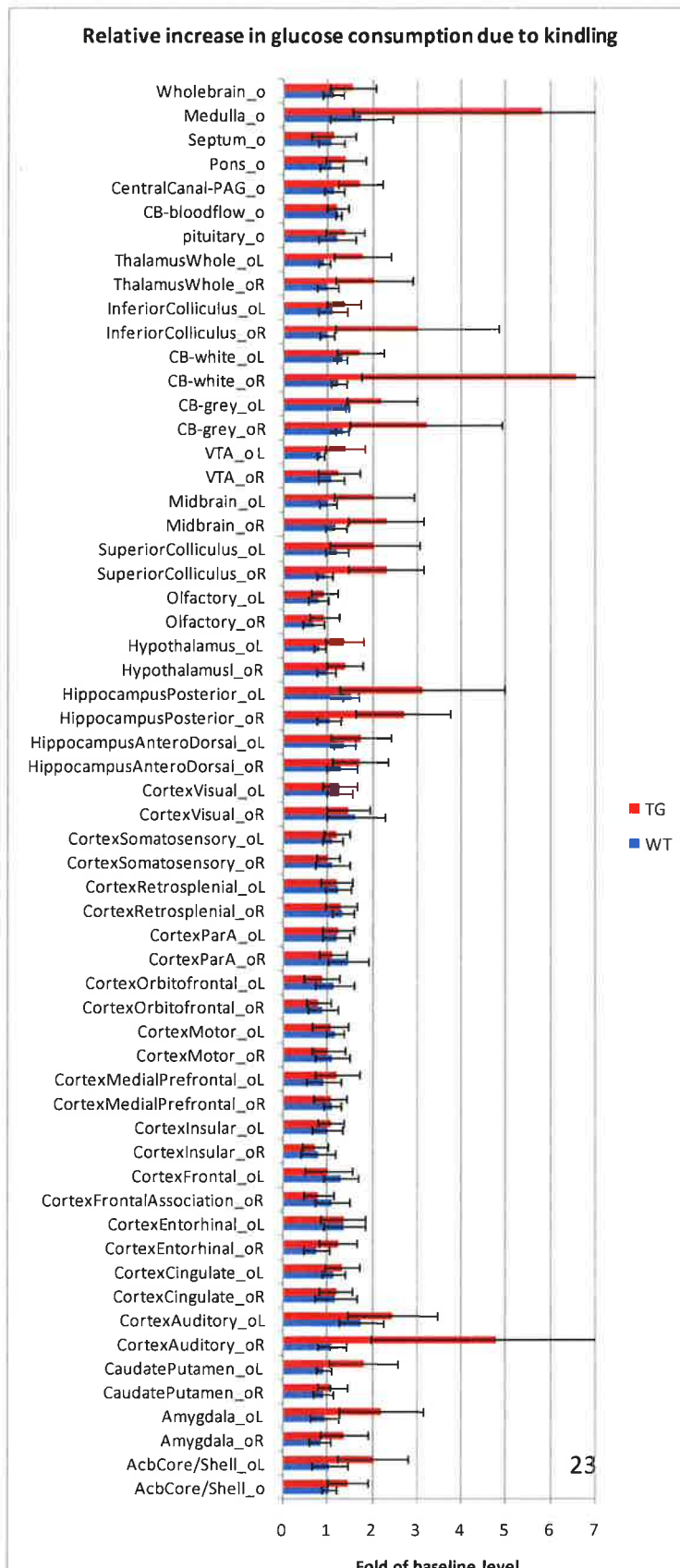
Najprawdopodobniej działanie A-CREB jest podobne do ICER. W omawianym doświadczeniu, szczury transgeniczne ICER, ekspresują ten gen stale jedynie w neuronach pod promotorem synapsyny I są zdolne do życia i nie wykazują żadnych nieprawidłowości rozwojowych ani nieprawidłowości zachowań. Szczury były traktowane PTZ wywołującym drgawki. PTZ wstrzykiwano dootrzewnowo co 10 min w kolejnych dawkach: 40, 20, 10, 10 mg/kg. Zastrzyki były przerwane, jeśli zwierzę wykazywało napady drgawek klasy 4 lub wyższej [XLV]. Szczury TgICER wykazywały dłuższe opóźnienia do pierwszego epizodu drgawek, a także wymagały wyższej skumulowanej dawki PTZ w czasie pierwszego epizodu

drgawek w porównaniu do miotu typu dzikiego i miały wyższy wskaźnik przeżycia po napadach drgawek (patrz Rys. 7).

Wykazano, w tym samym modelu rozniecania (ang. kindling) u szczurów typu dzikiego, że zużycie glukozy jest zmniejszona w hipokampie 30 min po zakończeniu ataku padaczki, prężkowiu i wzgórzu, co wykazano w pozytonowej tomografii emisyjnej z użyciem analogu glukozy [^{18}F]FDG [XLVI].

Wykazałem, że metabolizm glukozy wzrasta u szczurów tgICER w mózdku, hipokampie, korze

słuchowej, ciele migdałowatym, i rdzeniu przedłużonym w cztery godziny po drgawkach, gdy oczekuje się najwyższej szybkości syntezy nowych białek, z powodu przebudowy synapsy i stanu zapalnego.



Rys. 8 Metabolizm glukozy wzrasta u szczurów tgICER cztery godziny po drgawkach (po lewej stronie). Zmiany w metabolizmie glukozy w licznych strukturach mózgu. Największe zmiany obserwuje się w tylnej części hipokampa, ciele migdałowatym, korze słuchowej, mózdku i rdzeniu (opis jednostek, patrz tekst). (Powyżej) Reprezentacja 3D obszarów o największym wzroście metabolizmu glukozy u szczurów tgICER: purpurowy – ciała migdałowatego i rdzenia przedłużonego, niebieski – kory słuchowej, mózdzka (substancji szarej), żółty – tylnej części hipokampa. W rozniecaniu PTZ, pierwszym regionem pod jego wpływem jest hipokamp i następnie mózdzka z rozpoczęciem napadów toniczno klonicznych.

Eksperyment PET został przeprowadzony z następującym protokołem: poziom wyjściowy zużycia glukozy był mierzony przez dożylny bolus 14,8 MBq [^{18}F]fluorodeoksyglukozy i dynamiczne skanowanie w pozytonowej tomografii emisyjnej przez 38 min z 14 oknami czasowymi o długości 10, 30, 60, 180 i 600 s dla każdego szczura kilka dni przed wstrzyknięciem PTZ. Poziom glukozy w krwi przed skanowaniem w znieczuleniu był mierzony przez pobieranie próbek krwi. Funkcja wejścia (ang. input function) została obliczona na podstawie złotego standard iniekcji FDG dla szczura z poprawką na wagę zwierzęcia i dawki radioznacznika wraz z kontrolą poprzez ręczne pobieranie próbek krwi pod koniec skanowania [35].

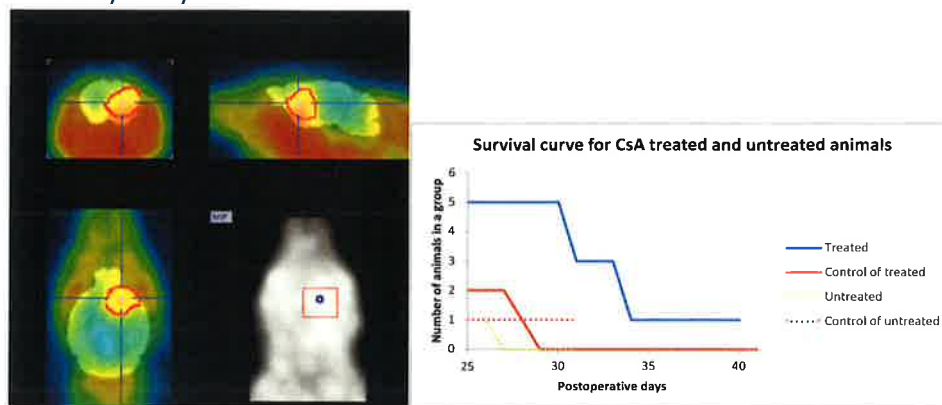
Cztery godziny po zakończeniu drgawek wywołanych PTZ wykonano skan PET. Został użyty dwukompartimentowy model zużycia FDG do określenia spożycia glukozy (MGluR) wyrażonego w mikromol/min/100 g tkanki dla 59 regionów mózgu szczura. Wartość MGluR po traktowaniu PTZ została podzielona przez wartość bazową i pokazana jest na Rys 8. $n\text{WT} = 3$, $ntg\text{ICER} = 4$.

Podsumowując:

- Szczury $tg\text{ICER}$ wykazywały dłuższe opóźnienia do pierwszego epizodu drgawek, a także wymagały wyższej skumulowanej dawki PTZ w czasie pierwszych drgawek w porównaniu z miotem typu dzikiego.
- Nadekspresja ICER skutkuje zmniejszoną pobudliwość neuronów. Jest to zgodne ze
 - zwiększoną funkcją CREB: zwiększona pobudliwość neuronów (dane dla myszy transgenicznych, ekspresujących VP16-CREB [XLVII]) lub
 - obniżoną funkcją CREB – zmniejszona pobudliwość neuronów (myszy ekspresujące dominującą negatywny mutant A-CREB [XLIV]).
- Metabolizm glukozy był wyższy u szczurów $tg\text{ICER}$ po drgawkach tej samej klasy wywołanych przez PTZ w ciele migdałowatym, pniu mózgu, korze słuchowej, w substancji szarej mózdzku i tylnej części hipokampa. Jest prawdopodobne, że jest markerem plastyczności neuronalnej lub zaprogramowana śmierci komórek w tych obszarach.

Łącznie wyniki te pokazują, że ekspresja ICER w neuronach wywiera podobne działania jak A-CREB – zmniejszenie przepuszczalności synaptycznej skutkuje mniejszą pobudliwość neuronów. **Badania zostały przedstawione w [36].**

6. Obrazowanie multimodalne glejaka GL261 u myszy *in vivo* za pomocą MRI/PET/CT.



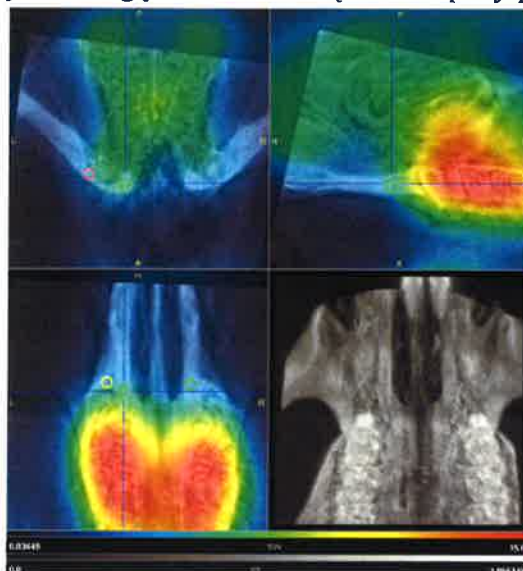
Rys. 9 (Po lewej) FLT-PET w dniu 23 po zakażeniu. Wielkość guza 32 μ L. (Po prawej) Krzywa przeżycia zwierząt leczonych CsA w stosunku do zwierząt kontrolnych.

Naszym celem było określenie wielkości guza *in vivo* w celu dalszego monitorowania terapii wewnątrzczaszkowego glejaka mysiego. Poprzednia metoda krojenia usuniętego i utrwalonego mózgu z następującym potem badaniem komórek glejaka transfekowanych białkiem zielonej fluorescencji (GFP) za pomocą mikroskopu fluorescencyjnego nie pozwala na monitorowanie terapii w tym samym zwierzęciu *in vivo*, choć dawała pomiary bardzo wysokiej precyzji.

Glejaki są to bardzo agresywne guzy mózgu, które są trudne do skutecznego leczenia. Są one również dość trudne do obrazowania w modelach zwierzęcych. Do opracowania obrazowania leczenia użyliśmy zwierząt z wszczepionymi stereotaktycznie komórkami glejaka EGFP-GL261 i obrazowaliśmy je w PET/CT/MRI u zwierząt leczonych cyklosporyną A i nieleczonych. Do obrazowania PET użyliśmy [18 F] FLT (marker proliferacji komórek) [18 F] FDG (marker metabolizmu komórek) i [18 F] FMISO (markera niedotlenienia). Obrazy były analizowane pod względem objętości guza.

Monitorowanie *in vivo* wzrostu glejaka i jego objętości jest możliwe i daje spójne wyniki w FLT-PET i obrazach 3D MRI o umiarkowanej rozdzielczości. Różnice w wielkość guza u zwierzęta leczonych i nieleczonych mogą być wykrywane *in vivo* około 20 dni po inokulacji. Leczenie cyklosporyną wydłużyło czas przeżycia po inokulacji o około 20% (5 dni). Przyjmując długość życia myszy jako 2 lata daje to 0,68%, co odpowiada około 6 miesięcy średniej długości życia ludzkiego (75 lat). Projekt był realizowany we współpracy z Instytutem Nenckiego, Polskiej Akademii Nauk, Warszawa, Polska. **Wyniki zostały przedstawione w XXVth International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function i X International Conference on Quantification of Brain Function with PET, Barcelona, Hiszpania, 2011.**

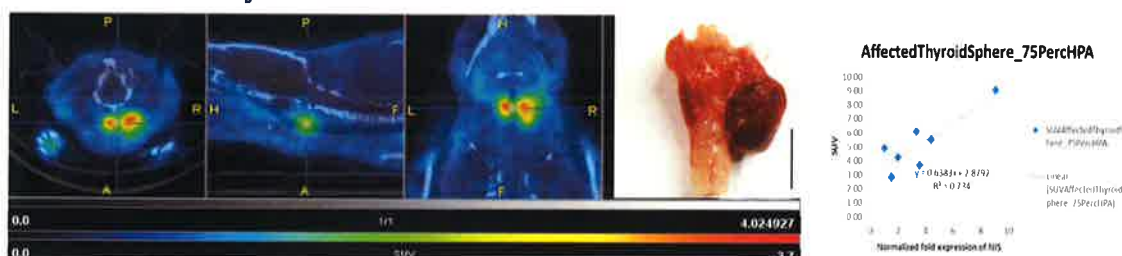
7. Oceny zmian gęstości kości zębodołu przy pomocy μ CT i μ PET.



Rys. 10 Wychwyt $[^{18}\text{F}]$ F- μ PET/CT. $[^{18}\text{F}]$ F- przez cząsteczki hydroksyloapatytu kości połączone (ang. fused) z CT kości żuchwy w rozdzielczości 50 μm . Zielona kula po lewej stronie (na niebieskim celowniku – ang. crosshair) oznacza strefę najwyższej różnicy w wychwycie $[^{18}\text{F}]$ F- pomiędzy stroną boczną i przeciwną po 30 dniach leczenia po lewej stronie.

Jon $[^{18}\text{F}]$ F- jest używana do monitorowania tworzenia kości [37]. Ocenialiśmy efekty farmakologiczne leczenia na metabolizm kości. Możemy zaobserwować wzrost wychwyty $[^{18}\text{F}]$ F- w strefie leczonej. Badanie przeprowadzono we współpracy z Wydziałem Stomatologii Uniwersytetu w Sewilli.

8. Charakterystyka nowotworów tarczycy i pozatarczycowy za pomocą radioznacznika jonu $[^{18}\text{F}]$ tetrafluoroboranowego (TFB) w modelu szczurzym.



Rys. 11 (Po lewej) wychwyt TFB w regionie tarczycy (błękitny celownik). (Po prawej) TFB-SUV max w zależności od względnej ekspresji NIS w tarczycy.

Jon $[^{18}\text{F}]$ tetrafluoroboranowy (TFB) to radioznacznik, który imituje zachowanie jodu i może służyć do utworzenia obrazu guza tarczycy [38] jako że jest specyficznie wychwytywany przez symport sodowo-jodowy (NIS) w położeniu jodu. Zrobiliśmy pierwsze badania przedkliniczne tego znacznika w szczurzym modelu raka tarczycy uzupełniając je badaniami FDG, FLT, CT, MRI i histopatologicznymi. Ich celem było odniesienie wartości wychwyty (SUV) różnych radioznaczników w pierwotnych i wtórnych nowotworach, ustalić optymalny protokół akwizycji i skorelować badania *in vivo* z histopatologią. Badaliśmy pierwotny guz tarczycy i wtórny guz przysadki mózgowej.

TFB znakuje specyficznie tarczycę. Osiągnięto maksymalny wychwyt w 18 min. TFB-SUVmax jest

skorelowany z ekspresją NIS w tarczycy. W guzie spowodowanym przez nadchloran potasu, ekspresja NIS i TFB-SUVmax są niższe niż w kontroli. TFB-PET/CT i FDG-PET/CT w połączeniu mogą służyć jako wskaźnik przejścia z fazy przerostu do fazy guza i może zmniejszyć liczbę niepotrzebnych tyroidektomii. Badanie zostało wykonane we współpracy z Guadiamar Servicios Veterinarios de Referencia, Sanlúcar la Mayor (SE) i Zakładem Cytologii i Histologii, Wydziału Lekarskiego, Uniwersytetu w Sewilli. **Praca została przedstawiona na spotkaniu Europejskiego Stowarzyszenia Medycyny Nuklearnej, Mediolan, Włochy, 2012**

9. Stabilności *in vitro* [^{18}F]tetrafluoroboranu sodu ([^{18}F] NaTFB) po 10 godzinach

Jon [^{18}F]tetrafluoroborany został uznany jako środek obrazowania PET [38]. Jest on aktywnie pobierany przez symport sodowo-jodowy (NIS) u gryzoni. Obrazowanie u człowieka ludzkiej wersji (hNIS) może być przydatne w charakteryzacji raka tarczycy. Celem badania była ocena stabilności roztworu znakowanego [^{18}F] TFB w 10 godzin po syntezie, określaniu czystości radiochemicznej i zmian w pH lub ocenie wizualnej i porównywanie obrazów PET/CT natychmiast po syntezie i obrazów w 10 godzin po produkcji.

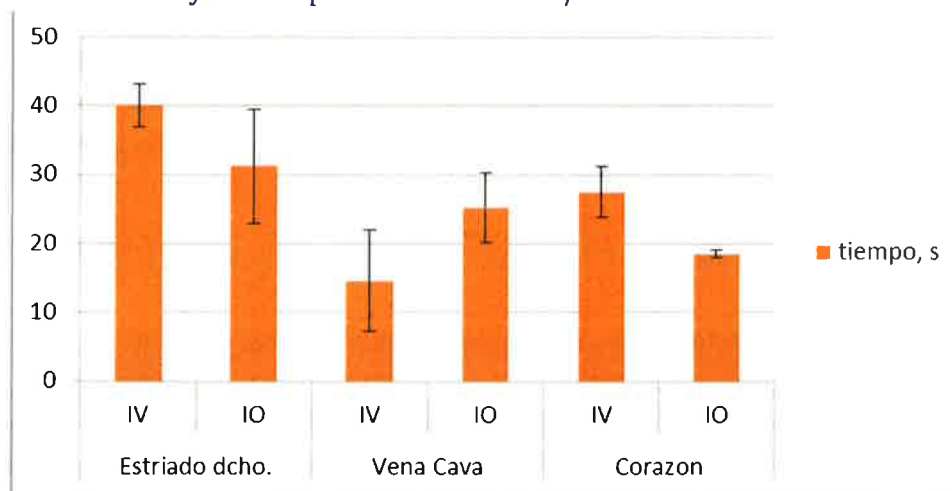
Trzy partie [^{18}F] TFB były syntetyzowane przez znakowanie izotopowe w module Tracerlab[®] FXFN i oczyszczone przez ekstrakcję do fazy stałej w kolumnkach. [^{18}F] zostało uzyskane w cyklotronie Cyclone[®] 18/9, podczas bombardowania przez 25 minut z prądem wiązki 35 μA i zintegrowanym prądzie 13 μAh .

Stężenie radioaktywne na koniec syntezy (EOS) zostało dopasowane do 500 MBq/mL w każdej partii. Kontrola jakości została wykonana w EOS i 10 h po EOS. Testowano wygląd roztworu, brak obecności widocznych cząsteczek, pH i czystość radiochemiczną za pomocą HPLC. 50 MBq [^{18}F] TFB roztworu wstrzyknięto dwóm samicom szczurów Wistar poprzez żyłę ogonową po 1 i 10 godzinach od syntezy. Skany PET zostały wykonane po 40 minutach wychwytu. Parametry skanu: 3 pozycje łożka, każda po 10 minut, począwszy od głowy. Następnie zostały wykonane skany CT całego ciała w celu uzyskania orientacji anatomicznej.

Nie zaobserwowano znaczących zmian w pH, wyglądzie roztworu lub czystości radiochemicznej (wyższej niż 99%) po dziesięciu godzinach od syntezy. Obrazy PET/CT zwierząt, po podaniu dożylnym [^{18}F] TFB wykonane w godzinę po syntezie i dziesięć godzin później wykazały tę samą strukturę, w szczególności nie zaobserwowano wychwytu [^{18}F]F⁻ w kościach z powodu rozpadu substancji. Osiągnięta stabilność *in vitro* pozwala na korzystanie z tej samej partii produktu radiofarmaceutycznego przy sporządzaniu kilku dawek i pozwoli na wdrożenie przemysłowe, w razie zainteresowania. **Badanie zostało przedstawione podczas European Symposium on Radiopharmacy and Radiopharmaceuticals w 2012.**



10. Dożylnie i śródkostne wstrzyknięcie leku mózgu jest równoważne, co zostało wykazane przez badanie PET/CT u szczurów.



Rys. 12 Czas przybycia FDG do prawego prążkowia (połowa maksymalnej absorpcji), do żyły głównej dolnej i serca (maksymalna wartość). Tłumaczenie: tiempo = czas, Estriado dcho = lewe prążkowie, Corazon = serce.

Pierwsze badania z wykorzystaniem iniekcji śródkostnej zostały wykonane przez Tocantins [39] który stwierdził, że w ciągu 10 s wtryskiwany barwnik został znaleziony w sercu. W naszym badaniu porównaliśmy iniekcję śródkostną (IO, górnej części kości udowej) z dożylną (IV, żyła ogonowa w części peryferyjnej) [^{18}F]fluorodeoksyglukozy (FDG) w skanerze PET/CT. Szczury były nakłuwane w kość udową igłą 23-25G i następnego dnia u tego samego osobnika kateterem z igłą 27G i rurką 30G. Dla porównania ten sam rozmiar cewnika został umieszczony w tętnicy ogonowej. 100-300 μL [^{18}F] FDG wstrzykiwano na początku badania w 6 s i po następnych 9 s potrzebnych na zmianę strzykawki z heparynizowanym roztworem soli fizjologicznej dokonano płukania w 6s. Pełne badanie dynamiczne ciała szczura w trzech nakładających się położeniach łóżka z początkowymi przedziałami czasu 10 s kontynuowano przez 28 min. Przed i po badaniu PET, skany CT zostały wykonane dla orientacji anatomicznej. Do modelowania kinetycznego zużycia glukozy użyto funkcji wejściowej pochodzącej z obrazu ze strefy żyły głównej z użyciem poziomem glukozy, ustalonym po badaniu PET. Połowa końcowego stężenia FDG osiąga prawe prążkowie przy wstrzyknięciu IV w $40,2 \pm 3,2$ s i przy wstrzyknięciu IO w $31,3 \pm 8,3$ s. Nie ma istotnej statystycznie różnica między tymi wartościami. Maksymalne stężenie FDG w żyłę główną przy wstrzyknięciu IV jest osiągane w $14,7 \pm 7,3$ s i przy wstrzyknięciu IO w $25,3 \pm 5,2$ s; w samym sercu przez wstrzyknięcie IV w $27,5 \pm 3,7$ s i przez wstrzyknięcie IO w $18,5 \pm 0,5$ s. Nie ma również istotnej statystycznie różnica między tymi wartościami. Zużycie glukozy w prawym prążkowie obliczone przy użyciu funkcji wejściowej wyprowadzonej z żyły głównej dla iniekcji typu IV daje $39,9 \pm 2,1$ $\mu\text{mol}/\text{min}/100\text{g}$ i dla iniekcji IO $34,7 \pm 4,9$ $\mu\text{mol}/\text{min}/100\text{g}$ bez istotnej różnicy. Zastrzyk IO i IV dawał tą samą kinetykę radioznacznika i ten sam czas dotarcia do mózgu.

Badanie przeprowadzono we współpracy z Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla). **Badanie zostało przedstawione na Reunión Anual de Asociación Andaluza-Extremeña de Anestesiología, y Reanimación Terapéutica del Dolor; Jaén (Hiszpania), 2012,**

D. Uczenie się i pamięć

1. Rola metaloproteiny macierzy zewnątrzkomórkowej – 9 (MMP-9) w uczeniu się i pamięci

Studiowałem rolę metaloproteiny macierzy zewnątrzkomórkowej – 9 (MMP-9) w uczeniu się i pamięci w Instytucie Nenckiego w Warszawie w laboratorium Profesora Leszka Kaczmarka. Byłem odpowiedzialny za pomiary elektrofizjologiczne ciała migdałowatego i hipokampa i prowadziłem badania elektrofizjologiczne roli MMP-9 w ciele migdałowatym w okresie 2006-7.

Metaloproteiny macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP) tworzą grupę endogennych enzymów pozakomórkowych i związanych w membranie, które działają zewnątrzkomórkowo i rozszczepiają składniki macierzy zewnątrzkomórkowej [XLVIII]. Wszystkie wymienione metaloproteiny wymagają jonów Zn w miejscu aktywności enzymatycznej. MMP są ściśle regulowane na poziomie transkrypcji i translacji a ich aktywność regulują również tkankowe inhibitory metaloproteinaz (TIMPs) [XLIX]. Po ekscytotoksycznym traktowaniu kainianem lub po wstrzyknięciach PTZ masowe obumieranie neuronów w regionie CA1 hipokampa powoduje przegrupowanie połączeń synaptycznych w regionie CA3. Wstępne wyniki wykazały, że MMP-9 jest aktywowany w tym regionie 6 h po traktowaniu i drgawkach u zwierząt [L].

Udowodniliśmy, że MMP-9 bierze udział w plastyczności synaptycznej, uczeniu się i pamięci [LI]. Pokazałem, że myszy MMP-9 *-/-* mają deficyt w późnej fazie długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (L-LTP), ale nie we wczesnej fazie (E-LTP) na szlaku CA3 CA1 w hipokampie [LI]. Wykazano, że myszy te mają niedobór w przestrzennym i kontekstowym uczeniu się strachu. Ponadto Okulski i wsp. [LII] wykazali, że nadekspresja TIMP-1 *in vivo*, a także specyficzny inhibitor chemiczny MMP-9 w skrawkach mózgu blokują późną fazę LTP wywołaną na ścieżce z podkładki do przyśrodkowej kory przedczołowej.

Wiele badań sugeruje, że centralne ciało migdałowe (CeA) jest wysoce zaangażowane w apetytywnym uczeniu się [LIII, LIV, LV, LVI] jak również w rozpoznawanie nowości [LVII, LVIII]. Zbadanie roli MMP-9 w CeA wykorzystało delecję tego genu u myszy, czasowe blokowanie funkcji MMP-9 swoistym inhibitorem u szczura i zwiększenie jej przez stałą nadekspresję MMP-9 w neuronach pod promotorem synapsyny u szczura. Zwierzęta zostały przetestowane pod kątem

- LTP w CeA wywołanym na ścieżce z jądra podstawno bocznego (ang. basolateral amygdala BLA) do jądra centralnego ciała migdałowatego [40],
- apetytywnego uczenia się [41] i
- działania MMP-9 na jej specyficzny substrat beta-dystroglikan [41].

Kainian wstrzyknięty do hipokampie szczurów powoduje masową śmierć neuronów w polu CA3 w hipokampie oraz przegrupowanie połączeń synaptycznych w regionie CA1 oraz kilku innych, oraz wysoki poziom aktywacji w CeA. Byliśmy zainteresowani czy, jak w regionie CA1 hipokampa, aktywacja MMP-9 jest również połączona z uczeniem się i pamięcią. Myszy MMP-9, *-/-* i ich miot kontrolny były przedmiotem apetytywnego uczenia się w Intellicage, co pozwala na ciągłe testowanie grupy myszy, zachowując ich zachowania społeczne [LIII]. Wykazano, że myszy MMP-9, *-/-* uczą się gorzej niż myszy z ich miotu kontrolnego. Szczury z nadekspresją receptora MMP-9 w mózgu pod promotorem synapsyny [LIX] pokazują bardziej zdecydowaną reakcję na szkolenie pokarmowe przez naciśnięcie dźwigni. Delecja MMP - 9 zmniejsza eksplorację i lęk u myszy, podczas gdy nadekspresja receptora MMP-9 w szczurów

zwiększa eksplorację i lęk bez podstawowy różnic motorycznych, testowane w teście otwartego pola, podwyższonego labiryntu krzyżowego i Rotarod odpowiednio. Procedury te pozwoliły nam przeprowadzić ten sam test zachowań na dwóch gatunkach zwierząt jednym z usuniętym genem i drugim o zwiększonej ekspresji MMP-9.

Ponieważ na podstawie poprzednich wyników powstało pytanie, czy jądro centralne ciała migdałowego może być miejscem, gdzie powstają asocjacje motywowane apetytywnie, porównaliśmy wzorzec czasowy LTP w ścieżce od jądra podstawno boczego do jądra centralnego w ciele migdałowym między myszami MMP-9 $-/-$ a $+/+$. Późna faza LTP została zakłócona u myszy $-/-$, wracając do poziomu tła w 40 min po indukcji. Podobnie, czasowa blokada MMP-9 swoistym inhibitorem (S24994, [42]) dla tej metaloproteazy spowodowała zakłócenie późnej fazy LTP na tej samej ścieżce u szczura. Nadekspresja MMP-9 u szczura pod promotorem synapsyny spowodowała zmianę poziomu LTP, bez zmiany stabilności. Na wspomnianej ścieżce poziom LTP był niższy u szczurów z nadekspresją MMP-9. Dla klasycznej ścieżki z CA3 do CA1 w hipokampie LTP był wyższy u szczurów z nadekspresją MMP-9, podczas gdy typowe zadania uczenia przestrzennego wykazały, że uczą się one szybciej i spędzają więcej czasu we właściwym kwadrancie niż szczury typu dzikiego. Można spekulować, że apetytywne uczenie się wiąże się z silniejszym hamowaniem połączeń do CeA od BLA, podczas gdy na ścieżce z CA3 do CA1 wiąże się z połączeniami pobudzającymi.

Badanie to wykazało decydującą rolę MMP-9 w pamięci i uczeniu się. Pokazaliśmy, że zmniejszenie lub blokowanie ekspresji MMP-9 zakłóca uczenia się, podczas gdy zwiększenie jego ekspresji poprawia uczenie się i pamięci [LX]. **Praca w części dotyczącej elektrofizjologii w ciele migdałowym została opublikowana w Frontiers in Cellular Neuroscience w 2015 [40]. Część tego badania została uwzględniona w [43] i przedstawiona w [LX].**

2. **Uczenie motywowane nagrodą wymaga aktywności metaloproteinaz macierzy-9 w centralnym jądrze ciała migdałowego**

Uczenie się, jak uniknąć niebezpieczeństwa i dążyć do uzyskania nagrody zależy od negatywnych emocji motywujących uczenie awersyjne i pozytywnych emocji motywujących uczenie się apetytywne. Ciało migdałowe jest kluczowym elementem systemu emocjonalnego mózgu; jednak nie osiągnięto jeszcze zrozumienia tego, jak różne emocje są w różnicowany sposób przetwarzane w ciele migdałowym. Pokazano, że metaloproteaza macierzy zewnątrzkomórkowej-9 (MMP-9, zewnątrzkomórkowo działający enzym) w centralnym ciele migdałowym (CeA) ma kluczowe znaczenie dla apetytywnego, ale nie dla awersyjnego uczenia się u myszy. Eliminacja MMP-9 upośledza motywowane apetytywnie warunkowanie, ale nie motywowanie awersyjne. MMP-9 jest obecna w synapsach pobudzających w CeA a jego aktywność jest znacznie zwiększona po treningu apetytywnym. Wreszcie, blokowanie pozakomórkowej aktywności MMP-9 przy pomocy jej inhibitora TIMP-1 dostarcza dowodów, że lokalna aktywność MMP-9 w CeA ma kluczowe znaczenie dla uczenia się apetytywnego, ale nie dla awersyjnego. Praca została wykonana w Instytucie Biologii Doświadczalnej w Warszawie pod kierunkiem Eweliny Knapskiej. **Opublikowane w Journal of Neuroscience w 2013 [41].**

3. **Myszy z chorobą Alzheimera uczą się w kontekście społecznym**

Inne badanie, w którym brałem udział w laboratorium Prof. Leszka Kaczmarka, nadzorowane przez A. Kiryk wykazało, że myszy z chorobą Alzheimera uczą się w kontekście społecznym. Stare myszy, w wieku ponad 18 miesięcy, z mutacją białka prekursora amyloidu V717I umieszczone w kontekście społecznym

z miotem typu dzikiego uczyły się zadań przestrzennych zależnych od hipokampa w Intellicage. Nie uczyły się tego zadania, gdy grupa mutantów myszy przebywała bez grupy miotu typu dzikiego w Intellicage. Myszy zmutowane miały również zaburzenia w uczeniu się w labiryncie wodnym Morrisa, podczas badania pojedynczych osobników. Wykazały one blaszki amyloidu w mózgu. Pomiaru w cienkich skrawkach hipokampa w ścieżce z CA3 do CA1 wykazały, że LTP jest stabilny i wyższy u mutantów myszy, niż w typie dzikim. W ścieżce od BLA do CeA LTP był stabilny i taki sam w obu grupach. Tego rodzaju LTP jest dość nietypowe dla zmutowanych zwierząt. Jednakże, zakłóconą pamięć przestrzenną i stabilne, lecz wyższe LTP wykazano w innym mysim modelu choroby Alzheimera z transgenem CRND8 składającym się z podwójnej mutacji ludzkiego APP (KM670/671NL "Swedish" i V717F "Indiana") [LXI,LXII], gdzie zasugerowano, że wada hamowania GABAergicznego może powodować takie skutki. **Badanie zostało opublikowane w Current Alzheimer Research [44].**

VI. Podziękowania

Dziękuję Dr Donacie Łyskawa (Wydział Chemiczny Politechniki Gdańskiej), Dr hab. Andrzejowi J. Komorowskiemu (Klinika Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii, Kraków) i Dr hab. Ewelinie Knapskiej (Instytut Biologii Doświadczalnej PAN im. Nenckiego w Warszawie) za konsultacje przy tłumaczeniu terminologii fachowej. Dziękuję Prof. Markowi Moszyńskiemu za pracę pod jego kierunkiem w byłym Instytucie Problemów Jądrowych w Świerku, Prof. Leszkowi Kaczmarkowi Instytucie Biologii Doświadczalnej PAN im. Nenckiego w Warszawie oraz Prof. Miguel Angel Pozo za pracę pod jego kierunkiem w Instituto Pluridisciplinar Unieversidad Complutense de Madrid w Hiszpanii.

VII. Literatura

Zaznaczone na żółto (szary W DRUKU CZARNO-BIAŁYM) dokumenty są częścią załączonego zbioru publikacji do habilitacji. Odwołania w numeracji arabskiej są różne od łacińskiej. Odwołania z numeracją łacińską są wyświetlane po odnośnikach z numeracją arabską.

1. Murty, R.C., *Effective Atomic Numbers of Heterogeneous Materials*. Nature, 1965. **207**(4995): p. 398-399.
2. Moszynski, M., et al., *Intrinsic energy resolution and light yield nonproportionality of BGO*. Ieee Transactions on Nuclear Science, 2004. **51**(3): p. 1074-1079.
3. Robbins, M.S. and B.J. Hadwen, *The noise performance of electron multiplying charge-coupled devices*. Ieee Transactions on Electron Devices, 2003. **50**(5): p. 1227-1232.
4. Kraus, H., V.B. Mikhailik, and D. Wahl, *Multiple photon counting coincidence (MPCC) technique for scintillator characterisation and its application to studies of CaWO₄ and ZnWO₄ scintillators*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 2005. **553**(3): p. 522-534.
5. Balcerzyk, M., et al., *Future hosts for fast and high light output cerium-doped scintillator*. Journal of Luminescence, 2000. **87-9**: p. 963-966.
6. Balcerzyk, M., et al., *Energy resolution and light yield non-proportionality of ZnSe : Te scintillator studied by large area avalanche photodiodes and photomultipliers*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 2002. **482**(3): p. 720-727.
7. Balcerzyk, M., et al., *Perspectives for high resolution and high light output LuAP:Ce crystals*. IEEE Transactions on Nuclear Science, 2005. **52**(5 III): p. 1823-1829.
8. Balcerzyk, M., et al. *Perspectives for high resolution and high light output LuAP:Ce crystals*. in *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*. 2004.

9. Balcerzyk, M., M. Moszyński, and M. Kapusta, *Comparison of LaCl₃:Ce and NaI(Tl) scintillators in γ -ray spectrometry*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 2005. **537**(1-2 SPEC. ISS.): p. 50-56.
10. Balcerzyk, M., et al., *YSO, LSO, GSO and LGSO. A study of energy resolution and nonproportionality*. IEEE Transactions on Nuclear Science, 2000. **47**(4 PART 1): p. 1319-1323.
11. Taulbee, T.D., et al., *The measured electron response nonproportionalities of CaF₂, BGO, and LSO*. IEEE Transactions on Nuclear Science, 1997. **44**(3 PART 1): p. 489-493.
12. Mengesha, W., *Light yield nonproportionality of CsI(Tl), CsI(Na), and YAP*. IEEE Transactions on Nuclear Science, 1998. **45**(3 PART 1): p. 456-461.
13. Payne, S.A., et al., *Nonproportionality of scintillator detectors: Theory and experiment*. IEEE Transactions on Nuclear Science, 2009. **56**(4): p. 2506-2512.
14. Payne, S.A., et al., *Nonproportionality of scintillator detectors: Theory and experiment. II*. IEEE Transactions on Nuclear Science, 2011. **58**(6 PART 2): p. 3392-3402.
15. Moses, W.W., et al., *The origins of scintillator non-proportionality*. IEEE Transactions on Nuclear Science, 2012. **59**(5 PART 2): p. 2038-2044.
16. Khodyuk, I.V. and P. Dorenbos, *Trends and patterns of scintillator nonproportionality*. IEEE Transactions on Nuclear Science, 2012. **59**(6): p. 3320-3331.
17. Li, Q., et al., *A transport-based model of material trends in nonproportionality of scintillators*. Journal of Applied Physics, 2011. **109**(12).
18. Rogers, D.W.O., *Fifty years of Monte Carlo simulations for medical physics*. Physics in medicine and biology, 2006. **51**(13): p. R287-R301.
19. Agostinelli, S., et al., *GEANT4 - A simulation toolkit*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 2003. **506**(3): p. 250-303.
20. Andersen, V., et al., *The application of FLUKA to dosimetry and radiation therapy*. Radiation Protection Dosimetry, 2005. **116**(1-4): p. 113-117.
21. Forster, R.A., et al., *MCNPTM Version 5*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms, 2004. **213**(0): p. 82-86.
22. Sempau, J., et al., *Monte Carlo simulation of electron beams from an accelerator head using PENELOPE*. Physics in medicine and biology, 2001. **46**(4): p. 1163-1186.
23. Jan, S., et al., *GATE: a simulation toolkit for PET and SPECT*. Physics in medicine and biology, 2004. **49**(19): p. 4543-4561.
24. Gonias, P., et al., *Validation of a GATE model for the simulation of the Siemens biographTM 6 PET scanner*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 2007. **571**(1-2 SPEC. ISS.): p. 263-266.
25. Schmidtlein, C.R., et al., *Validation of GATE Monte Carlo simulations of the GE Advance/Discovery LS PET scanners*. Medical Physics, 2006. **33**(1): p. 198-208.
26. Lamare, F., et al., *Validation of a Monte Carlo simulation of the Philips Allegro/GEMINI PET systems using GATE*. Physics in medicine and biology, 2006. **51**(4): p. 943-962.
27. Merheb, C., Y. Petegnief, and J.N. Talbot, *Full modelling of the MOSAIC animal PET system based on the GATE Monte Carlo simulation code*. Physics in medicine and biology, 2007. **52**(3): p. 563-76.
28. van der Laan, D.J., et al., *Simulated performance of a small-animal PET scanner based on monolithic scintillation detectors*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 2007. **571**(1-2): p. 227-230.
29. Breskin, A., et al., *Recent advances in gaseous imaging photomultipliers*. Nuclear Instruments & Methods in Physics Research Section a-Accelerators Spectrometers Detectors and Associated Equipment, 2003. **513**(1-2): p. 250-255.
30. Chechik, R., et al., *Progress in GEM-based gaseous photomultipliers*. Nuclear Instruments &

- Methods in Physics Research Section a-Accelerators Spectrometers Detectors and Associated Equipment, 2003. **502**(1): p. 195-199.
31. Mormann, D., et al., *GEM-based gaseous photomultipliers for UV and visible photon imaging*. Nuclear Instruments & Methods in Physics Research Section a-Accelerators Spectrometers Detectors and Associated Equipment, 2003. **504**(1-3): p. 93-98.
 32. Edlow, J.A. and L.R. Caplan *Avoiding Pitfalls in the Diagnosis of Subarachnoid Hemorrhage*. New England Journal of Medicine, 2000. **342**(1): p. 29-36.
 33. Fernandez-Maza, L., et al., *Rapid and simplified synthesis of ^{18}F MISO and its use in subarachnoidal hemorrhage PET imaging*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2014. **41**: p. S425-S425.
 34. Mitsuima, T., et al., *Organ distribution of iodide transporter (symporter) in the rat: Immunohistochemical study*. Endocrine Regulations, 1997. **31**(1): p. 15-18.
 35. Reymond, J., et al., *Development of an instrument for time-activity curve measurements during PET imaging of rodents*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 2007. **571**(1-2): p. 358-361.
 36. Klejman, A., et al., *Neuronal overexpression of ICER in transgenic rat model; the impact on seizure susceptibility and glucose metabolism*. Transgenic Research, 2011. **20**(5): p. 1166-1166.
 37. Berding, G., et al., *Evaluation of the incorporation of bone grafts used in maxillofacial surgery with ^{18}F fluoride ion and dynamic positron emission tomography*. European Journal of Nuclear Medicine, 1995. **22**(10): p. 1133-1140.
 38. Jauregui-Osoro, M., et al., *Synthesis and biological evaluation of $[(^{18}\text{F})\text{tetrafluoroborate}]$: a PET imaging agent for thyroid disease and reporter gene imaging of the sodium/iodide symporter*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2010. **37**(11): p. 2108-16.
 39. Tocantins, L.M., *Rapid absorption of substances injected into the bone marrow*. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 1940. **45**: p. 292-296.
 40. Gorkiewicz, T., et al., *Matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) is indispensable for long term potentiation in the central and basal but not in the lateral nucleus of the amygdala*. Frontiers in Cellular Neuroscience, 2015. **9**: p. 73.
 41. Knapska, E., et al., *Reward learning requires activity of matrix metalloproteinase-9 in the central amygdala*. J Neurosci, 2013. **33**(36): p. 14591-600.
 42. Jourquin, J., et al., *Neuronal activity-dependent increase of net matrix metalloproteinase activity is associated with MMP-9 neurotoxicity after kainate*. European Journal of Neuroscience, 2003. **18**(6): p. 1507-1517.
 43. Nagy, V., et al., *Matrix metalloproteinase-9 is required for hippocampal late-phase long-term potentiation and memory*. J Neurosci, 2006. **26**(7): p. 1923-34.
 44. Kiryk, A., et al., *Cognitive abilities of Alzheimer's disease transgenic mice are modulated by social context and circadian rhythm*. Current Alzheimer Research, 2011. **8**(8): p. 883-892.

[I] H.Kallmann Natur und Technik (July 1947)

[II] P. R. Bell, "The Use of Anthracene as a Scintillation Counter" Phys. Rev. 73, 1405-1406 (1948)

[III] R. Hofstadter "Alkali Halide Scintillation Counters" Phys. Rev. 74, 100-101 (1948)

[IV] P. P. Day, "Electromagnetic Spectrum of Am^{241} ", Phys. Rev. 97, 689-700 (1955)

[V] R. D. Evans and H. V. Neher, "The Nature of Statistical Fluctuations with Applications to Cosmic Rays" Phys. Rev. 45, 144-151 (1934)

[VI] Buzhan, P., B. Dolgoshein, L. Filatov, A. Ilyin, V. Kantzerov, V. Kaplin, A. Karakash, F. Kayumov, S. Klemin, E. Popova and S. Smirnov (2003). "Silicon photomultiplier and its possible applications." Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment **504**(1-3): 48-52.

- [VII] Schaart, D. R., S. Seifert, R. Vinke, H. T. Van Dam, P. Dendooven, H. Löhner and F. J. Beekman (2010). "LaBr₃:Ce and SiPMs for time-of-flight PET: Achieving 100 ps coincidence resolving time." *Physics in Medicine and Biology* **55**(7): N179-N189.
- [VIII] M. Balcerzyk, M. Moszyński, M. Kapusta "Comparison of LaCl₃:Ce and NaI(Tl) scintillators in γ -ray spectrometry" *Nucl. Instr. Meth. A* **537** (2005) 50–56,
- [IX] M. Balcerzyk, Z. Gontarz, M. Moszynski, M. Kapusta "Future hosts for fast and high light output cerium doped scintillator", *Journal of Luminescence* vol.87-89, May 2000, pp.963-6
- [X] M. Balcerzyk, Z. Brylewicz, A. Ostrowski, Z. Gontarz, M. Moszyński, W.W. Moses, M.J. Weber, S. Derenzo, M. Kapusta, and J. Zachara "Search for indium and thallium based high density scintillators" 2000 IEEE Nuclear Science Symposium. Conference Record (Cat. No.00CH37149). IEEE. Part vol.1, 2000, pp.6/25-9
- [XI] Marcin Balcerzyk "New scintillating materials for γ -ray spectroscopy and detection", Ph.D. thesis, Świerk Dec. 1997, in Polish <https://1drv.ms/b/s!AsoskroCgqOLhAI75cwP2EMdLOtkag>
- [XII] P.Iredale "The non-proportional response of NaI(Tl) crystals to γ -rays" *Nucl. Instr. Meth.* **11** (1961) 336-9
- [XIII] P.Iredale "The effect of the non-proportional response of NaI(Tl) crystals to electrons upon the resolution for γ -rays" *Nucl. Instr. Meth.* **11** (1961) 340-6
- [XIV] M. Moszyński, J. Zalipska, M. Balcerzyk, M. Kapusta, W. Mengesha and J. D. Valentine "Intrinsic energy resolution of NaI(Tl)" *Nucl. Instr. Meth. A* **484** (2002) 259–269
- [XV] M. Balcerzyk, M. Moszyński and M. Kapusta "Energy resolution of contemporary scintillators. Quest for high resolution, proportional detector." Proceedings of the Fifth International Conference on Inorganic Scintillators and Their Applications, SCINT99, Moscow, August 16-20, 1999, pp.167-172,
- [XVI] A. Lempicki, C. Brecher, D. Wisniewski, E. Zych, A.J. Wojtowicz, "Lutetium aluminate: Spectroscopic and scintillation properties." *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **43** (1996) 1316-1320
- [XVII] M. Balcerzyk, M. Moszynski, Z. Galazka, M. Kapusta, A. Syntfeld, J.L. Lefaucher, „Perspectives for high resolution and high light output LuAP:Ce crystals" (2005) *IEEE Transactions on Nuclear Science* **52**(5 III): 1823-1829..
- [XVIII] W. Y. Ching, Yong-Nian Xu, "Nonscalability and nontransferability in the electronic properties of the Y-Al-O system." *Phys. Rev. B* **59** (1999) 12 815 -12821
- [XIX] W. Mengesha, T.D. Taulbee, B.D. Rooney and J.D. Valentine "Light yield nonproportionality of CsI(Tl), CsI(Na), and YAP." *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **45** (1998) 456-461
- [XX] P. Dorenbos, J.T.M de Haas and C.W.E. van Eijk "Non-proportionality in the scintillation response and the energy resolution obtainable with scintillation crystals." *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **42** (1995) 2190-2202
- [XXI] M. Balcerzyk, W. Klamra, M. Moszyński, M. Kapusta, M. Szawlowski "Energy Resolution and Nonproportionality of ZnSe:Te scintillator studied by large area avalanche photodiodes and photomultipliers." *Nucl. Instr. Meth. A* vol 482/3 (April 2002) pp 720-727
- [XXII] M. Balcerzyk, M. Moszyński, M. Kapusta, D. Wolski, J. Pawelke, C. L. Melcher "YSO, LSO, GSO and LGSO. A Study of Energy Resolution and Nonproportionality" *IEEE Transactions on Nuclear Science* vol.47, Aug. 2000, pp.1319-23
- [XXIII] M. Balcerzyk, W. Klamra, M. Moszynski, M. Kapusta, M. Szawlowski "Nonproportionality and temporal response of ZnSe:Te scintillator studied by large area avalanche photodiodes and photomultipliers." Proceedings of The Fifth International Conference on Inorganic Scintillators and Their Applications, SCINT99, Moscow, August 16-20, 1999, pp. 571-6,
- [XXIV] M. Moszyński, M. Kapusta, J. Zalipska, M. Balcerzyk, D. Wolski, M. Szawlowski, W. Klamra, "Low energy gamma-rays scintillation detection with large area avalanche photodiodes." *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **46** (1999) 880-885.
- [XXV] D.W. Aitken, B.L. Beron, G. Yenicyay, H.R. Zulliger, "The fluorescent response of NaI(Tl), CsI(Tl), CsI(Na) and CaF₂(Eu) to x-rays and low energy gamma rays." *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **NS-14** (1967) 468-477.
- [XXVI] van Loef, E.V.D.; Mengesha, W.; Valentine, J.D.; Dorenbos, P.; van Eijk, C.W.E.; "Nonproportionality and energy resolution of a LaCl₃:10% Ce³⁺ scintillation crystal" *IEEE Trans. Nucl. Sci.* vol 50 Feb. 2003 pp :155 - 158
- [XXVII] E.V.D. Van Loef . P. Dorenbos, C.W.E. Van Eijk, K. Kramer, H.U. Gudel "High-energy-resolution scintillator: Ce³⁺ activated LaCl₃." *Appl. Phys. Lett.*, **77** (2000) 1467-1468.
- [XXVIII] J. C. Van't Spijker, P. Dorenbos, J. T. M. De Haas, C. W. E. Van Eijk, H. U. Güdel and K. Krämer „Scintillation properties of K₂LaCl₅ with Ce doping" *Radiation Measurements* Vol 24, October 1995, 379-381
- [XXIX] Valentine, J. D., B. D. Rooney and J. Li (1998). "The light yield nonproportionality component of scintillator energy resolution." *IEEE Transactions on Nuclear Science* **45**(3): 512-517.

- [XXX] W. Klamra, A. Kerek, M. Moszynski, L-O. Norlin, D. Novák and G. Possnert "Response of BaF₂ and YAP:Ce to heavy ions" *Nucl. Instr. Meth* **A444** (2000) 626
- [XXXI] Pierre De Marcillac, Noël Coron, Gérard Dambier, Jacques Leblanc & Jean-Pierre Moalic "Experimental detection of alpha-particles from the radioactive decay of natural bismuth" *Nature* **422**, 876 - 878 (24 April 2003); doi:10.1038/nature01541
- XXXII M. Balcerzyk, L. Caballero, C. Correcher, A. Gonzalez, C. Vazquez, J.L. Rubio, G. Kontaxakis, M.A. Pozo and J.M. Benlloch (2012). Virtual PET Scanner – From Simulation in GATE to a Final Multiring Albira PET/SPECT/CT Camera, Positron Emission Tomography - Current Clinical and Research Aspects, Dr. Chia-Hung Hsieh (Ed.), ISBN: 978-953-307-824-3, InTech, DOI: 10.5772/30429. Available from: <http://www.intechopen.com/books/positron-emission-tomography-current-clinical-and-research-aspects/virtual-pet-scanner-from-simulation-in-gate-to-a-final-multiring-albira-pet-spect-ct-camera>
- XXXIII Performance Measurements of Small Animal Positron Emission Tomographs, National Electrical Manufacturers Association, 2008, <http://hggm.es/animalpet/>
- XXXIV M Balcerzyk, G Kontaxakis, M Delgado, L Garcia-Garcia, C Correcher, A J. Gonzalez, A Gonzalez, J L. Rubio, J M. Benlloch, M A Pozo "Initial performance evaluation of a high resolution Albira small animal positron emission tomography scanner with monolithic crystals and depth-of-interaction encoding from user's perspective." *Meas Sci Tech* 20 (2009) 104011 (6pp).
- XXXV Balcerzyk M., Mormann D., Breskin A., Singh B.K., Freitas E.D.C., Chechik R., Klin M., Rappaport M. Methods of preparation and performance of sealed gas photomultipliers for visible light *IEEE Transactions on Nuclear Science* 2003;**50**:847-54
- XXXVI Ariadna Corral*, Marcin **Balcerzyk***, Ángel Parrado-Gallego, Isabel Fernández-Gómez, David R.Lamprea, Alberto Olmo, Ramón Risco. * both authors contributed equally to the paper. *Assessment of the cryoprotectant concentration inside a bulky organ for cryopreservation using X-ray computed tomography Cryobiology*, accepted for publication (9-2015) DOI: 10.1016/j.cryobiol.2015.09.007
- XXXVII Juan F. Martín-Rodríguez, Jose L. Muñoz-Bravo, Alejandro Ibañez-Costa, Laura Fernandez-Maza, Marcin **Balcerzyk**, Rocío Leal-Campanario, Raúl M. Luque, Justo P. Castaño, Eva Venegas-Moreno, Alfonso Soto-Moreno, Alfonso Leal-Cerro, David A. Cano *Molecular Characterization of Growth Hormone-producing Tumors in the GC Rat Model of Acromegaly Scientific Reports*, (2015) **5**: 16298.
- XXXVIII Presented in World Molecular Imaging Congress, Nice September 2008 as poster no 0963 "Metabolic PET Imaging in Experimental Animal Model of Ischemic Stroke" Miguel A. Pozo, Mercedes Delgado, Mónica Sobrado, Luis García-García, Marcin Balcerzyk, George Kontaxakis, M. Ángeles Moro, Ignacio Lizasoain). The work was done in M.A. Pozo lab under his lead.
Published in Sobrado, M., M. Delgado, E. Fernandez-Valle, L. Garcia-Garcia, M. Torres, J. Sanchez-Prieto, J. Vivancos, R. Manzanares, M. A. Moro, M. A. Pozo and I. Lizasoain (2011). "Longitudinal studies of ischemic penumbra by using (18)F-FDG PET and MRI techniques in permanent and transient focal cerebral ischemia in rats." *NeuroImage* **57**(1): 45-54.
- XXXIX Barco A, Patterson S, Alarcon JM, Gromova P, Mata-Roig M, Morozov A, Kandel ER. 2005. Gene expression profiling of facilitated L-LTP in VP16-CREB mice reveals that BDNF is critical for the maintenance of LTP and its synaptic capture. *Neuron*. 48:123--137.
- XL Yin J. C., Wallach J. S., Del Vecchio M., Wilder E. L., Zhou H., Quinn W. G. and Tully T. (1994) Induction of a dominant negative CREB transgene specifically blocks long-term memory in *Drosophila*. *Cell* 79, 49–58
- XLI Kandel ER. 2001. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science*. 294:1030--1038.
- XLII Konopka D., Szklarczyk A. W., Filipkowski R. K., Trauzold A., Nowicka D., Hetman M. and Kaczmarek L. (1998) Plasticity- and neurodegeneration-linked CREM/ICER mRNA expression in the rat brain. *Neuroscience* 86, 499–510.
- XLIII Staiger J. F., Bisler S., Schleicher A., Gass P., Stehle J. H. and Zilles K. (2000) Exploration of a novel environment leads to the expression of inducible transcription factors in barrel-related columns. *Neuroscience* 99, 7–16.
- XLIV Jancic D, Lopez de Armentia M, Valor LM, Olivares R, Barco A. Inhibition of cAMP Response Element-Binding Protein Reduces Neuronal Excitability and Plasticity, and Triggers Neurodegeneration. *Cereb Cortex*. 2009 Feb 12. [Epub ahead of print]

- XLV Lamberty Y and Klitgaard H, 2000, Consequences of Pentylentetrazole Kindling on Spatial Memory and Emotional Responding in the Rat, *Epilepsy Behav.* 2000 Aug;1(4):256-261.
- XLVI Pablo Bascuñana, Julian Javela, Mercedes Delgado, Luís García, Marcin Balcerzyk, Eduardo D. Martín, Miguel A. Pozo (2009) Positron Emission Tomography study of metabolic activity of the central nervous system during inactivation of gabaergic system. Abstract for XIII Congress of Spanish Society for Neuroscience 16-19 Sept 2009, Tarragona, Spain, www.senc2009.com
- XLVII Lopez de Armentia M, Jancic D, Olivares R, Alarcon JM, Kandel ER, Barco A (2007) cAMP response element-binding protein-mediated gene expression increases the intrinsic excitability of CA1 pyramidal neurons. *J Neurosci* 27:13909–13918
- XLVIII Z. Werb, ECM and cell surface proteolysis: regulating cellular ecology. *Cell* 1997;91:439–442.
Vu, T.H., and Werb, Z. (1998). Gelatinase B: structure, regulation, and function. In *Matrix Metalloproteinases*, W.C. Parks and R.P. Mecham, eds. (San Diego: Academic Press), pp. 115–148
- XLIX Dzwonek J, Ryłski M, Kaczmarek L. Matrix metalloproteinases and their endogenous inhibitors in neuronal physiology of the adult brain. *FEBS Lett.* 2004;567:129-35.
- L Szklarczyk A, Lapinska J, Ryłski M, McKay RD, Kaczmarek L. Matrix metalloproteinase-9 undergoes expression and activation during dendritic remodeling in adult hippocampus. *J Neurosci* 2002; 22: 920-30.
- LI Nagy V, Bozdagi O, Matynia A, Balcerzyk M, Okulski P, Dzwonek J, Costa RM, Silva AJ, Kaczmarek L, Huntley GW. Matrix metalloproteinase-9 is required for hippocampal late-phase long-term potentiation and memory. *J Neurosci* 2006; 26: 1923-1934.
- LII Okulski P, Jay TM, Jaworski J, Duniec K, Dzwonek J, Konopacki FA, Wilczynski GM, Sánchez-Capelo A, Mallet J, Kaczmarek L. TIMP-1 Abolishes MMP-9-Dependent Long-Lasting Long-Term Potentiation in the Prefrontal Cortex, *Biol. Psych.* 2007;62:359-62
- LIJ Knapka E, Walasek G, Nikolaev E, Neuhausser-Wespy F, Lipp HP, Kaczmarek L, Werka T. Differential involvement of the central amygdala in appetitive versus aversive learning. *Learn Mem* 2006; 13: 192-200
- LIV Everitt BJ, Cardinal RN, Parkinson JA, Robbins TW. Appetitive behavior: impact of amygdala-dependent mechanisms of emotional learning. *Ann NY Acad Sci* 2003; 985: 233-250.
- LV Balleine BW, Killcross S. Parallel incentive processing: an integrated view of amygdala function. *Trends Neurosci* 2006; 29: 272-279.
- LVI Knapka E, Nikolaev E, Boguszewski P, Walasek G, Blaszczyk J, Kaczmarek L, Werka T. Between-subject transfer of emotional information evokes specific pattern of amygdala activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 3858-3862
- LVII Knapka E, Radwanska K, Werka T, Kaczmarek L. Functional internal complexity of amygdala: focus on gene activity mapping following behavioral training and drugs of abuse *Physiol Rev* 2007; 87:1113-73
- LVIII St Andre J, Albanos K, Reilly S. C-fos expression in the rat brain following lithium chloride-induced illness. *Brain Res.* 2007;1135:122-128.
- LIX Wilczynski G et al Important role of matrix metalloproteinase 9 in epileptogenesis *J. Cell Biol* 2008;180:1021-1035
- LX T.Górkiewicz, M.Wawrzyniak, M.Balcerzyk, V.Lioudyno, P.Michaluk, M. Gawlak, L.Kaczmarek The Long Term Potentiation in amygdalar BLA-CE pathway from MMP-9 overexpressed rats. Oral communication presented at Physiology 2008– University of Cambridge, UK
- LXI Jolas T, Zhang XS, Zhang Q, Wong G, Del Vecchio R, Gold L, Priestley T. Long-term potentiation is increased in the CA1 area of the hippocampus of APP(swe/ind) CRND8 mice. *Neurobiol Dis.* 2002;11:394-409.
- LXII Hyde LA, Kazdoba TM, Grilli M, Lozza G, Brusa R, Zhang Q, Wong GT, McCool MF, Zhang L, Parker EM, Higgins GA. Age-progressing cognitive impairments and neuropathology in transgenic CRND8 mice. *Behav Brain Res.* 2005;160:344-55.