

Weneri Lindberg

# NEUTRONIKUVANTAMINEN BIOLOGISISSA JA KLIINISISSÄ KÄYTTÖKOHTEISSA

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta  
Kandidaatintyö  
Tarkastaja: Jari Hyttinen  
4/2020

# TIIVISTELMÄ

Werner Lindberg: Neutronikuvantaminen biologisissa ja kliinisissä käyttökohteissa / Neutron Imaging of Biological and Medical Targets  
Kandidaatintyö  
Tampereen yliopisto  
Bioteknologia ja biolääketieteen tekniikka  
4/2020

---

Neutronikuvantaminen perustuu eri energisten neutronien ominaiseen vaimenemiseen ja siirontaan eri isotoopeissa. Näytettä pommitetaan neutroneilla, joista näytteen kanssa vuorovaikutaneet ja vuorovaikuttamattomat neutronit havaitaan detektoreilla. Saatu signaali käsitellään, minkä jälkeen kuvastusta näytteestä muodostuu omanlaatuinen kuva, joka muistuttaa käänteistä röntgenkuvaa. Neutronikuvantamista on monipuolisesti käytetty esimerkiksi teollisuudessa, paleontologiassa ja kasvitieteessä sekä materiaalitekniikassa, mutta se ei ole yleistynyt sairaalakäyttöön tai kliinisiin sovelluksiin.

Työn tarkoituksena oli selvittää, voisiko neutronikuvantamista hyödyntää biologisiin ja kliinisiin sovelluksiin ja toisiko se uutta tietoa perinteisten kuvantamismenetelmien rinnalle. Työssä haluttiin myös tarjota ajankohtaisia hyödyntämismahdollisuuksia ja esittää uusimpia biologisia ja kliinisiä käyttökohteita.

Työn tuloksena oli, että neutronikuvantamista voidaan laaja-alaisesti hyödyntää biologisiin ja kliinisiin sovelluksiin, mutta neutronitekniikkaa on kehitettävä, jotta se yleisesti hyväksyttäisiin sairaalakäyttöön. Täten työssä koottiin esiteltyjen käyttökohteiden vahvuudet, rajoitukset ja jatkomahdollisuudet tulevaisuutta varten.

Avainsanat: neutronikuvantaminen, sairaalafysiikka, syöpädiagnoosi, NSECT, neutroni

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

# SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO .....	1
2. NEUTRONIT KUVANTAMISESSA.....	2
2.1 Perusominaisuudet .....	2
2.2 Energiatermit.....	4
2.3 Tyypilliset vuorovaikutusmekanismit ja vaimentuminen .....	6
2.4 Tuottaminen ja havaitseminen .....	9
3. LUUN OMINAISUUKSIEN KUVANTAMINEN .....	12
4. HAMPAAT JA LASI-IONOMEERISEMENTIT.....	16
5. KEUHKOJEN RAKENTEET.....	18
6. RINTASYÖVÄN HAVAITSEMINEN .....	21
7. YHTEENVETO.....	23
LÄHTEET .....	25

# 1. JOHDANTO

Ihmisten tauti- ja syöpädiagnoosien haittana ovat ylimääräiset koepalat ja näytteiden otot. Perinteiset kuvantamismenetelmät tarjoavat näistä tietoa, mutta eivät välttämättä varmista kasvaimen olemassaoloa. Magneettikuvaaminen on kallista ja aikaa vievää ja röntgen puolestaan tarjoaa vain rajallisesti tietoa ihmiskehosta. Neutronikuvilla voitaisiin täydentää nykyisten kuvausmenetelmien tietoa ja varmistaa entistä laadukkaampi ja parempi hoito.

Viime vuosien aikana neutronikuvantaminen on kehittynyt merkittävästi (Kardjilov et al. 2018). Neutronikuvantaminen on näytteiden kuvantamismenetelmä, jolla tarkastellaan useimmiten kuvantamiskohteen sisäisiä rakenteita. Tieto näytteen sisältä saadaan hyödyntämällä neutronien vuorovaikutuksia näytteen rakenteiden kanssa. Lopullinen kuva muodostetaan signaalista, joka on syntynyt havaitsemalla näytteen kanssa vuorovaikuttaneet neutronit. Neutronikuvantaminen voi tarjota vaihtoehdon perinteisille kliinisille kuvantamismenetelmille, kuten röntgenkuvantamiselle.

Tämän työn tarkoitus on tehdä kirjallisuuskatsaus neutronikuvantamisen tilanteesta biologisissa ja kliinisissä käyttökohteissa sekä tarjota riittävästi ymmärrystä neutroneista. Työn motivaationa on selvittää, voisiko neutroneita hyödyntää kliinisiin sovelluksiin. Voisiko neutronikuvantamisen yhdistää perinteisten kliinisten kuvantamismenetelmien rinnalle? Tarjoaisivatko neutronikuvat uusia hyödyntämismahdollisuuksia? Neutroniteknikan edut ja rajoitukset ovat käyttökohteesta riippuvaisia, joten on olennaista tarkastella niitä tapauskohtaisesti.

Luvussa 2 käsitellään neutronien tyypillisiä piirteitä ja ominaisuuksia. Luvun pääpaino on neutronikuvantamisen viitekehyksessä. Luvuissa 3-6 käsitellään biologisia ja kliinisiä käyttökohteita. Ensin on tarvittaessa lyhyt esittelykappale, sitten käyttökohteen vahvuudet, joiden jälkeen esitellään sen hankaluudet ja rajoitukset. Kunkin luvun lopussa mietitään sovelluksen tarjoamia hyödyntämismahdollisuuksia. Viimeiseksi luvussa 7 esitetään yhteenveto työstä.

## 2. NEUTRONIT KUVANTAMISESSA

### 2.1 Perusominaisuudet

Neutroni on hiukkanen, jota on useimmiten alkuaineiden ytimissä. Taulukossa 1 esitetään tunnettuja neutronin perusominaisuuksia.

**Taulukko 1.** Neutronin ominaisuuksia (Valtanen 2019, s. 442)

Elinaika (s)	Kvarkit	Luokitus	Massa (MeV/c <sup>2</sup> )	Spin	Outous
889	udd	Baryoni	940	1/2	0

Taulukon 1 neutronin elinaikaa ja massaa ei voida määrittää tarkasti Heisenbergin epätarkkuusperiaatteen mukaan. Periaate on

$$\Delta E \Delta t \geq \frac{\hbar}{2}, \quad (1)$$

jossa  $\hbar$  on redusoitu Planckin vakio,  $\Delta E$  energian epätarkkuus ja  $\Delta t$  on mittausaika. Planckin vakio tiedetään olevan  $6,6260693 \cdot 10^{-34} \text{ Js}$  (Valtanen 2019, s. 426). Lasketaan neutronin energian minimiepätarkkuus, kun neutronin energiaa mitataan sen eliniän verran. Tällöin neutronin energian minimiepätarkkuus on

$$\begin{aligned} \Delta E &= \frac{\left(\frac{\hbar}{2}\right)}{\Delta t} \\ &= \frac{6,6260693 \cdot 10^{-34} \text{ Js}/2\pi}{889 \text{ s}} \\ &= 5,853883756 \cdot 10^{-37} \text{ J} \end{aligned} \quad (2)$$

eli pyöristettynä

$$\Delta E \approx 5,85 \cdot 10^{-37} \text{ J}.$$

Vastavuoroisesti neutronin eliniän minimiepätarkkuus on

$$\Delta t = \frac{\left(\frac{\hbar}{2}\right)}{\Delta E}. \quad (3)$$

Tiedetään myös, että energia on

$$E = mc^2, \quad (4)$$

jossa  $m$  on massa ja  $c$  on valonnopeus. Yhdistetään kaavat (3) ja (4), jolloin saadaan

$$\Delta t = \frac{\left(\frac{\hbar}{2}\right)}{\Delta(mc^2)}. \quad (5)$$

Neutronin eliniän minimiepätarkkuus on siis

$$\begin{aligned} \Delta t &= \frac{6,6260693 \cdot 10^{-34} \text{ Js}/2\pi}{940 \text{ MeV}} \\ &= 3,455473863 \cdot 10^{-24} \text{ s} \end{aligned}$$

eli pyöristettynä

$$\Delta t \approx 3,46 \cdot 10^{-24} \text{ s}.$$

Kyseessä on neutronin perusominaisuus, joka ei johdu mittausvirheestä. Vaikka vaapaalla neutronilla on suhteellisen pitkä elinaika, niin sillä ei ole neutronikuvantamisen kannalta suurta merkitystä. Tämä johtuu siitä, että neutronit kerkeävät todennäköisesti vuorovaikuttamaan aineen kanssa ennen elinajan loppumista esimerkiksi reaktiolla  $^{14}\text{N}(n, p)^{14}\text{C}$ . Lisäksi esitelty neutronin massa on erittäin pieni, joten gravitaatiovoimalla ei juuri ole siihen vaikutusta.

Neutronin magneettinen momentti on vastakkainen sen spiniin nähden eli

$$\mu_n = -1.91304273 \mu_N,$$

jossa  $\mu_N$  on ydinmagnetoni, jonka määritelmä on

$$\mu_N = \frac{e\hbar}{2m}, \quad (6)$$

jonka  $m$  on hiukkasen eli tässä tapauksessa neutronin lepomassa (Tanabashi et al. 2019) Tiedetään myös, että ylös eli u-kvarkin varaus  $+2/3$  ja alas eli d-kvarkin varaus on  $-1/3$  (Valtananen 2019, s. 441). Neutronilla on siis sisäisiä varauksia, mutta kun ne laskeetaan yhteen, niin niiden summa on nolla. Täten neutronin nettovaraus on nolla. Näin ollen neutronia ei saada kiihdytettyä magneetti- tai sähkökentän avulla. Tästä huolimatta magneettikentällä on neutroniin vaikutusta, koska sillä on magneettinen momentti. Tästä syystä neutroni pyrkii suuntautumaan ulkoisen magneettikentän suuntaiseksi. Toisin sanoen kyseessä oleva vääntömomenttivektori

$$\boldsymbol{\tau} = \boldsymbol{\mu} \times \boldsymbol{B}, \quad (7)$$

jossa  $\boldsymbol{\mu}$  on magneettisen dipolimomentin vektori ja  $\boldsymbol{B}$  on ulkoisen magneettikentän vektori. Kuten protoneilla, myös neutronilla tapahtuu prekessioilmiö Larmorin kulmataajuudella, joka on

$$\omega = -\frac{eg}{2m}B, \quad (8)$$

jossa  $g$  on hiukkaselle ominainen vakio (engl.  $g$ -factor),  $m$  on massa ja  $B$  magneettikentän skalaarisuure.

Fermi loi aikanaan vuonna 1933 kvanttimekaniikkaan pohjautuvan teoreettisen pohjan beetahajoamiselle. Vapaa neutroni on epästabiili ja se hajoaa sen eliniän loppuessa  $\beta^-$ -hajoamisella, joka on

$$n \rightarrow p + e^- + \bar{\nu}_e \quad (9)$$

jossa  $p$  on protoni,  $e^-$  on elektroni ja  $\bar{\nu}_e$  on antineutriino. Huomioidaan, että Fermi alun perin arveli kyseessä olevan neutriino eikä antineutriino. Neutroni muuttuu protoniksi ja hajoamisessa muodostuu antineutriino ja elektroni. (Wilson 1968) Perusvuorovaikutuksista heikkovuorovaikutus mahdollistaa neutronin muuttumisen protoniksi, koska se muuttaa neutronin  $d$ -kvarkin  $u$ -kvarkiksi. Saadaan kaksi  $u$ -kvarkkia ja yksi  $d$ -kvarkki eli näiden kvarkkien varaukset laskettuna yhteen on  $+1$ , joka on tunnetusti protonin nettovaraus. Heikkoa vuorovaikutusta välittää  $W$ -bosonit, joista  $W^-$ -bosoni hajoaa kyseisessä tilanteessa elektroniksi ja neutriinoksi.  $W$ -bosonien olemassaolo todistettiin 1980-luvulla CERN:issä ja ne ovat massallisia välittäjähiukkasia (Banner et al. 1983; Sajot et al. 1983). Pitkään arveltiin, että antineutriino on massaton tai lähes massaton, mutta nykyään tiedetään sillä olevan massa, vaikkakin sen arvo on hyvin pieni (Eitel 2005).

## 2.2 Energiatermit

Neutroneita nimetään vaihtelevasti riippuen niiden kineettisestä energiasta, koska eri energiset neutronit vuorovaikuttavat aineen kanssa eri tavoin ja käyttökohteet vaihtelevat sekä tuottotavoissa on eroja (Carpenter & Loong 2015, s. 68). Kaikille nimille ei ole yksiselitteistä määritelmää. Taulukossa 2 on yksi tapa esittää neutronien nimeäminen.

**Taulukko 2.** Neutronien energioiden termit (perustuu lähteeseen Carron, N. J. 2006, s. 308)

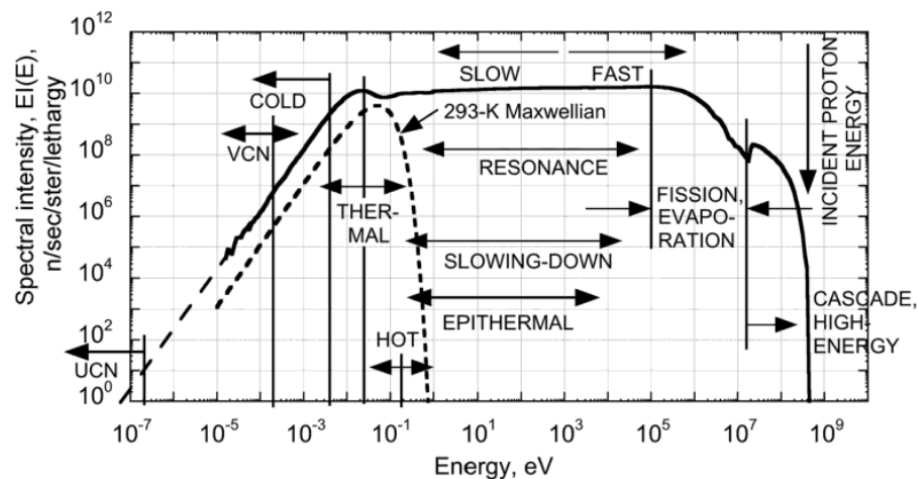
Energia (eV)	Termi
0–0.025	Kylmät (engl. cold)
0.025 (293,15 K)	Termiset (engl. thermal)
0.025–0.4	Epitermaaliset (engl. epithermal)
0.4–0.6	Kadmiumiset (engl. cadmium)
0.6–1.0	Epikadmiumiset (engl. epicadmium)
1–10	Hitaat (engl. slow)
10–300	Resonanssiset (engl. resonance)
300– $1 \cdot 10^6$	Keskitasoiset (engl. intermediate)
$1 \cdot 10^6$ – $20 \cdot 10^6$	Nopeat (engl. fast)
$> 20 \cdot 10^6$	Relativistiset (engl. relativistic)

Nimeämisessä on poikkeuksia aihekohtaisesti. Esimerkiksi Carpenter ja Loong (2015, s. 67) määrittävät hitaiksi neutroneiksi kaikki neutronit, joiden kineettinen energia on alle 1000 eV:a, ja joita yleensä käytetään sirontatutkimuksissa. He myös sanovat kaikkia neutroneita, joiden kineettinen energia on yli 1000 eV:a niin sanotusti nopeiksi neutroneiksi.

Termisillä neutroneilla syntyy Maxwell-Boltzmannin todennäköisyysjakauma, jonka tiheysfunktio on

$$f(x) = \sqrt{\frac{2}{\pi}} \frac{x^2 e^{-\frac{x^2}{2a^2}}}{a^3} \quad (10)$$

jossa  $a$  on vakio ja  $x$  on neutronin tapauksessa neutronin energia. Jakauma on riippuvainen lämpötilasta, mutta huoneen lämpötilassa termisten neutronien Maxwell-Boltzmannin jakauman odotusarvo on 0.025 eV. (Carron, N. J. 2006, s. 308) Kuvan 1 kuvaaja havainnollistaa miltä jakauma voi näyttää termisten neutronien energia-alueella.



**Kuva 1.** Neutronien spektrin intensiteetti energian funktiona, kun neutronit kulkevat 100 K:n metaanissa (Carpenter & Loong 2015, s. 68).

Edellisestä kuvasta havaitaan, että kylmemmässä lämpötilassa  $T$  termisten neutronien jakauma on kuvaajassa enemmän vasemmalla kuin huoneen lämpötilassa oleva jakauma. Lyhenne UCN tarkoittaa "ultra-cold neutron" ja VCN tarkoittaa "very cold neutron" (Carpenter & Loong 2015, s. 68).

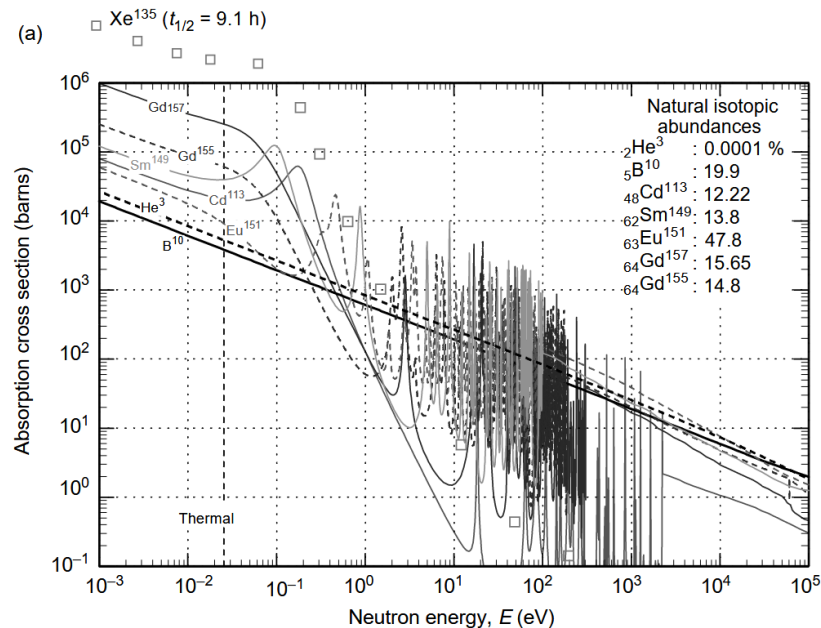
Kylmät neutronit on määritelty monikiteisen berylliumin avulla niin, että

$$\lambda_{\text{kylmät neutronit}} \geq \lambda_{\text{Be}} = 2d_{\text{max}}^{\text{Be}} = 3.97 \text{ \AA}, \quad (11)$$

jossa  $\lambda$ :t ovat aallonpituuksia ja  $2d_{\text{max}}^{\text{Be}}$  on monikiteisen berylliumin Bragg reuna (engl. Bragg edge) (Carpenter & Loong 2015, s. 69). Bragg reunalla viitataan siihen, että Braggin lain sinitermin kulma on  $90^\circ$ , jolloin sinitermistä tulee 1.



Isotoopin  $^{113}\text{Cd}$  vaikutusala on erittäin suuri pienillä neutronin energioilla (Carron, N. J. 2006, p.308), joten sitä käytetään neutronien energiatermeissä. Toisin sanoen  $^{113}\text{Cd}$  absorboi neutroneita hyvin. Kuvassa 2 esitetään isotoopin  $^{113}\text{Cd}$  vaikutusala.



**Kuva 2.** Neutroneita hyvin absorboivien isotooppien vaikutusala neutronin energian funktiona (Carron, N. J. 2006, s. 314)

Isotoopin  $^{113}\text{Cd}$  vaikutusalan huippu on muita isotooppeja korkeammalla alhaisilla energioilla. Poikkeuksena on  $^{135}\text{Xe}$ .

Resonanssiset neutronit -termi on osaltaan harhaanjohtava. Usein kyseisellä energia-alueella tapahtuu ydinresonanssireaktioita, mutta myös alhaisemilla ja korkeammilla energioilla on havaittu ydinresonanssireaktioita (Carron, N. J. 2006, s. 308–309). Resonanssialueet ovat nähtävissä esimerkiksi neutronien vaikutusala-kuvaajissa tiiviinä sahalaitoina. Resonanssipiikki syntyy, kun neutronin sidosenergia ja kineettinen energia on ytimen seuraavan diskreettisen energiatilan suuruinen (U.S Department of Energy 1993, moduuli 2, s. 9).

Relativistisilla neutroneilla vauhti on huomattavan suuri, jolloin erityisen suhteellisuus teorian merkitys kasvaa. Siksi niitä kutsutaan relativistisiksi neutroneiksi. (Carron, N. J. 2006, s. 309)

### 2.3 Tyypilliset vuorovaikutusmekanismit ja vaimentuminen

Neutronit vuorovaikuttavat suurimmalta osin alkuaineiden ytimien kanssa. Hitailta ja vähäenergisisillä neutroneilla tapahtuu useimmiten epäelastista sirontaa (Carpenter and Loong 2015, s. 14). Tilanteessa neutronin kineettinen energia tai liikemäärä eivät säily.

Neutroni absorboituu törmättävän atomin ytimeen luovuttaen osan sen energiasta ytimelle. Sitten neutroni emittoituu vähäenergisempänä ja liikemäärältään pienempänä ytimeestä. Usein ytimelle ei ole energiaa edullista jäädä virittyneeseen tilaan, jolloin se purkaa energian esimerkiksi gammasäteinä. Energian ollessa riittävän suuri tapahtuu elastista sirontaa, kuten esimerkiksi nopeilla neutroneilla (Carpenter and Loong 2015, s. 14). Kyseinen tilanne muistuttaa curling-kivien törmäämistä toisiinsa, mitä voi tarkastella yleisesti tunnettujen liikemäärän ja -energian säilymislakien avulla, koska liikemäärä ja -energia säilyvät. Tapahtuma ei ole kuitenkaan täysin verrattavissa klassisen fysiikan tilanteeseen, koska kyseessä on ydinfysiikan ilmiö, joka voi tapahtua ainakin kahdella tapaa: neutroni käy atomin ytimessä ja virittää ytimen väliaikaisesti, jonka jälkeen neutroni lentää ulos ytimeistä tai vaihtoehtoisesti neutroni kimpoaa ytimeistä varsinaisesti koskematta siihen (U.S Department of Energy 1993, moduuli 1 s. 45). Joskus neutronit voivat kasvattaa kohdeytimet massalukua jäämällä ytimeen. Silti tapahtuman jälkeen ydin emittoi gammasäteilyä. On myös mahdollista, että kohdeytimen massaluku laskee törmäyksen jälkeen, koska ydin emittoi kaksi neutronia. (Verbeke 2000, s. 13) Esimerkkejä kliinisen viitekehäyksen reaktioista ovat  $^1H(n,\gamma)^2H$  ja  $^{14}N(n,p)^{14}C$ , jotka ovat tyypillisiä eläin- tai ihmiskudoksessa (Verbeke 2000, s. 14).

Neutronit vaimentuvat aineessa kaavalla

$$I = I_0 e^{-N\sigma_{nT}d}, \quad (12)$$

jossa  $I$  on kollimoidun neutronisäteen intensiteetti, kun neutronisäde on kulkenut aineessa ja  $I_0$  on aineeseen osuva kollimoidun neutronisäteen intensiteetti. Lisäksi  $N$  on atomien volyymitiheys (eng. volume density of atoms),  $\sigma_{nT}$  on neutronin "havaitsema" poikkipinta-ala suojamateriaalin atomiytimessä ja  $d$  on suojamateriaalin paksuus. On huomioitava, että yleensä

$$[\sigma_{nT}] = \text{barn},$$

joka on  $10^{-28} \text{ m}^2$  tai  $10^{-24} \text{ cm}^2$ . (Airey et al. 2012) Kaava (12) eli Beerin ja Lambertin heikkenemislaki voidaan esittää neutronien tilanteessa myös seuraavasti:

$$I = I_0 e^{-\Sigma d}, \quad (13)$$

jossa

$$\Sigma = N\sigma. \quad (14)$$

Pienestä sigmasta käytetään myös termiä vaimennuskerroin tai vaikutusala. Se on isotoopeille ominainen kerroin, joka riippuu näytteen lämpötilasta ja isotooppiin törmäävän neutronin energiasta (kuva 2). Vaikutusalan riippuvuus näytteen lämpötilasta on

$$\sigma = \sigma_0 \left( \frac{T_0}{T} \right)^{\frac{1}{2}}, \quad (15)$$

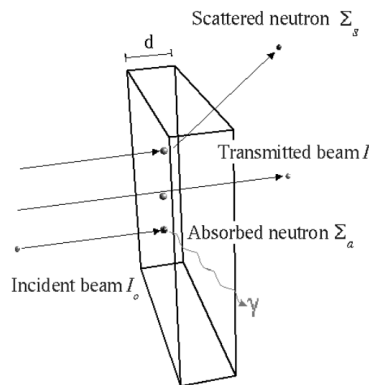
jossa  $T$ :t ovat lämpötiloja (U.S Department of Energy 1993, moduuli 2 s. 14). Volyymitiheys kirjoitettuna auki on

$$N = \frac{\rho}{A} N_A, \quad (16)$$

jossa  $\rho$  on tiheys,  $A$  on moolimassa ja  $N_A$  on Avogadron vakio. Kaavaan (13) on lisätty iso sigma, jotta se saadaan jaettu kahteen isoon sigma -termiin eli

$$\Sigma = \Sigma_a + \Sigma_s. \quad (17)$$

Kaavaa (17) ja (13) havainnollistetaan kuvassa 3.



**Kuva 3.** Neutronien absorptio ja sironta (Lunati 2003, s. 85)

Osa neutroneista siroaa, osa absorboituu ja osa pääsee kulkemaan aineen läpi. Kuvassa 4 esitetään alkuaineiden vaikutusalat neutroneille ja röntgensäteille.

		atomic number	13 Al	element	2 He												
			1.7e+00	cross section [barn]	1.3e+00												
1 H																	
3 Li	4 Be																
11 Na	12 Mg																
19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr
37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe
55 Cs	56 Ba	57 La *	72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Tl	82 Pb	83 Bi			
* 58 Ce		59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb	71 Lu			

		atomic number	13 Al	element	2 He												
			7.6e+00	cross section [barn]	9.9e-01												
1 H																	
3 Li	4 Be																
11 Na	12 Mg																
19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr
37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe
55 Cs	56 Ba	57 La *	72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Tl	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn
* 58 Ce		59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb	71 Lu			

**Kuva 4.** Alkuaineiden vaikutusalat 0,025 eV:n neutroneille (ylimmäinen) ja 0,1 eV:n röntgensäteille (alimmainen) (Grünauer 2005, s. 189).

Termiset neutronit vuorovaikuttavat kuvan 4 mukaan selvästi muita enemmän boorin, gadoliniumin ja kadmiumin sekä useiden lantanoidien kanssa. Pyritään kuitenkin tarkastelemaan vaikutusaloja ihmisen ja biologisten käyttökohteiden näkökulmasta. Tyypillistä suurempia vaikutusalan arvoja on isotoopeilla  $^{14}\text{N}$ ,  $^{14}\text{C}$  (Wagemans et al. 2000, s. 2) ja  $^1\text{H}$ . Kuvan 4 hapen isotoopilla  $^{16}\text{O}$  arvo on suhteellisen pieni, vaikka sitä kehossa onkin runsaasti. Kyseisessä kuvassa neutroneihin kohdistuvat vaikutusalat myös vaikuttavat epäsäännöllisemmältä kuin röntgensäteiden vaikutusalat. Lisäksi röntgenin vaimentuminen painottuu järjestysluvultaan isompiin alkuaineisiin, kun taas neutroneilla on tiettyjä poikkeuksia jaksollisessa järjestelmässä. Näiden vaikutusalojen arvoerojen takia neutroneilla otetut kuvat näyttävät suhteellisen vastakkaiselta verrattuna röntgenkuviin.

Kaavan (13) mukaan mitä suurempi kerroin, niin sitä enemmän neutronit ovat vaimentuneet tutkittavan näytteen toisella puolella eli neutronisuihkun intensiteetti on pienempi. Siksi saadaan pienempi signaali siltä alueelta, jossa alkuaineiden vaikutusala on iso kuin siltä alueelta, jossa alkuaineiden vaikutusala on pieni. Tästä syystä neutronikuviilla on kontrasti.

## 2.4 Tuottaminen ja havaitseminen

Neutronikuvantamisessa eri energisiä neutroneita tuotetaan lukuisilla eri menetelmillä ja reaktioilla. Tyypillisimmät reaktiot ovat esitelty taulukossa 3.

**Taulukko 3.** Neutroneita tuottavia reaktioita (perustuu lähteeseen Verbeke 2000, J.Csikai 1987 mukaan)

reaktio	vapautuva energia (MeV)
${}^2\text{H}(d, n) {}^3\text{He}$	3,270
${}^3\text{H}(d, n) {}^4\text{He}$	17,590
${}^3\text{H}(d, n) {}^3\text{He}$	-0,763
${}^7\text{Li}(d, n) {}^7\text{Be}$	-1,644
${}^9\text{Be}(d, n) {}^{10}\text{B}$	4,36
${}^7\text{Li}(d, n) {}^8\text{Be}$	15,03
${}^{51}\text{V}(p, n) {}^{51}\text{Cr}$	-0,33

Tässä muuttuja d tarkoittaa deuteriumia, p protonia ja n neutronia. Berylliumiin voidaan myös käyttää alfahiukkasia, jolloin  ${}^9\text{Be}(\alpha, n) {}^{12}\text{C}$  tai gammasäteilyä, jolloin  ${}^9\text{Be}(\gamma, n) {}^8\text{Be}$  (U.S Department of Energy 1993, moduuli 2 s. 3). Neutronikvantamisen alalla käytetään yleisesti termiä DD-reaktio, joka tarkoittaa deuterium-deuteriumreaktiota, kuten esimerkiksi taulukon 3 ylin reaktio. Toinen yleisesti käytettävä termi on DT-reaktio, joka taas tarkoittaa deuterium-tritiumreaktiota, josta esimerkkireaktio on taulukon 3 toinen ja kolmas reaktio. Kyseiset reaktiot perustuvat lähtöaineiden törmäyttämiseen toisiinsa. Neutronilähteenä voitaisiin käyttää myös spontaanisella fissiolla hajoavia isotooppeja, mutta tällöin neutronien tuottaminen olisi jatkuvaa, jolloin reaktiota säädeltäisiin suojamateriaalien avulla. Myös fissioreaktorit ovat suhteellisen kalliita ja usein liian isoja klinisiin sovelluksiin. (Verbeke 2000, s. 6–8)

Neutroneita on vaikea havaita sellaisenaan niiden pienen massan ja nettovarauksettomuuden takia, joten neutronikvantamisessa yleensä tarkastellaan neutronireaktioiden tuotteita. Yleinen periaate on se, että valitaan neutronireaktio. Tämän reaktion tuotteet toimivat signaaleina, jotka havaitaan valitulla sensorilla, josta saadaan hyödynnettävää dataa kuvan muodostamiseen. Tässä on huomioitava, että sensoreita voi olla useitakin eri sijainneissa. Esimerkiksi näytteen läpi kulkeneet neutronit törmäävät tietyn tyyppiseen skintinlaattoriin, kuten esimerkiksi LiF+ZnS(Ag, Cu) (Metzke et al. 2010, s. 4). Kyseisessä esimerkiskintinlaattorissa tapahtuu eksotermisen reaktion  ${}^6\text{Li}(n, \alpha) {}^3\text{H}$ , joka havaitaan CCD-kennolla (engl. Charge-Coupled Device) (Metzke et al. 2010, s. 4). Kyseinen kenno on fotosensitiivinen sensori, joka muuttaa säteilysignaalin sähkövirraksi, jonka avulla muodostetaan harmaasävykuva. Tuoreimmista tutkimuksista myös Le Cann et al. (2017, s. 273) ja Benetti et al. (2015, s. 7) käyttivät lähestymistapanaan CCD-kennoa ja skintinlaattoria. Benetti et al. (2015) julkaisussa mainitaan vain CCD-kenno, mutta oletettavasti sen yhteydessä on ollut myös skintillaattori.

Vaihtoehtoisia reaktioita neutronien havaitsemiseen on runsaasti. Olennaista on hyödyntää neutronien tyypillisiä vuorovaikutusmekanismeja, jotka esiteltiin luvun 2.3 alussa tai

hajottaa kohdeisotooppi muiksi alkuaineiksi, kuten edellisessä kappaleessa tehtiin litiumille. Esimerkiksi sopivalla energialla törmäävä neutroni saa aikaan myös fission tiettyissä alkuaineissa, joiden varauksellisia tai ionisoituneita fissiotuotteita havaitaan (Carpenter and Loong 2015, s. 282).

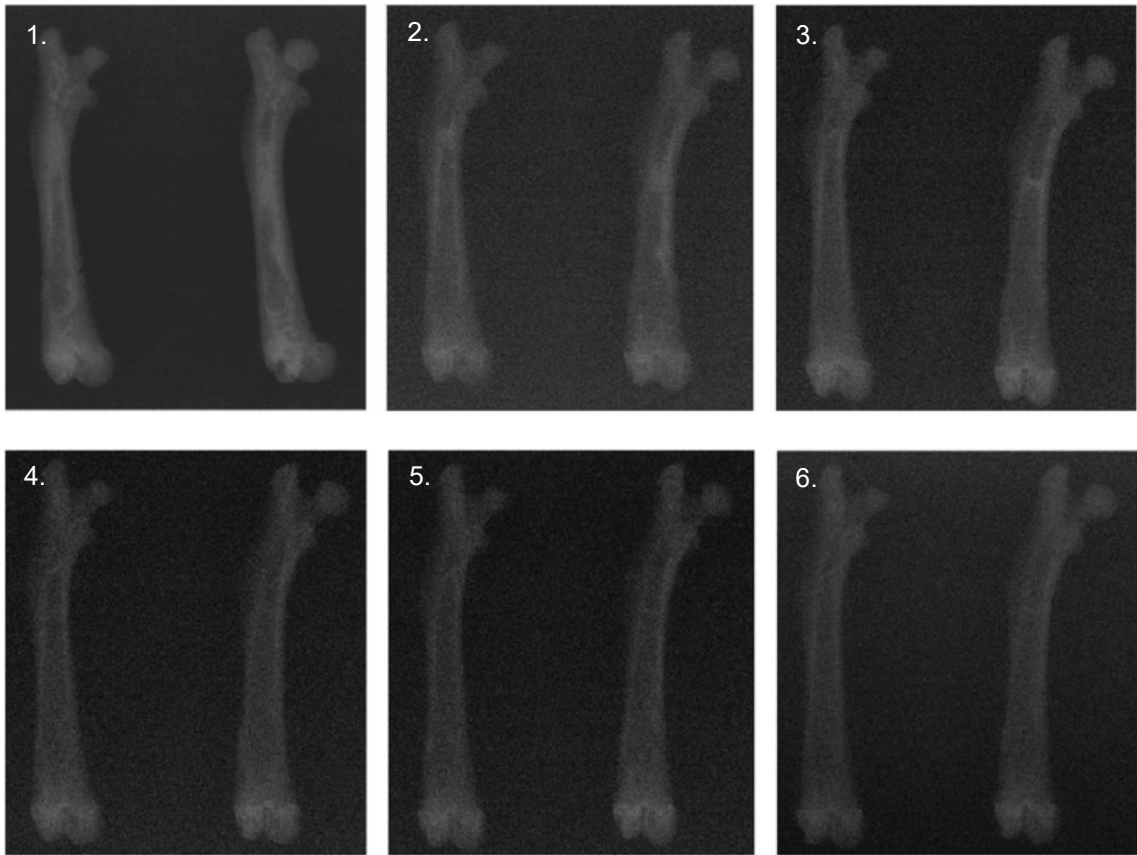
Neutronikuvantamisessa käytetään gadoliniumin isotooppeja  $^{155}\text{Gd}$  ja  $^{157}\text{Gd}$ , joista vapautuu fotonispektri ja elektroneja neutronien törmätessä niihin (Carpenter and Loong 2015, s. 284). Kyseisien alkuaineen eli gadoliniumin käytöstä on tapausesimerkki Kamali-Moghaddamilla ja hänen ryhmällään (2008, s. 40). He eivät tarkentaneet, että kumpaa isotooppia he käyttivät, mutta oletettavasti kyseessä on jompikumpi tai molemmat. Termisiä neutroneita ammuttiin noin 1 mm paksuiseen gadolinium-kalvoon. Kalvosta syntyi noin 70 keV:in elektroneja, jotka muodostivat kuvan perinteiselle röntgenfilmille. Olennaista on alkuaineen vaikutusala, jotta mahdollisimman moni neutroni saataisiin havaittua. Tiedetäänkin, että gadoliniumin vaikutusala on erittäin suuri (kuva 4).

Virityksireaktioita hyödynnetään suoraan näytteessä esimerkiksi virittämällä ihmisen kudoksen ytimiä, jolloin kudoksesta lähtee sellaisenaan havaittavaa säteilysignaalia (Kapadia et al. 2008, s. 502–505). Kapadian et al. (2008) tapauksessa ytimestä havaittiin gammasäteilyä kaupallisilla gammadetektoreilla, jotka sisälsivät n-tyyppin germanium-puoli-johdekidettä. Käytetyt isotoopit olivat  $^{72}\text{Ge}$  ja  $^{74}\text{Ge}$ . Gammasäteet synnyttävät tässä puolijohdeilmaisimissa eri suuruksisia virtapulsseja. Näiden dataksi saatiin kerättyä havaintokappalemääriä energian funktiona.

Korkeaenergisillä neutronien lähestymistapa poikkeaa muiden neutronien havaitsemisesta. Se perustuu elastiseen törmäykseen, jossa törmätty ydin ionisoi ympäröivän aineen esimerkiksi vetykaasun (Carpenter and Loong 2015, s. 283). Vaihtoehtoisesti nopeita neutroneita voidaan hidastaa valitulla väliaineella esimerkiksi C, D<sub>2</sub>O ja H<sub>2</sub>O (Bryan 2009, s. 161), jolloin hyödynnetään jälleen hitaampien neutronien havaitsemisreaktioita.

### 3. LUUN OMINAISUUKSIEN KUVANTAMINEN

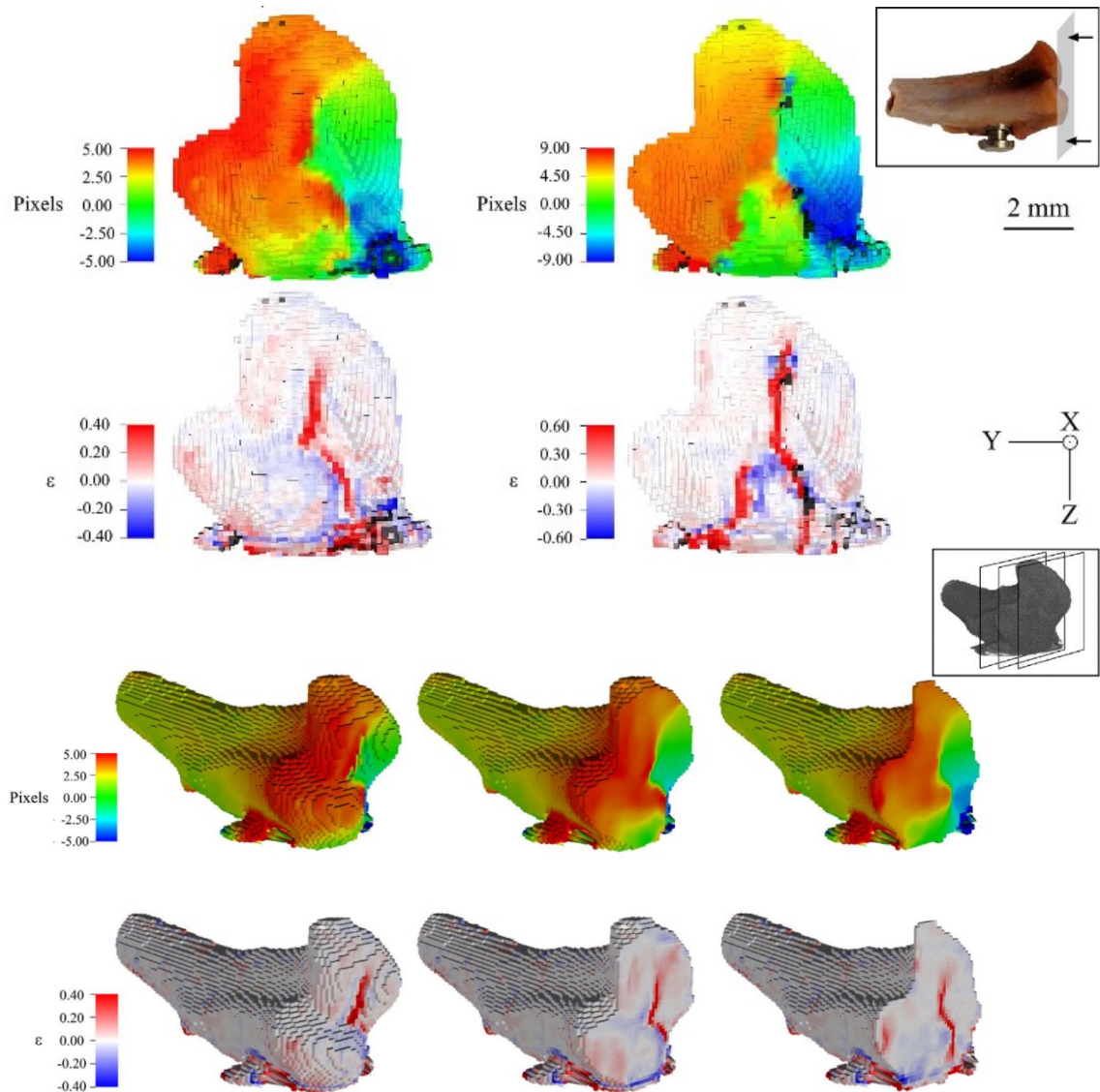
Neutronikuvantamisella on hyötyjä ja vahvuuksia luiden kuvantamisessa. Luun pehmenytessä ja kalsiumionien vähentyessä (dekalsifikaatio) röntgenkuvien kontrasti heikkenee joskus niin paljon, että kuvasta ei kyetä tulkitsemaan hyödyllistä tietoa. Neutronikuvien tapauksessa sen sijaan kontrastiero on havaittavissa, vaikkakin kontrastiero on pieni. (Kamali-Moghaddam et al. 2008, s. 42). Neutronikuvilla pystytään myös tutkimaan luun sisäisen kosteuden muutoksia, kuten näkyy kuvassa 5.



**Kuva 5.** Neutroneilla 2,5 h välein kuvatut rotan luut sen kuoleman jälkeen (perustuu lähteeseen Kamali-Moghaddam et al. 2008, s. 41)

Edellisessä kuvassa luun kortikaalisella ja hohkaluun alueella on havaittavissa kosteuden poistumisesta johtuvaa kontrastimuutosta (Kamali-Moghaddam et al. 2008, s. 41). Neutronien avulla saadaan esimerkiksi röntgensäteitä paremmin tietoa luun ja metalli-implantin välisestä rajapinnasta. Lisäksi on mahdollista tutkia esimerkiksi luun muodostumista metalli-implantin pinnalla, kun kyseinen implantti on asetettu luun sisälle (Isaksson et al. 2017, s. 297–299). Luun mekaanisia ominaisuuksia, erityisesti kuormitusta, voidaan tarkastella neutronikuvantamisella, johon on yhdistetty kuvankäsittelyohjelma, kuten Digital Volume Correlation -ohjelma (DVC). (Le Cann et al. 2017) Kyseisen

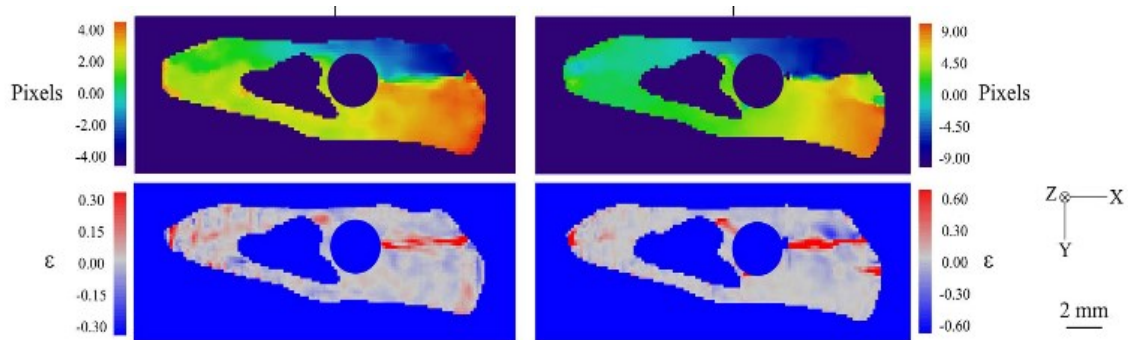
tekniikan käytöstä on esimerkki kuvassa 6, jossa rotan luulle oli tehty rasisuskoee ruuvin avulla.



**Kuva 6.** Neutronikuvien ja DVC-tekniikan yhdistelmä rotan luupalasesta, johon on istutettu metalliruuvi (perustuu lähteeseen Le Cann et al. 2017, s. 275)

Edellisen kuvan muuttuja  $\epsilon$  on luun venymä. Saman kuvan luussa on myös nähtävissä halkeamia, jotka näkyvät venymäkuvissa punaisina alueina. Kyseisestä näytteestä pystytään tarkastelemaan yksittäisiä poikkileikkauksia, jotka näytetään kuvassa 7.





**Kuva 7.** Neutronikuvien ja DVC-tekniikan yhdistelmällä teetetty poikkileikkauskuva rotan luupalasesta, johon on istutettu metalliruuvi (perustuu lähteeseen Le Cann et al. 2017, s. 276)

Kuva 7 havainnollistaa miten kyetään käsittelemään halkeamien syvyyttä. Tämän kuvan keskellä oleva ympyrä on metalliruuvi. Nähdään, että halkeamat yltävät siihen asti.

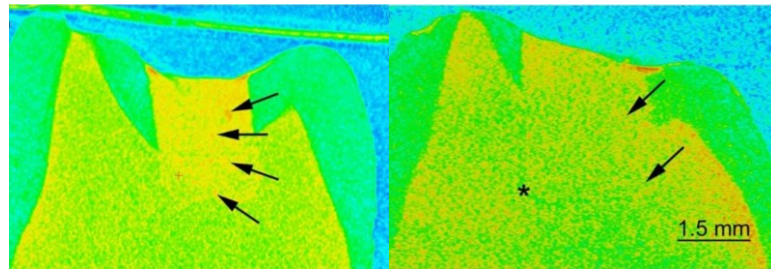
Luiden neutronikuvantamisessa on hankaluuksia ja rajoituksia. Liian kosteasta luunäytteestä voi olla hankala saada hyödynnettävää kuvaa. Siksi luu voi vaatia esikäsittelyn esimerkiksi raskaalla vedellä, joka vaimentaa neutroneita tavallista vettä vähemmän. (Perfect et al. 2014; Le Cann et al. 2017, s. 277) Neutronikuvissa hohkaluun rakenteita on hankala tunnistaa, kun resoluutio on alhainen, mutta nostamalla haluttua resoluutiota riittävän korkeaksi hohkaluun rakenteet ovat tunnistettavissa (Isaksson et al. 2017, s. 298). Kalsifikoituneen luun eri alueilta otetut neutronikuvat ovat huonolaatuisia. Näin on myös luiden orgaanisen alueen röntgenkuvissa, mutta kalsifikoituneen luun epäorgaanisen alueen röntgenkuvissa laatu on vähintäänkin hyvä. (Kamali-Moghaddam et al. 2008, s. 42). Lisäksi lopullisen neutronikuvadatan saamiseen voi mennä useita tunteja riippuen lähinnä neutronien energiasta ja halutusta kuvan resoluutiosta (Isaksson et al. 2017, s. 297). Toisaalta tuoreimmalla ”Neural Network Filtered Back-Projection” -tekniikalla (NN-FBP) kuvan muodostamiseen käytettävä aika lyhenee ja samalla myös kuvanlaatu on hyvä (Micieli et al. 2019).

Tämän luvun alussa todettiin, että neutronikuvien kontrasti on havaittavissa luun dekal-sifikaation jälkeenkin, mikä on heikosti mahdollista röntgenkuvilla. Täten neutronikuvantamistekniikan kehittyessä sitä voidaan mahdollisesti hyödyntää osteomalasian eli luun pehmenystaudin tutkimisessa. Toinen hyödyntämismahdollisuus on kuolemansyytutkimus (Kamali-Moghaddam et al. 2008, s. 43), jossa kuvista tarkastellaan luun kuolemanjälkeisiä muutoksia. Neutroni- ja röntgenkuvilla saadut tiedot täydentävät toisiaan, joten kuvaustekniikoiden yhdistäminen on harkittavissa. Sopivin rajoituksin tai tekniikan kehittymisen seurauksena tulevaisuudessa on mahdollista tutkia implanttien toimivuutta ih-

miskehossa neutronikuvilla. Sovelluskohteet voisivat sisältää esimerkiksi osteokonduktiivisia, -stimuloivia ja -indusoivia implantteja ja yleisemmin biomateriaaleja ja niiden tutkimista ilman leikkausta.

## 4. HAMPAAT JA LASI-IONOMEERISEMENTIT

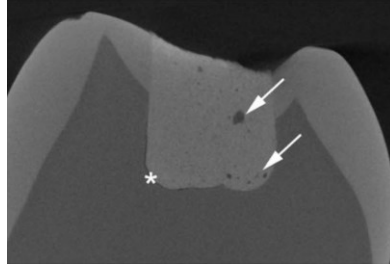
Neutronikuvilla saadaan tarkasteltua potilaiden hampaisiin laitettavia lasi-ionimeerisementtien mikrorakenteita (Lehnhoff et al. 2013; Benetti et al. 2015). Näin hampaan sisälön voi jättää koskemattomaksi ja kehitettävästä hammassementistä saadaan kokonaisvaltaisempi kuva. Kuvassa 8 on kaksi esimerkkikuvaa neutronikuvalla tutkituista hampaista.



**Kuva 8.** Poikkileikkausneutronikuva lasi-ionimeerisementillä paikatuista hampaista, jotka on irrotettu henkilöiden suusta. Punainen väri on nestettä. Nuolet osoittavat sementin raoissa sijaitsevaan mahdolliseen nestealueeseen, jotka kyseisten hampaiden röntgenkuvat vihjasivat. Asteriski viittaa sementti-hammasrajapinnan heikkoon istuvuuteen. Ei varjoainetta. (perustuu lähteeseen Benetti et al. 2015, s.3)

Vesi on tärkeä tekijä sementin ja hampaan välisille reaktioille (Benetti et al. 2015, s. 2), joten sen tai vesiliuoksen havaitseminen kuvan 8 kaltaisista kuvista on olennaista. Röntgen kuvista saa puutteellisesti tietoa hampaaseen laitettun metalli-implantin takaa. Tähän liittyen myös hammasimplantteja on kuvattu ex vivossa kuin luvussa 3 (Tremsin et al. 2018). Kyseiset neutronikuvat tarjosivat tietoa hampaan rakenteesta implantin takaa, johon röntgenkuvat eivät kyenneet (Tremsin et al. 2018, s. 2).

Hampaiden neutronikuvantamisessa on käytetty korkeaenergisiiä neutroneita, joista on biologista haittaa, jos hampaita ei kuvata ex vivossa (Tremsin et al. 2018). Tämän lisäksi kuva 8 antaa suuntaa antavaa tietoa hampaiden nestesisällöstä, mutta sen resoluutio on heikko. Esimerkiksi sementti-hammasrajapinta on juuri ja juuri nähtävissä. Toisaalta lasi-ionisementissä oleva vesi oli aikaisemmassa tutkimuksessa selkeästi tunnistettavissa neutronikuvien avulla (Lehnhoff et al. 2013). Verrataan kuvan 8 oikeanpuolen hammasta sen röntgenkuvaan, joka on kuvassa 9.



**Kuva 9.** Kuvan 8 oikeanpuoleisen hampaan röntgenkuva (perustuu lähteeseen Benetti et al. 2015, s. 3)

Tässä röntgenkuvassa resoluutio on neutronikuvaa parempi sekä rajapinta ja raot ovat selkeästi nähtävissä. Kuitenkaan niiden vesiliuoskonsentraatiosta ei saada tietoa röntgenkuvien avulla, joten siksi tutkimuksessa hyödynnetään neutronikuvia.

Neutronitekniikka avaa mahdollisuuden uudentyyppiselle ja entistä kokonaisvaltaisemmalle hammasmateriaalien kehittämiselle. Näin voidaan parantaa materiaalien pitkäikäisyyttä, jolloin tuotekustannuksissa saadaan säästöä. Pitkällä tähtäimellä parannettaisiin potilas hyvinvointia, koska hammassementtien laatu paranisi. (Benetti et al. 2015) Toki hammasmateriaaleja voidaan tutkailla lukuisilla eri menetelmillä, mutta nyt näkökulmana on sementtirakenteille olennaisen ominaisuuden tarkasteleminen eli veden alueelliset pitoisuudet.

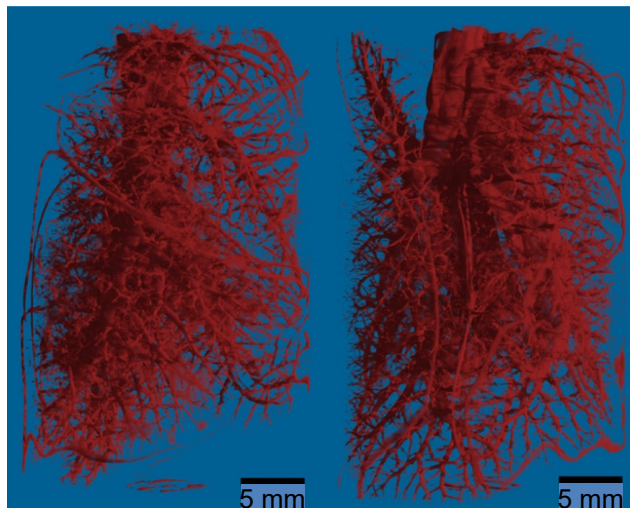
## 5. KEUHKOJEN RAKENTEET

Rotan keuhkoista on onnistuneesti otettu neutronikuvia, josta on esimerkki kuvassa 10.



**Kuva 10.** Radiografiakuva ilmalla täytetyistä rotan keuhkoista (Metzke et al. 2010, s. 6)

Näiden kuvien ottamiseen käytettiin kylmiä neutroneita, joten efektiivinen annos on pienempi kuin muilla neutronin energioilla. Kyseessä olevien tulosten saamiseen kudosta ei tarvitse valmistella etukäteen esimerkiksi varjoaineilla. (Metzke et al. 2010) Neutronikuvia on otettu monesta eri kuvakulmasta ja eri kerroksesta (tomografia), jolloin niistä kytetään luomaan kolmiulotteisesti tarkasteltavia kokonaisuuksia, kuten kuvassa 11.



**Kuva 11.** Rotan keuhkoista otettu kolmiulotteinen neutronitomografia, jossa punainen väri viittaa vetypitoiseen kudokseen (perustuu lähteeseen Metzke et al. 2010, s. 7)

Kyseistä kolmiulotteista mallia voi katsella tarkemmin osoitteessa: [stacks.iop.org/PMB/56/N1/mmedia](http://stacks.iop.org/PMB/56/N1/mmedia).

Kuvien henkitorvesta on erotettavissa pehmyt- ja rustokudos. Tämän lisäksi Ilmatiet ovat ja keuhkon yleinen rakenne on hyvin nähtävissä sekä ilman ja kudoksen rajapinnat ovat eroteltavissa toisistaan. Neutroneilla luodun tomografiakuvien erottelukyky on 50-60  $\mu\text{m}$  (Metzke et al. 2010, s. 7), joka on kokoluokkaan ja kontekstiin nähden hyvä.

Resoluutio ja kontrasti rajoittivat kaikkien pienempien ilmatieyksityiskohtien havaitsemista (Metzke et al. 2010, s. 5–6). Kuitenkin itse resoluutiota rajoittaa neutronien havaitsemiseen käytettävä tekniikka. Tämä resoluutio on riippuvainen näytteen takana olevan helium-vetydetektorin paksuudesta. Mitä paksumpi detektori, niin sitä huonompi resoluutio, mutta samalla neutronien havaitseminen on tehokkaampaa. (Metzke et al. 2010, s. 7) Näytteet olivat patologisia ja erikseen muusta kehosta. Näin ollen kyseisistä tomografiakuvista ei ole juuri biologista haittaa, kuten eläville näytteille. Toisaalta samanlainen kuvantamistulos olisi vaikea, ellei mahdotonta, saavuttaa kokonaisella eliöllä, jolla on muut elimet ja kehonosat keuhkojen ympärillä ja toiminnassa. (Metzke et al. 2010) Keuhkoissa liikehtivässä veressä on paljon vettä, joka voi häiritä signaalia (Metzke et al. 2010, s. 7). Toisin sanoen patologista näytettä tarkasteltaessa näyte on pidettävä mahdollisimman vähäeleisenä. Lisäksi ihmisen keuhkot ovat monta kertaa suuremmat kuin rotan keuhkot, joten neutronien läpäisevyydessä ja koejärjestelyiden skaalaamisessa voi ilmetä ongelmia.

Luoduilla keuhkojen 3D-malleihin (Metzke et al. 2010, s. 9) voitaisiin liittää tekoälyllä tehtävä kuva-analyysi. Esimerkiksi patologista näytteistä otetaan tomografia ja luodaan 3D-malli, jonka jälkeen luotu tekoäly tunnistaisi patologisia vihjeitä ja merkkejä. Sitten AI esittelisi tuloksia ja antaisi vihjeitä kohdista, joita olisi syytä tarkastella tarkemmin. AI:ta voisi esimerkiksi opettaa lukuisilla erityyppisillä näytekuvilla, joista patologianasiantuntijat tekevät analyysin opettaen AI:ta. Tämä voisi nopeuttaa esimerkiksi kuolinsyyn tutkimusta. Keuhkoille on mahdollisuus tehdä tarkkaa venymäanalyysiä käyttäen neutronikuvantamistekniikkaa (Metzke et al. 2010, s. 8). Tässä keuhkoihin asetetaan eri transpulmonaarisia paineita (alveolinen paine – intrapleuraalinen paine), jotka ovat verrattavissa materiaalitieteessä käytettävään jännitystermiin. Kyseinen paine aiheuttaa keuhkoissa venymää, joka on määritelty keuhkojen tilavuuden muutoksena jaettuna keuhkojen alkuperäisellä tilavuudella. Näiden venymien longitudaalisia ja transversaalisia muutoksia voidaan tarkastella neutronikuvien avulla. Näin voidaan lisätä ymmärrystä keuhkojen fysiologiasta, josta voi olla apua tulevaisuuden keuhkohoidoissa ja perustutkimuksessa. Tässä luvussa esitellyt tomografiakuvatulokset olivat saatu ilman varjoainetta. Toki on syytä tutkia, että vääristäkö varjoaine esimerkiksi patologisen näytteenä saatua tulosta

ja heikentyisikö näytteen laatu. Kuitenkin varjoaineilla on mahdollisuus parantaa tomografiakuvien resoluutiota. Esimerkiksi käyttämällä gadolinium-merkattua aerosolia parannettaisiin ilma-kudosrajapintojen kontrastia (Metzke et al. 2010, s. 9).

## 6. RINTASYÖVÄN HAVAITSEMINEN

Potentiaalinen rintasyövän neutronikuvantamistekniikka on ”Neutron Stimulated Computed Tomography” eli NSECT. Tekniikassa käytetään nopeita neutroneita, joita tuotetaan esimerkiksi törmäyttämällä deuteriumytimiä deuteriumkaasuun. Neutroneita syntyy ja lähtee kulkemaan eri suuntiin, joten syntyneistä neutroneista luodaan säde vaimentavan suojamateriaalin avulla (esimerkiksi kupari). Nopeiden neutronien säde kohdistetaan näytteeseen tai tässä tapauksessa ihmiseen, jolloin ne virittävät ihmisen nuklideja. Viritystilat purkautuvat lähettäen eri energisiä gammasäteitä, jotka havaitaan ihmisen ympärillä olevilla detektoreilla. Datasta luodaan ja analysoidaan eri aineiden isotooppien pitoisuuksia ja sijainteja kehossa. (Kapadia et al. 2008, s. 502–505) Rintasyövässä tapahtuu lukuisia eri alkuainepitoisuuksien muutoksia riippuen rintasyövän vaiheesta. Kyseisiä muutoksia tapahtuu jo ennen kuin kehossa on syövän aiheuttamia selkeitä rakenteellisia muutoksia esimerkiksi kasvaimia. (Schwarte et al. 1974; Rizk and Sky-Peck 1984; Mussalo-Rauhamaa et al. 1993; Ng et al. 1993, 1997; Garg et al. 1994; Kapadia et al. 2008, s. 502)

NSECT-tekniikalla on osaltaan muista kuvantamistekniikoista poikkeavia vahvuuksia ja osaltaan päällekkäisiä vahvuuksia. Kyseisellä tekniikalla kyetään kuvaamaan koko rinta (Kapadia et al. 2008). Vetyä ja heliumia lukuun ottamatta sillä saadaan kuvattua lähes mikä tahansa ihmisen isotooppi (Floyd et al. 2004). Potilaasta ei tarvitse ottaa koepalaa tai muita kirurgisia operaatioita ei tarvita syöpädiagnoosia varten. Lisäksi rintojen mammografiaan kuluu vähemmän neutroneja verrattuna tyyppillisen mammografian röntgensäteiden määrään. (Kapadia et al. 2008, s. 507) NSECT ei rajoitu vain rintasyöpään. Sitä voidaan käyttää myös maksan, munuaisien ja paksusuolen syöpien kuvantamiseen sekä aivokasvaimien tutkimiseen. Aivokasvaimien kuvantaminen NSECT:llä on simulaatiotasolla, mutta simulaation tulokset vaikuttavat lupaavalta. (Kapadia et al. 2014)

NSECT:ssä käytetään nopeita ionisoivia neutroneita, joilla on selkeitä biologisia haittoja potilaaseen. Optimoimalla ja vähentämällä tarkkuutta efektiivinen annos voidaan laskea 1-5 mSv:n luokkaan (Kapadia et al. 2008, s. 507), joka on siltikin suhteellisen paljon. Esimerkiksi Suomessa perinteisen röntgenmammografian efektiivinen annos on noin 0,2 mSv (STUK 2017). Taustasäteily aiheuttaa haittaa tuloksen mittaamisessa ja luo tuloksiin kohinaa. NSECT-tekniikka on myös puutteellinen havaitsemaan riittävän pieniä grammamääriä isotoopeja, kun kyseessä on rinnat. (Kapadia et al. 2008, s. 506–507)



Rintasyövän kuvantamissimulaatiot ovat osoittaneet, että eliöissä on teoriassa mahdollista havaita jopa mikrogrammojen massaisia isotooppeja käyttämällä NSECT-tekniikkaa (Bender et al. 2007). Potentiaalia jatkotutkimukselle ja laitteen kehitykselle siis on. Neutronien määrää voidaan lisätä ja kokeilla niiden eri energioita. Tästä voi olla biologista haittaa potilaalle, mutta sievertejä voidaan vähentää lisäämällä detektoreita ja suojamateriaalien käyttöä. (Kapadia et al. 2008, s. 507) Kyseessä on siis optimointiongelma. Muun ohella gammasäteet ja neutronit vaimenevat kehon eri kohdissa kaavan (13) mukaisesti. Gammasäteiden havainnot laskevat tämän myötä, jolloin kuvanmuodostukseen tulee epätarkkuutta. Ilmiön korjaamiseksi on kuitenkin kehitetty algoritmi. (Kapadia & Floyd Jr., 2005) Kyseistä algoritmia voidaan jatkojalostaa ja optimoida entisestään, jotta päästäisiin lähemmäksi simulaatioiden (Bender et al. 2007) osoittamia mahdollisuuksia. Taustasäteilyn vaikutusta voidaan pienentää vuoraamalla detektorien käyttämätön ala paksuilla suojamateriaaleilla ja myös suodatinalgoritmeja on mahdollista optimoida.

## 7. YHTEENVETO

Neutronikuvantamisen biologiset ja kliiniset sovelluskohteet ovat monipuolisia. Neutronikuvantamisesta on kliinisissä käyttökohteissa hyötyä, koska sillä voidaan täydentää perinteisistä kuvantamismenetelmistä saatua dataa. Toisaalta kliiniset neutronikuvantamistekniikat vaativat vielä tutkimusta ja tuotekehitystä, jotta ne hyväksyttäisiin sairaalakäyttöön. Taulukossa 4 kootaan yhteen työssä havaitut löydökset.

**Taulukko 4.** Yhteenveto biologisten ja kliinisten käyttökohteiden havainnoista

	Luun ominaisuudet	Hampaat ja lasi-ionimeerisementit	Keuhkojen rakenteet	NSECT ja syöpä
<b>Vahvuudet</b>	Dekalsifikoitunut luu Kosteusmuutokset Luun ja metalli-implantin rajapinta Ei-invasiivinen 3D-rasitusanalyysi	Veden havaitseminen raoissa Ei säteilyaltistusta ex vivossa Ei-invasiivinen 3D-kuva	Keuhkojen yleinen rakenne, ilmatiet, pehmyt- ja rustokudos, ilma-kudosrajapinnat Ei välttämätöntä tarvetta varjoaineille Kylmien neutronien kohtuulliset biologiset haitat Ei-invasiivinen 3D-kuva	Monipuolinen signaali eri isotoopeista Riittävän laaja kuvantamisalue Neutroneita kuuluu vähemmän kuin röntgensäteitä Ei-invasiivinen
<b>Hankaluu- det ja rajoitukset</b>	Efektiivinen annos Kuvanmuodostamiseen käytettävä aika Liiallinen kosteus Kalsifikoitunut luu Skaalaaminen ihmisen kokoluokkaan	Efektiivinen annos Kuvanmuodostamiseen käytettävä aika Liiallinen kosteus	Efektiivinen annos Ilmateiden pienet yksityiskohdat Veden liike Ympäröivät kehonosat Skaalaaminen ihmisen kokoluokkaan	Efektiivinen annos Luotettavuus
<b>Jatkomahdollisuudet</b>	Osteomalasian tutkimus Kuolemansyyt tutkimus Implanttitutkimus Röntgen- ja neutronikuvien yhdistäminen NN-FBP	Hammasmateriaalien laadun kehittäminen Tarkkuuden ja resoluution parantaminen NN-FBP	Al-analyysi Kuolinsyyt tutkimus Venymäanalyysi Varjoainekokeet NN-FBP	Efektiivisen annoksen pienentäminen Tarkkuuden ja luotettavuuden parantaminen Tarkka ja luotettava syöpädiagnoosi NN-FBP

Taulukosta 4 ilmenee yhtenäisiä tekijöitä. Neutronikuvantamisen vahvuutena korostuu ei-invasiivisuus, kolmiulotteisuus ja rakenteiden havaitseminen, joita ei esimerkiksi röntgenillä kyetä havaitsemaan. Käyttökohteiden yhteisiä ongelmia ovat efektiivinen annos, kuvanmuodostamiseen käytettävä aika ja kuvanlaatua heikentävä näytteen liiallinen kosteus. Näistä efektiivinen annos ja kosteuden vaikutus oli odotettavissa luvun 2 perusteella. Käyttökohteiden neutronien biologisissa vaikutuksissa oli myös selvä trendi: neutronienergian kasvaessa niiden tunkeutuvuus ja sirona kasvoi, mutta samalla tutkitun kohteen säteilyannos kasvoi.

Jokaista esiteltyä tutkimusta auttaisi eteenpäin eri tekoälyt tai uusimman NN-FBP:n hyödyntäminen. Näin kuvia saadaan muodostettua nopeammin, niitä kyetään analysoimaan tarkemmin ja niiden laatua saadaan parannettua. Kaikki näytteet olivat maksimissaan nyrkin kokoluokkaa eli pieniä. Näistä lähes jokainen oli pataloginen näyte ja samalla eläinmalli poikkeuksena ihmisen hampaat ja rintakoepala. Nyt, kun näytetutkimukset ja niitä edeltävät simulaatiot ovat suoritettu, seuraava askel on ihmis- ja potilaskokeiden tekeminen ja neutronikuvantamisen skaalaaminen isompaan mittaluokkaan.

Työssä päästiin asetettuihin tavoitteisiin ja se onnistuneesti osoitti, että neutronikuvantaminen täydentää perinteisten kliinisten kuvantamistekniikoiden tietoa. Työn löydökset voivat toimia inspiraationa jatkotutkimukselle ja -kehitykselle sekä auttaa huomioimaan neutronikuvantamisen kliinisten käyttökohteiden rajoittavat tekijät.

# LÄHTEET

Airey, P., Hinton, T., Twining, J. (2012). *Radioactivity in the Environment*. Elsevier. pp. 1–57.

Banner, M., Battiston, R., Bloch, P., Bonaudi, F., Borer, K., Borghini, M., Chollet, J.C., Clark, A.G., Conta, C., Darriulat, P., Di Lella, L., Dines-Hansen, J., Dorsaz, P.A., Fayard, L., Fraternali, M., Froidevaux, D., Gaillard, J.M., Gildemeister, O., Goggi, V.G., Grote, H., Hahn, B., Hänni, H., Hansen, J.R., Hansen, P., Himel, T., Hungerbühler, V., Jenni, P., Kofoed-Hansen, O., Lançon, E., Livan, M., Loucatos, S., Madsen, B., Mani, P., Mansoulie, B., Mantovani, G.C., Mapelli, L., Merkel, B., Mermikides, M., Møllerud, R., Nilsson, B., Onions, C., Parrou, G., Pastore, F., Plothow-Besch, H., Polverel, M., Repellin, J.P., Rothenberg, A., Roussarie, A., Sauvage, G., Schacher, J., Siegrist, J.L., Steiner, H.M., Stimpfl, G., Stocker, F., Teiger, J., Vercesi, V., Weidberg, A., Zaccone, H., Zeller, W. (1983). Observation of single isolated electrons of high transverse momentum in events with missing transverse energy at the CERN pp collider. *Physics Letters B*. pp. 476–485.

Bender, J.E., Kapadia, A.J., Sharma, A.C., Tourassi, G.D., Harrawood, B.P., Floyd Jr., C.E. (2007). Breast cancer detection using neutron stimulated emission computed tomography: Prominent elements and dose requirements. *Medical Physics*. pp. 3866–3871.

Benetti, A.R., Jacobsen, J., Lehnhoff, B., Momsen, N.C.R., Okhrimenko, D. V, Telling, M.T.F., Kardjilov, N., Strobl, M., Seydel, T., Manke, I., Bordallo, H.N. (2015). How mobile are protons in the structure of dental glass ionomer cements?. *Scientific Reports*. p. 8972.

Bryan, J.C. (2009). *Introduction to Nuclear Science*. CRC Press. p. 244.

Le Cann, S., Tudisco, E., Perdikouri, C., Belfrage, O., Kaestner, A., Hall, S., Tägil, M., Isaksson, H. (2017). Characterization of the bone-metal implant interface by Digital Volume Correlation of in-situ loading using neutron tomography. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*. pp. 271–278.

Carpenter, J.M., Loong, C.-K. (2015). *Elements of Slow-neutron Scattering*. Cambridge University Press. p. 521.

Carron, N. J. (2006). *An Introduction to the Passage of Energetic Particles through Matter*. CRC Press. p. 384.

Eitel, K. (2005). Direct Neutrino Mass Experiments. *Nuclear Physics B (Proceedings Supplements)*. pp. 197–204.

Floyd, C., Howell, C., Kapadia, A., Harrawood, B., Xia, J., Tourassi, G. (2004). Neutron-Based Imaging May Lead to Earlier Breast Cancer Diagnosis. *Saatavissa*: <https://www.aapm.org/meetings/04AM/VirtualPressRoom/NeutronImaging.pdf> [viitattu 30.3.2020]

Garg, A.N., Singh, V., Weginwar, R.G., Sagdeo, V.N. (1994). An elemental correlation study in cancerous and normal breast tissue with successive clinical stages by neutron activation analysis. *Biological trace element research*. pp. 185–202.

- Grünauer, F. (2005). Design, Optimization, and Implementation of the New Neutron Radiography Facility at FRM-II. Technical University of Munich. p. 195.
- Isaksson, H., Le Cann, S., Perdikouri, C., Turunen, M.J., Kaestner, A., Tägil, M., Hall, S.A., Tudisco, E. (2017). Neutron tomographic imaging of bone-implant interface: Comparison with X-ray tomography. *Bone*. pp. 295–301.
- Kamali Moghaddam, K., Taheri, T., Ayubian, M. (2008). Bone structure investigation using X-ray and neutron radiography techniques. *Applied Radiation and Isotopes*. pp. 39–43.
- Kapadia, A., Rhee, D., Han, Z. (2014). Brain imaging using fast neutron spectroscopy. *Proceedings of the 2014 Biomedical Sciences and Engineering Conference*. pp. 1–3.
- Kapadia, A.J., Jr., C.E.F. (2005). An attenuation correction technique to correct for neutron and gamma attenuation in the reconstructed image of a neutron stimulated emission computed tomography (NSECT) system. *SPIE, Medical Imaging 2005: Physics of Medical Imaging*. pp. 737–743.
- Kapadia, A.J., Sharma, A.C., Tourassi, G.D., Bender, J.E., Howell, C.R., Crowell, A.S., Kiser, M.R., Harrawood, B.P., Pedroni, R.S., Floyd, C.E. (2008). Neutron Stimulated Emission Computed Tomography for Diagnosis of Breast Cancer. *IEEE Transactions on Nuclear Science*. pp. 501–509.
- Kardjilov, N., Manke, I., Woracek, R., Hilger, A., Banhart, J. (2018). Advances in neutron imaging. *Materials Today*. pp. 652–672.
- Lehnhoff, B., Heddal, S., Jacobsen, J., Benetti, A.R., Kardjilov, N., Strobl, M., Bordallo, H. (2013). Complimentary X-ray and neutron imaging of glass ionomer cements. *Annual Meeting of the IADR Continental European Division 2013*.
- Lunati, I. (2003). *Conceptual Models of Single and Multiphase Transport in a Fracture*. ETH Zürich. p. 110.
- Metzke, R.W., Runck, H., Stahl, C.A., Schillinger, B., Calzada, E., Mühlbauer, M., Schulz, M., Schneider, M., Priebe, H.-J., Wall, W.A., Guttman, J. (2010). Neutron computed tomography of rat lungs. *Physics in Medicine and Biology*. pp. 1–10.
- Mieli, D., Minniti, T., Evans, L.M., Gorini, G. (2019). Accelerating Neutron Tomography experiments through Artificial Neural Network based reconstruction. *Scientific Reports*. p. 12.
- Mussalo-Rauhamaa, H., Lehto, J., Piepponen, S., Kauppila, R., Auvinen, O., Hasanen, E. (1993). Cu, Zn, Se and Mg concentrations in breast fat and Finnish breast cancer patients and healthy controls. *Trace Elements in Medicine*. pp. 13–15.
- Ng, K.H., Bradley, D.A., Looi, L.M. (1997). Elevated trace element concentrations in malignant breast tissues. *The British Journal of Radiology*. pp. 375–382.
- Ng, K.H., Bradley, D.A., Looi, L.M., Mahmood, C.S., Wood, A.K. (1993). Differentiation of elemental composition of normal and malignant breast tissue by instrumental neutron activation analysis. *Applied radiation and isotopes : including data, instrumentation and methods for use in agriculture, industry and medicine*. pp. 511–516.

Perfect, E., Cheng, C.-L., Kang, M., Bilheux, H.Z., Lamanna, J.M., Gragg, M.J., Wright, D.M. (2014). Neutron imaging of hydrogen-rich fluids in geomaterials and engineered porous media: A review. *Earth-Science Reviews*. pp. 120–135.

Rizk, S.L., Sky-Peck, H.H. (1984). Comparison between concentrations of trace elements in normal and neoplastic human breast tissue. *Cancer research*. pp. 5390–5394.

Sajot, G., Salvi, G., Radermacher, E., Watkins, P.M., Roberts, C., Shah, T.P., Kozanecki, W., Ransdell, J., Hansl-Kozanecka, T., Sumorok, K., Salvini, G., Minard, M.N., Colas, J., Kernan, A., Böck, R.K., Aubert, B., Mendiburu, J.P., Revol, J.P.C., Bézaguet, A.-A., Spiro, M., Bowcock, T.J. V., Rijssenbeek, M., Maurin, G., Arnison, G.T.J., Kalmus, P.I.P., Ceradini, F., Eggert, K., Thompson, G., Eisenhandler, E.F., Rossi, P., Tao, C., Tuominiemi, J., Calvetti, M., Scott, W., Centro, S., Ellis, N., Gonidec, A., Nandi, A.K., Frühwirth, R., Garvey, J., Kowalski, H., Hertzberger, L.O., Geer, S., Astbury, A., Müller, F., Vuillemin, V., Timmer, J., Petrucci, G., Zurfluh, E., Demoulin, M., Lacava, F., Hodges, C.L., Pimiä, M., Saudraix, J., Lees, J.P., Loret, M., Muirhead, W.H., De Beer, M., Ghez, P., Reithler, H., McMahon, T., Cline, D., Holthuizen, D.J., Tscheslog, E., Frey, R., Gibson, W.R., Markiewicz, T.W., Corden, M., Keeler, R.K., Orkin-Lecourtois, A., Faissner, H., Savoy-Navarro, A., Schinzel, D., Kinnunen, R., Kenyon, I.R., Dobrzynski, L., Honma, A.K., Di Ciaccio, A., Hoffmann, D., Jorat, G., Giboni, K.L., Locci, E., Moricca, M., Jank, W., Wilson, J., Placci, A., Gutiérrez, P., Linglin, D., DiBitonto, D., Wahl, H.D., Vrana, J., Sadoulet, B., Catz, P., Hoffmann, H., Cochet, C., Lévêque, A., Xie, G.Y., Laugier, J.P., Bauer, G., Sass, J., Cittolin, S., Giraud-Héraud, Y., Strauss, J., Dallman, D.P., Karimäki, V., Leuchs, K., Yvert, M.J.P., Homer, R.J., Edwards, M., Szoncsó, F., Givernaud, A., Piano Mortari, G., Erhard, P., Della Negra, M., Lehmann, H., Dowell, J.D., Kryn, D., Vialle, J.P., Norton, A.R., Smith, D., Malosse, J.J., van der Meer, S., Rich, J., Bacci, C., Grayer, G.H., Carroll, T., Paoluzi, L., Ghesquière, C., Naumann, L., Rubbia, C., Cennini, P., Haynes, W.J., Fontaine, G., Denegri, D., Rohlf, J. (1983). Experimental observation of isolated large transverse energy electrons with associated missing energy at  $\sqrt{s} = 540 \text{ GeV}$ . *Physics Letter B*. p. 122.

Schwarte, A.E., Leddicotte, G.W., Fink, R.W., Friedman, E.W. (1974). Trace elements in normal and malignant human breast tissue. *Surgery*. pp. 325–329.

Tanabashi, M., et al. (Particle Data Group), *Phys. Rev. D*98, 030001 (2018) and 2019 update. Saatavissa: <http://pdg.lbl.gov/index.html> [viitattu 16.3.2020].

Tremsin, A.S., Shinohara, T., Oikawa, K., Kockelmann, W., Minniti, T., Salvemini, F., Smithers, T.E. (2018). Non-destructive Characterization of Internal Structure of Crowned Teeth by Neutron Imaging. *IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, NSS/MIC 2018 - Proceedings*, Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc. pp. 1–3.

STUK (päivitetty 18.9.2017). Röntgentutkimusten säteilyannoksia. Saatavissa: <https://www.stuk.fi/aiheet/sateily-terveydenhuollossa/rontgentutkimukset/rontgentutkimusten-sateilyannoksia> [viitattu 25.3.2020].

U.S Department of Energy (1993). *Nuclear Physics and Reactor Theory Volyme 1 of 2*. Washington, D.C. p. 106.

Valtanen, E. (2019). *Tekniikan Taulukkokirja*, 22. painos. Genesis-Kirjat Oy. s. 1320.

Verbeke, J.M. (2000). Development of high-intensity D-D and D-T neutron sources and neutron filters for medical and industrial applications. University of California. p. 212.

Wagemans, J., Wagemans, C., Goeminne, G., Geltenbort, P. (2000). Experimental determination of the  $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$  reaction cross section for thermal neutrons. Physical Review C - Nuclear Physics. pp. 1–5.

Wilson, F.L. (1968). Fermi's Theory of Beta Decay. American Journal of Physics. pp. 1150–1160.