

Förekomsten av tritium vid produktion av ^{18}F

Lotta Sinisalo

Pro gradu-avhandling i fysik

Handledare: Jan-Olof Lill och Jörgen Bergman

Fakulteten för naturvetenskaper och teknik

Åbo Akademi

2023

Abstrakt

Syftet med avhandlingen är att ta reda på hur mycket tritium som bildas och vart tritium tar vägen vid Nationella PET-centrets produktion av ^{18}F . Radiofarmaka märkt med ^{18}F används vid positronemissionstomografi, som är en avbildningsteknik var patienten injiceras med radioaktiva märksubstanser och placeras sedan i en PET-kamera. Då radiofarmakan sönderfaller detekterar PET-kameran radioaktivitetsfördelningen i undersökningsområdet och producerar en tredimensionell avbildning.

Produktionen av radiofarmaka med ^{18}F är en flerstegsprocess och vid det första steget bestrålas ^{18}O -anriktat vatten med protoner som har accelererats med en cyklotron. Vid bestrålningen bildas ^{18}F , och tritium som en biprodukt. För avhandlingen har det analyserats prov från det bestrålade vattnet, samt från de påföljande stegen i syntesen där det bestrålade vattnet leds genom en anjonbytare för att fånga upp fluor, varefter en kaliumkarbonatlösning används för att skölja ut fluoret ur anjonbytare. Flera steg i processen kunde inte analyseras, men däremot analyserades en slutprodukt.

Mätningarna av tritium utfördes med en vätskescintillationsräknare, LSC, som mätte antalet sönderfall från vätskeprov. Tritium sönderfaller spontant via β^- -sönderfall, och avger β -strålning med en låg kinetisk energi. För att LSC ska kunna detektera låg energisk strålning, kräver metoden en scintillationsvätska som omvandlar β -strålning till en ljussignal.

Mätningarna utfördes genom att blanda vätskeprov med dejoniserat vatten och scintillationsvätska. Resultaten från mätningarna visade att det bildas en hel del tritium vid bestrålning av ^{18}O -anriktat vatten. Mängden tritium i slutprodukten kunde inte verifieras. En liten mängd tritium uppmättes i slutprodukten, men resultatet hade en stor osäkerhet och kunde vara bakgrundsfluktuationer. Mätningarna gav inte entydiga svar på vart tritium tar vägen i syntesförloppet. Avhandlingen bidrar till PET-centrets intresse av ökad patientsäkerhet och kan fungera som bas för vidareforskning.

Innehåll

1. Inledning.....	1
2. Teori	2
Tritium	2
Positronemissionstomografi	4
Produktion och användning av ^{18}F	6
3. Metod, vätskescintillationsräknare	10
4. Mätningar	15
Del 1. Optimala blandningsförhållanden	17
Linearitet.....	18
Volymens påverkan på effektiviteten.....	21
λ :s påverkan på effektiviteten.....	24
Slutsats för optimala blandningsförhållandena	27
Del 2. Tritium vid produktion av ^{18}F	28
Tritium i bestrålat vatten	28
Tritium från anjonbytaren	34
Tritium i slutprodukten.....	40
Tritiums energispektrum	42
Slutsats för tritium vid produktion av ^{18}F	44
Sammanfattning och diskussion.....	46
Referenser	48

1. Inledning

Avhandlingen motiveras av Nationella PET-centrets intresse av ökad patientsäkerhet och kvalitetskontroll vid processen då radionuklider framställs för produktion av radiofarmaka. PET, positronemissionstomografi, går ut på att patienten injiceras med radioaktiva märksubstanser för att med en PET-kamera ge en tredimensionell bild av fördelningen av radioaktiva substanserna i kroppen [1].

Tillverkningen av radiofarmaka är en flerstegsprocess. Processen börjar med att en cyklotron producerar en högenergisk protonstråle, som bombarderar en stabil atomkärna. Vid bestrålningen bildas fluor-18, ^{18}F . Vidare i processen genomgår ^{18}F flera kemiska processer, syntesprocesser, där den bland annat kopplas till ett spårämne, innan den färdiga radiofarmakan injiceras i patienten. Strävan vid framställning av radiofarmaka är att erhålla kemiskt och radiokemiskt rent radiofarmaka som inte innehåller orenheter eller andra ämnen än de önskade, dvs. ämnen som kan påverka resultatet för avbildning av de önskade processerna. Detta är dock svårt då flera andra substanser kan bildas vid produktionen. Det finns starkt reglerande direktiv för kvalitetskontroller och framställning av radiofarmaka som måste följas. Ett radioaktivt ämne som kan bildas vid framställningen av radionuklider som inte mäts vid de standardiserade kvalitetskontrollerna är tritium, ^3H [2]. Denna avhandling fokuserar på uppkomsten av tritium; hur mycket som bildas vid produktion av ^{18}F , och vart ämnet tar vägen. Avhandlingen söker även svar på om det kommer att finnas tritium i slutprodukten och om tritium kommer att injiceras i patienten [3].

För mätning av mängden tritium används en vätskescintillationsräknare, LSC. För metoden behöver det analyserade ämnet blandas med en scintillationsvätska och dejoniserat vatten. Mätningarna i avhandlingen kommer vara tvådelade. Den första delen av mätningarna söker optimala blandningsförhållanden av dejoniserat vatten, scintillationsvätska och tritierat vatten. Denna del innehåller tre olika tester och strävar till att nå en hög effektivitet för vätskescintillationsräknaren. Effektivitet definieras som kvoten mellan vätskescintillationsräknarens uppmätta sönderfall och den verkliga mängden sönderfall. Den andra delen av mätningarna kommer att använda de optimala blandningsförhållandena för att bestämma mängden tritium i fyra olika mellansteg från produktionsprocessen av ^{18}F , samt en del av en slutprodukt. Mängden tritium bestäms i det bestrålade vattnet, i vattnet som passerar en anjonbytare, i kaliumkarbonatlösningen som därefter passerar en anjonbytare, i själva anjonbytaren och i en del av en slutprodukt.

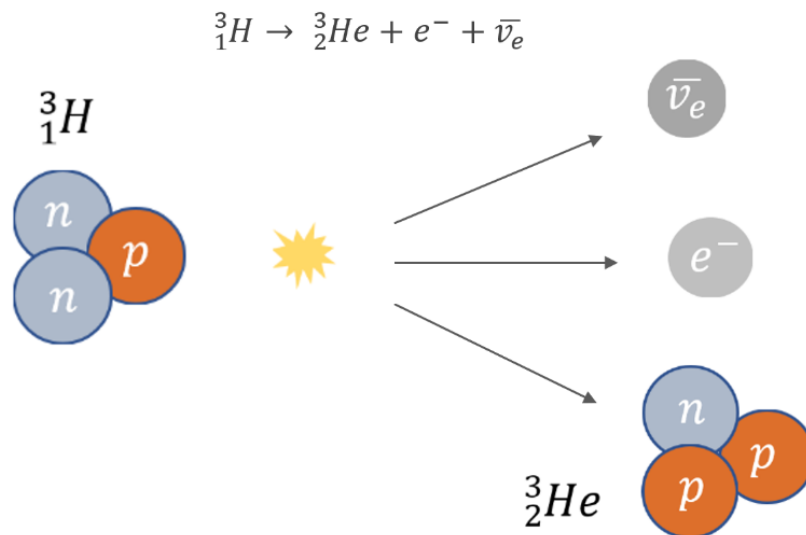
För att hitta de optimala blandningsförhållandena kommer helhetsvolymen av vätskeproven att varieras. Detta görs genom att variera volymen och blandningsförhållanden av dejoniserat vatten, tritierat vatten och scintillationsvätska. Optimala blandningsförhållanden och andra aspekter som påverkar mätningen av tritium är välutforskade, men bestämning av mängden tritium i de olika stegen vid framställning av ^{18}F är ett rätt utforskat område [4] [5].

2. Teori

Tritium

Radioaktivitet är ett fysikaliskt fenomen där instabila atomkärnor spontant omvandlas till stabila kärnor, samtidigt som de avger joniserande strålning. Radioaktivitet kännetecknas av att det inte finns några externa krafter eller energikällor inblandade, utan atomkärnan sönderfaller spontant och avger energi. Den mest använda enheten för radioaktivitet är becquerel, Bq, som anger antalet sönderfall per sekund. Ett mått som används för mätning av radioaktivitetsmängden är CPM (counts per minute) som betyder antalet uppmätta sönderfall per minut och DPM (disintegrations per minute) som beskriver den verkliga mängden sönderfall per minut.

Tritium är en isotop av väte vars kärna består av två neutroner och en proton. Tritium har en halveringstid på 12,33 år och sönderfaller spontant via β^- -sönderfall. Vid sönderfallen avges β -strålning med en relativt låg kinetisk energi som är maximalt 18,6 keV, kiloelektronvolt. Då tritium sönderfaller bildas det ^3He , en elektron och en antineutrino (figur 1). β -sönderfallet sker enligt $^3_1\text{H} \rightarrow ^3_2\text{He} + e^- + \bar{\nu}_e$.



Figur 1. Sönderfallet av tritium. Kärnan sönderfaller till ${}^3\text{He}$, en elektron och en antineutrino, självproducerad.

Elektronen som slås ut vid sönderfallet har en medelenergi på 5,7 keV, som är relativt låg och har en räckvidd på några millimeter i luften, maximum 6,0 mm. Elektronen kan inte penetrera genom människohuden. På grund av tritium β -sönderfalllets låga kinetiska energi är LSC en av få noggranna metoder för att detektera små mängder tritium.

Det existerar låga koncentrationer av tritium i naturen. Naturen producerar små mängder tritium i stratosfären då neutroner från kosmisk strålning reagerar med ${}^{14}\text{N}$ och producerar ${}^{12}\text{C}$ och ${}^3\text{H}$ enligt reaktionen ${}^{14}\text{N}(n, {}^3\text{H}){}^{12}\text{C}$. Tritium har motsvarande kemiska egenskaper som andra former av väte, och kommer att reagera med syre och bilda tungt vatten, ${}^3\text{H}_2\text{O}$. Det tunga vattnet betar sig i naturen som vatten, H_2O , och regnar ner. Tritium kan därför hittas i hav och sjöar i små mängder. Tritium har även hamnat i naturen via 1960-talets kärnvapentester. Det approximeras att det finns under 2 kg tritium i atmosfären som har uppkommit naturligt, medan kärnvapentestningarna har producerat ca 200 kg tritium [6].

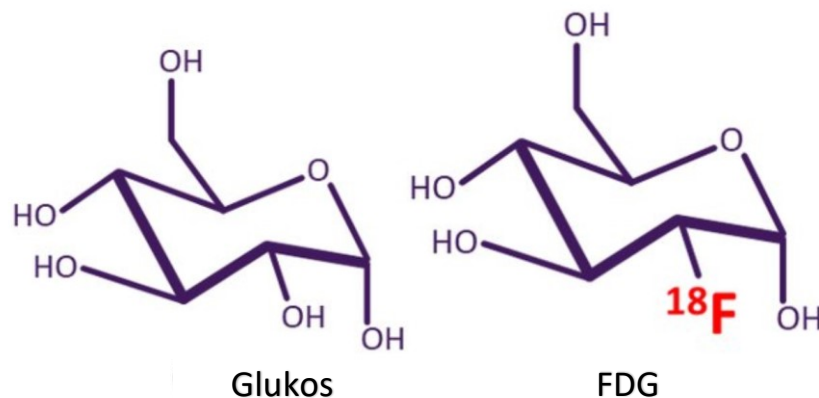
Positronemissionstomografi

Positronemissionstomografi är en medicinsk avbildningsteknik som används för att studera funktionen av en viss substans eller ett organ, efter att patienten har blivit injicerad med märkta spårämnen. Bildtekniken används bland annat för att studera ämnesomsättningen i kroppens olika organ, för att bedöma sjukdomstillstånd eller för att övervaka effekterna efter en medicinsk behandling [7].

Tekniken grundar sig på användningen av radioaktiva spårämnen som är isotopmärkta preparat, som injiceras i patienten. Med en PET-kamera är det därefter möjligt att producera en tredimensionell avbildning av radiofarmakans eller dess metaboliters radioaktivitetsfördelning i kroppen. En PET-undersökning ger information om både funktion och struktur i undersökningsområdet.

Radioaktiva spårämnen kan framställas från flera olika naturliga substratanaloger och läkemedel som kan märkas med olika radionuklider. Radionuklider som används är bland annat ^{18}F , ^{11}C , ^{15}O , ^{13}N , ^{68}Ga och ^{64}Cu , som alla sönderfaller genom positronemission [1]. Valet av det injicerade spårämnet beror på vävnaden och funktionerna som ska undersökas.

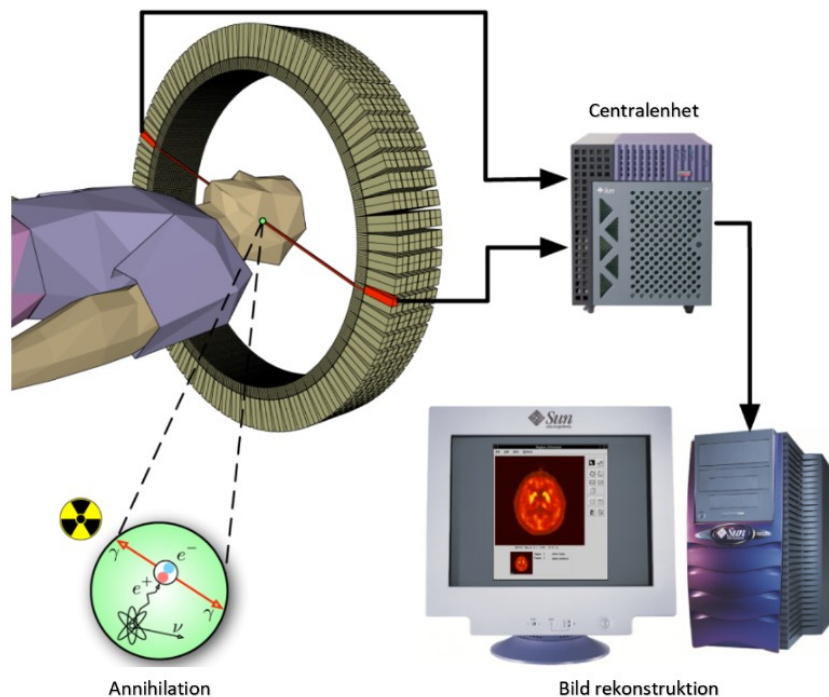
Det mest använda radioaktiva spårämnet för PET-avbildning är fluordeoxyglukos, ^{18}F FDG, som är en variant av glukos, en så kallad glukosanalog. Vid produktionen av ^{18}F FDG har en ^{18}F isotop ersatt en hydroxylgrupp i glukosmolekylen (figur 2). Spårämnet tas upp av kroppen på motsvarande sätt som vanligt glukos, som används i kroppen som energikälla. ^{18}F FDG skiljer sig från naturlig glukos så att molekylen efter upptaget metaboliseras långsammare i cellen, vilket medför en anrikning av radioaktivitet i cellen i fråga [8].



Figur 2. Skillnaden mellan en glukosmolekyl och ^{18}F FDG, modifierad [9].

Inflammatoriska celler, cancerceller eller på andra sätt sjuka celler kräver mera glukos, vilket leder till att dessa celler upptar mera glukos och samtidigt upptar mera av spårämnet [^{18}F]FDG och detekteras därvid som en anrikning av radioaktivitet. Mängden strålning kommer att detekteras med hjälp av en PET-kamera som fångar upp energin från sönderfallet av radionukliden ^{18}F . I samband med PET-undersökning görs för det mesta också en CT- eller MRI-undersökning (datortomografi eller magnetisk resonanstomografi), med eller utan röntgenkontrast beroende på området som undersöks. CT- eller MRI-bilderna kombineras med PET-kamerans bilder och en 2D- eller 3D-bild produceras av det undersökta området.

PET-avbildningen går ut på att den del av patienten som ska undersökas placeras i PET-kameran (figur 3). Då radionukliden sönderfaller kommer den emitterade positronen att stöta på en elektron och partiklarna kommer att annihilera, alltså omvandlas till två motsatt riktade fotoner med energin 511 keV. En PET-kamera detekterar sedan fotonerna i två motsatt belägna detektorer nästan samtidigt. Fotonerna från följande sönderfall detekteras sedan igen i två motsatt belägna detektorer och så vidare. Genom responsen från dessa motsatt belägna detektorer kan en 3D-bild produceras. Detektorerna beräknar fotonernas ursprung genom att bestämma linjernas skärningspunkt. PET-avbildning är en noggrann avbildningsteknik och producerar bilder med relativt bra upplösning [7].



Figur 3. Grafisk presentation av PET-avbildning, modifierad [1].

Produktion och användning av ^{18}F

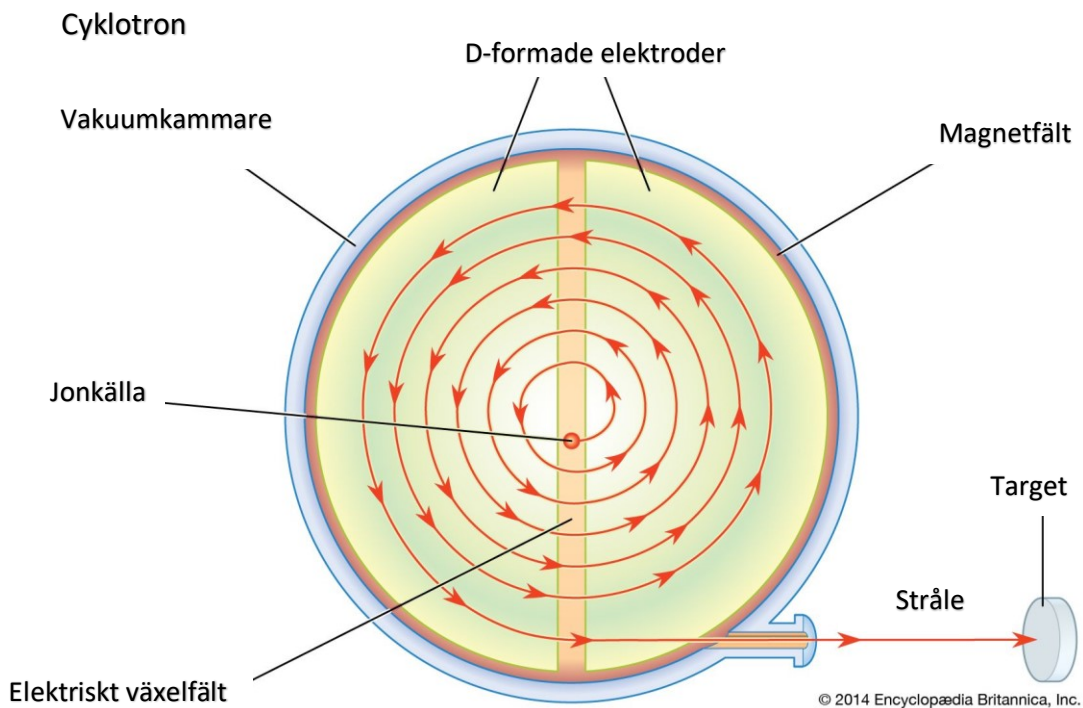
Fluor (F) är ett icke-metalliskt grundämne som har 9 protoner, varav 5 i det yttersta skalet. Fluor har en hög reaktivitet och förekommer därför inte fritt i naturen, utom främst kemiskt bundet som fluorid (F^-). Det finns flera kända isotoper av fluor, men endast en stabil, ^{19}F . ^{18}F är en radioisotop som har en halveringstid på 109,7 minuter, medan de andra isotoperna har kortare halveringstid från några sekunder till några yktosekunder (10^{-24} s). ^{18}F sönderfaller genom β^+ -sönderfall (97 %) och elektronfångning (3 %) och från båda sönderfallen bildas det stabila ^{18}O -isotoper. ^{18}F har flera lämpliga egenskaper som gör den till en mycket använd radionuklid så väl för PET-avbildning som för andra radiokemiska experiment. Optimala egenskaper är bland annat nuklidens sönderfall via positronemission, lämplig halveringstid och en relativt låg positronenergi <635 keV [8].

Den låga positronenergin, jämfört med de övriga allmänt använda nukliderna för PET, medför en kort diffusionsräckvidd (max 2,39 mm, 0,64 mm i medeltal) i vävnader innan annihileringen. Den korta räckvidden förbättrar upplösningssgränsen för PET-bilderna. Andra egenskaper som gör ^{18}F till en ideal radionuklid för PET-avbildning är liten van der Waals-radie, 1,47 Å, en hög elektronegativitet och förmåga att bilda starka bindningar med kol (C-F bindningen har energin 112 kcal/mol), vilket gör bindningen termisk stabil och resistent för oxidation. ^{18}F kan fungera som bioisoster med både väte, syre och hydroxylgrupp, vilket betyder att fluor kan användas som kemisk substituent för dessa ämnen [8].

^{18}F är en relativt lätt radioisotop att producera med en cyklotron eller med en linjär accelerator. Produktionen av ^{18}F sker främst genom att bestråla ca 2,0 ml ^{18}O -anrikat vatten, $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$, med protoner som har accelererat i en cyklotron till en energi på cirka 17 MeV. Antalet protoner som träffar det ^{18}O -anrikade vattnet mäts som ström som kallas för integrerad laddning. Den integrerade laddningen anger protonströmmen som träffar targetmaterialen under tiden som materialet bestrålas. Strålströmmen har en enhet på mikroampere (μA), bestrålningstiden ges i sekunder, vilket leder till att den integrerade laddningen anges som mikroculumb (μC), då $1 \text{ C} = 1 \text{ As}$.

En cyklotron (figur 4) är en partikelaccelerator som används för att accelerera joner. Den består av två D-formade ihåliga metallektroder som är placerade i ett starkt magnetfält med ett litet mellanrum från varandra. Magnetfältet går genom en vakuumkanare. I mitten av systemet finns en jonkälla. I cyklotronen accelereras jonerna med ett elektriskt växelfält som uppkommer från en växelspanning som appliceras på de D-formade metallektroder. Det elektriska fältet i tomrummet mellan D-ektroderna överför energi till jonerna varje gång de passerar. Då jonerna får mera energi kommer deras radie

att öka tills radien är så stor att jonerna träffar en extraktionsfolie som ändrar jonernas laddning och gör att de avlänkas ut ur cyklotronen.



Figur 4. Grafisk presentation av en cyklotron, modifierad [10].

Vid PET-centret produceras ^{18}F med två olika cyklotroner, de är namngivna CC-18/9 och TR-19. Cyklotronerna har små skillnader, CC-18/9-cyklotronen används för proton- och deuteriumstrålar, accelererar protonerna upp till 18 MeV, skapar en maximal protonstråle på 100 mA och har tagits i användning 2006. TR-19-cyklotronen accelererar enbart protoner och har tagits i användning 2015. TR-19-cyklotronen kan variera energin för de accelererade protonerna i ett intervall mellan 14 och 19 MeV. Varierande av energin sker genom att ändra extraktionsradien i cyklotronen. Då extraktionsfolien flyttas inåt uppnås en lägre energi och då folien flyttas utåt ökar energin. TR-19 klarar av en så kallad "dual beam", vilket betyder att cyklotronen kan samtidigt bestråla targetstationer på båda sidor av cyklotronen. Detta är dock ingen egenskap som används rutinmässigt. Båda cyklotronerna används för att producera ^{18}F för radiokemiska synteser och för forskningsändamål [11].

Vid PET-centrets cyklotroner accelereras negativt laddade vätejoner, som vid extraktionsradien träffar en extraktionsfolie där elektronerna fastnar och enbart protonerna avlänkas ut ur cyklotronens magnetfält. Den bildade protonstrålen kommer att

träffa sitt targetmaterial, ^{18}O -anrikat vatten, som är i en targetkammare. Då högenergiska protoner träffar ^{18}O -anrikat vatten kommer radioaktiva nuklider att bildas.

Då ^{18}O -anrikat vatten reagerar med protonstrålen kommer den önskade nukliden ^{18}F att bildas genom reaktionen $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$. ^{18}O har åtta protoner och tio neutroner. Då den träffas av en proton omvandlas den till ^{18}F , som har nio protoner och nio neutroner, vilket medför att en neutron blir över. Överlopsneutronen kan i vissa fall utgöra ett problem för strålsäkerheten. Samtidigt som den önskade isotopen ^{18}F produceras finns det även andra möjliga reaktioner, bland annat $^{18}\text{O}(p, \alpha)^{13}\text{N}$, och reaktionen var tritium bildas som studeras i avhandlingen $^{18}\text{O}(p, ^3\text{H})^{16}\text{O}$ [12].

Sannolikheten för att en viss reaktion sker beror på tvärsnittsarean (σ). Den beräknas som antalet reaktioner per tidsenhet per kärna (R) delat med antalet inkommande partiklar per tidsenhet per area (I) $\sigma = \frac{R}{I}$. En större karakteristisk yta i targetmaterialets kärna medför en högre sannolikhet för reaktionen. Den använda enheten för tvärsnittsarean är barn ($b = 10^{-28} \text{ m}^2$) [13]. För beräkningarna brukar de inkommande partiklarna, protonerna i strålen, betraktas som punktpartiklar som saknar area. Ifall tvärsnittsarean, energin och antalet protoner i protonstrålen är känd kan det beräknas hur mycket ^3H som bildas vid bestrålningen av ^{18}O -anrikat vatten.

^{18}F kan produceras som elektrofilt fluor (F_2 , fluorgas) eller som nukleofilt fluor (F^-). En elektrofil är en atom eller jon som har ett underskott på elektroner, medan nukleofilen är en atom eller jon som har ett överskott av elektroner. Elektrofilt fluor [^{18}F] F_2 som är kemiskt väldigt reaktivt, producerades mest under 1970- och en del av 1980-talet för synteser av spårämnen, senare tog produktionen av nukleofilt fluor över. Nukleofilt fluor har egenskaper som underlättar användningen av den. Fördelarna är att nukleofilt fluor har mycket högre molar aktivitet och kan framställas i mycket större mängder (GBq). Nackdelen är att nukleofilt fluor har en låg kemisk reaktivitet, något som har med framgång studerats och förbättrats under de senaste åren [3] [14].

Då reaktionen $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}^-$ sker, är provet i vattenfas. Först ska provet ut från targetkammaren, detta kan ske med hjälp av övertryck med en inert gas, till exempel helium (He) eller argon (Ar). Trycket håller kvar blandningen som den är, men pressar ut det bestrålade vattnet via en kapillär till syntesapparaten, där första steget av syntesen sker. Det första steget är att separera ^{18}F från det bestrålade vattnet, som innehåller även andra joner som kan påverka det följande steget i syntesförloppet negativt [12]. För att få ^{18}F kemiskt reaktivt måste vattnet avlägsnas och ersättas med andra lösningsmedel, såsom acetonitril, DMSO, med flera.

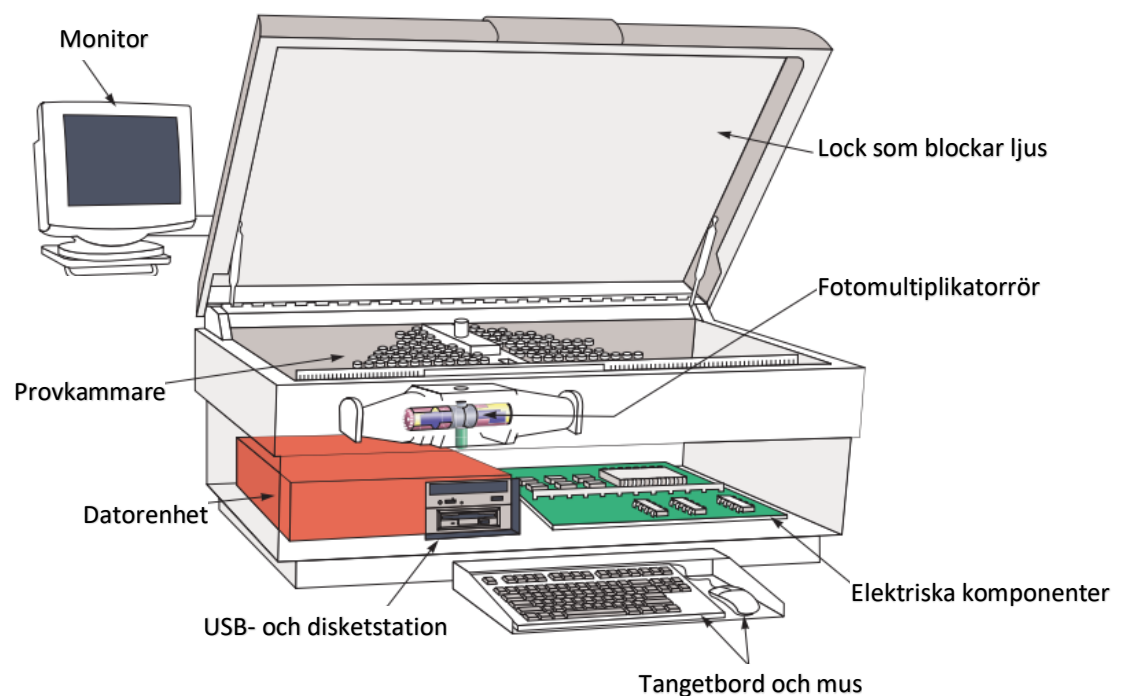
Separeringen av vatten och ^{18}F utförs med en stark jonbytare, oftast kombinerad med en efterföljande azeotropisk destillering. Det bestrålade vattnet leds först genom anjonbytaren som är en jonbytare som innehåller partikelmolekyler. Anjonbytaren har egenskapen att byta ut negativt laddade joner alltså anjoner medan positivt laddade joner, katjoner, kommer att passera anjonbytaren tillsammans med det bestrålade vattnet. Det eftersträvade ^{18}F fastnar i anjonbytaren medan flera oönskade ämnen passerar anjonbytaren. Efter detta ska ^{18}F elueras från anjonbytaren vilket sker med hjälp av en kaliumkarbonatsaltlösning (K_2CO_3) och ofta tillsammans med Kryptofix 222, en kroneter som används för att stabilisera fluoriden och göra den kemiskt reaktivare. Kaliumkarbonatlösningen leds genom anjonbytaren, som eluerar ^{18}F och resulterar i att ^{18}F kommer genom anjonbytaren tillsammans med kaliumkarbonatlösningen. Därefter ska vattenrester ännu avlägsnas via azeotrop destillering.

Efter separeringen ska fluoridlösningen kombineras med en prekursorlösning som innehåller den molekyl, substratanalog, som ska märkas med radionukliden. Molekylen kan vara en form av den slutliga molekyl eller en förprodukt som kombineras senare med den slutliga molekyl.

Då fluoridlösningen kombineras med prekursorlösningen kan flera olika produkter uppstå, vilket betyder att följande steg blir en kromatografisk separering av slutprodukten. Ofta kan den separerade spårämnesmolekylen fortfarande vara försedd med olika skyddsgrupper som måste avlägsnas. Detta kan göras till exempel med olika bas-syra-lösningar. Till sist ska molekyl formuleras, dvs. den ska fås i lämplig form så att den går att injicera i patienten eller försöksobjektet. En lämplig lösning är oftast en buffrad vattenlösning med ett passande pH-värde. Slutmolekylen är ofta rätt lipofil, vilket medför att molekyl kan vara svår att hålla i vattenfas. I sådana fall ska det tillsättas någon form av detergent i formuleringsvätskan. Slutprodukten som injiceras i patienten måste vara steril och endotoxinfri, den injicerade dosen kan till exempel vara FDG med en radiokemisk renhet >95 % samt radionuklidisk renhet >99,9 % [12] [14].

3. Metod, vätskescintillationsräknare

En vätskescintillationsräknare (figur 5) är ett instrument som används för att bestämma radioaktiviteten i vätskeprov. Den används för att beräkna radioaktiva ämnes sönderfall, speciellt för ämnen med låg energisk α - och β -strålning. En vätskescintillationsräknare består av en provkammare vart vätskeproven placeras, olika elektriska komponenter, en monitor som visar resultaten, en scintillator, en förstärkare och ljuskänsliga fotomultiplikatorrör [15].



Figur 5. Grafisk presentation av en vätskescintillationsräknare, modifierad [16].

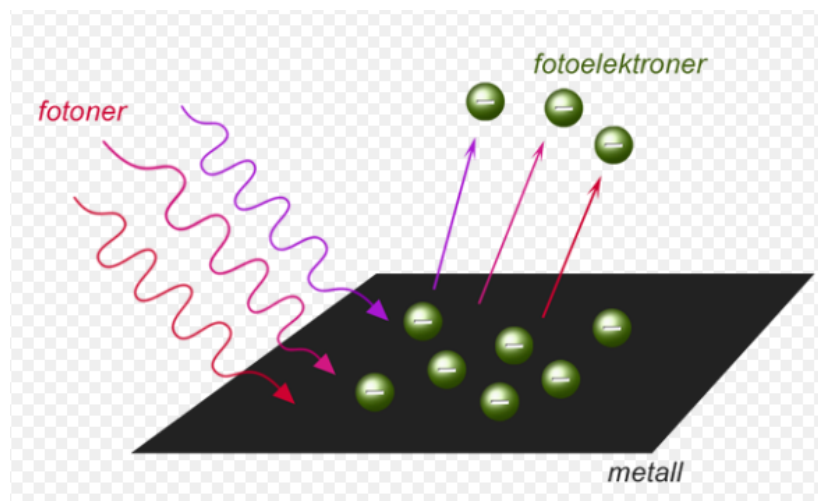
LSC kan detektera små mängder tritium. Metoden kräver en specifik scintillationsvätska som förstärker och förbättrar signalen från β -strålningen. Scintillationsvätskan innehåller två grundläggande komponenter, ett aromatiskt organiskt lösningsmedel och scintillatorer.

En scintillator är ett material som har egenskaper som gör att den kan emittera synligt ljus i form av små blixtar då materialet utsatt för joniserande strålning. Materialet är transparent för att ljuset ska kunna komma igenom. Då joniserad strålning från radioaktiva ämnes sönderfall träffar en scintillator kommer det scintillerade materialets atomer att exciteras och övergå till ett högre energitillstånd. Då atomerna återgår till sitt grundtillstånd

kommer atomerna emittera energi i form av fotoner som har en våglängd i det synliga ljusets spektrum (380–700 nm). Emitterade fotoner uppfattas som små ljusblixtar [13].

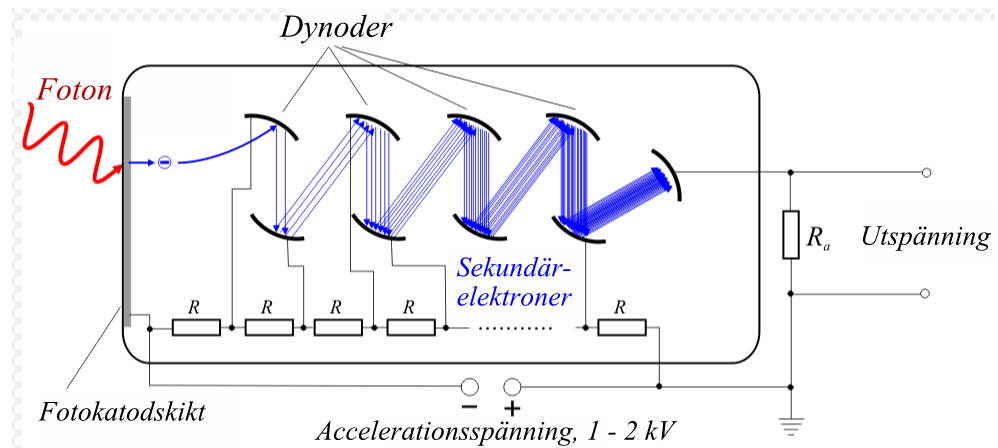
Scintillationsvätskan har egenskapen att blanda sig med vätskeprov, vilket medför att en liten volym av vatten ska tillsättas scintillationsvätskan före mätningarna kan utföras. Vattnet som tilläggs ska inte innehålla föroreningar och därför används ofta dejoniserat eller destillerat vatten. Vätskeprov som innehåller radioaktiva ämnen är inte rakt blandbara med aromatiska organiska lösningsmedel. Därför måste scintillationsvätskan innehålla tensider. Då vatten och scintillationsvätska blandas kommer vattenmolekylerna reagera med det organiska lösningsmedlet med hjälp av tensiderna. Stora aggregat bildas, där vattenmolekylen befinner sig i mitten och de hydrofila delarna av tensiderna omringar aggregatet. Vilket medför att det radioaktiva ämnet som finns i blandningen är utanför aggregatet och bildar en stabil mikroemulsion med det organiska lösningsmedlet, som är nödvändigt för mätningarna [17] [18].

När fotonerna uppkommit vid β -sönderfallen ska de detekteras och förstärkas av LSC. Detta sker genom att fotonerna kommer i kontakt med en ljussensor som kallas fotomultiplikatorrör. Fotomultiplikatorröret består oftast av ett vakuumrör som innehåller fotokatoder, flera dynoder och en anod. Fotomultiplikatorn har lågt egenbrus, en hög känslighet och mycket snabb respons, vilket gör den lämplig för mätning av lågenergisk strålning. Fotomultiplikatorrörets uppgift är att registrera ljusblixtarna och omvandla dem till en skarp strömpuls som kan detekteras. Då fotonerna kommer in i fotomultiplikatorröret kommer de först att träffa en fotokatod, som är en tunn film gjord av en alkalimetall. Fotokatoden detekterar effektivt fotoner och konverterar dem till fotoelektroner med hjälp av den fotoelektriska effekten (figur 6), här överförs fotonernas hela energi till fotoelektronerna [13].



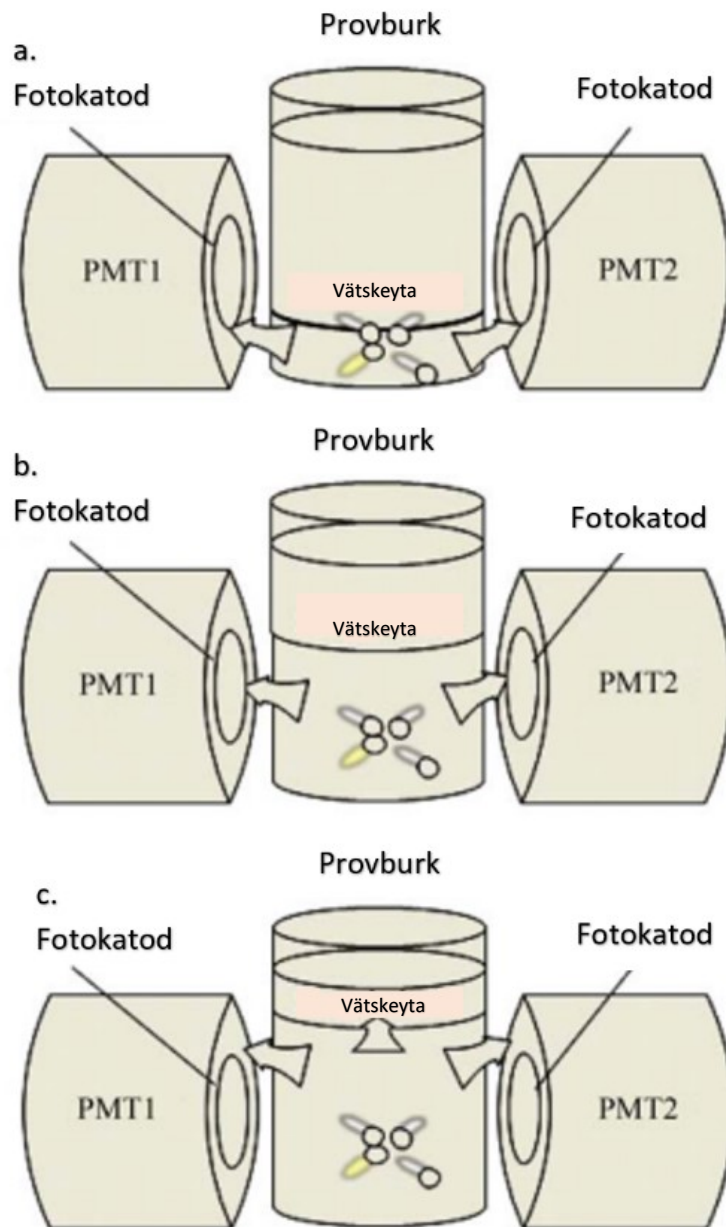
Figur 6. Illustration av den fotoelektriska effekten där fotoner träffar en fotokatod och omvandlas till fotoelektroner [19].

Fotoelektroner som slås ut från fotokatoden kallas även primära elektroner och accelereras med en spänningspotential mot en första dynod (figur 7). En dynod är en elektrod i en vakuumtub som fungerar som en elektronmultiplikator genom sekundär emission. Då de primära elektronerna når dynoden ska de ha accelererats tillräckligt mycket för att ha energi som kan frigöra flera sekundära elektroner. Dessa sekundära elektroner accelereras och når en följande dynod där de frigör allt flera elektroner. Hela processen sker i fotomultiplikatorröret. Varje gång en elektron träffar en dynod frigörs flera elektroner, och då ska flera elektroner accelereras, vilket kräver att spänningspotentialen växer efter varje dynod. Denna amplifikation fortsätter i 10 till 12 steg, och då har mängden elektroner fördubblats 10 till 12 gånger. Till slut når elektronerna en anod, och en skarp strömpuls slås ut som lätt kan detekteras. Denna puls innehåller information om den ursprungliga strålningens energi och via mängden pulser kan antalet sönderfall från det radioaktiva ämnet beräknas [13].



Figur 7. Grafisk presentation av fotomultiplikatorrörets element [20].

Fotomultiplikatorrörets förmåga att mäta fotoner från vätskeprover beror bland annat på blandningsförhållandet och volymen av vätskeprovet. Vätskeytan av proven borde nå lite ovanför fotomultiplikatorrörets fotokatod. Fotokatoden har en area från några millimeter till några centimeter. Ifall provens volym och vätskeyta är för låg (figur 8a), kommer enbart enstaka fotoner nå fotokatoden och effektiviteten kan bli låg, medan en för hög nivå på vätskeytan kommer att styra en del fotoner ovanför fotokatoden och de kommer inte detekteras lika effektivt (figur 8c). Vid optimal volym ligger vätskeytan lite ovanför fotokatoden, och fotonerna når fotokatoden ungefär lika mycket ovan och under detekteringsytan av fotokatoden (figur 8b) [4].



Figur 8. Grafisk presentation av hur vätskeytan i proven når och påverkar fotomultiplikatorns fotokatod, "PMT" är förkortning på "photomultiplier tubes" alltså fotomultiplikatorrör, modifierad [4].

Scintillationsräknare används vid strålskydd, analysering av radioaktiva material och i forskning. Scintillationsräknare är en billig metod med hög effektivitet för att omvandla inkommande fotoner till elektroner.

En faktor som påverkar effektiviteten är dämpning (quench). Dämpning minskar effektiviteten och påverkar energispektrumet. Allt som stör scintillationsräknarens förmåga att omvandla inkommande fotoner till en strömpuls räknas som dämpning. Det finns två huvudtyper av dämpning: kemisk dämpning och färgdämpning. Kemisk dämpning minskar

energin från β -strålningen som når scintillatorn, då minskar mängden ljusblixtar som når fotomultiplikatorröret. Färgdämpning påverkar ljusblixtarna som har bildats i scintillatorn. Färgdämpningen orsakar absorbering och spridning av ljusblixtarna som följd av orenheter, såsom färgämnen eller grumlighet, som finns i lösningen. Färgdämpningen leder till att alla ljusblixtar inte når anoden i fotomultiplikatorröret och bidrar således inte till strömpulsen som detekteras [21].

4. Mätningar

Mätningarna indelades i två delar. I den första delen studerades vilka de optimala blandningsförhållandena av tritierat vatten, dejoniserat vatten och scintillationsvätska var. I den andra delen användes de optimala blandningsförhållanden för att ta reda på hur mycket tritium som fanns i proven från PET-centret. Optimala blandningsförhållanden ger optimala förutsättningar för noggrann beräkning av mängden tritium.

Den första delen innehöll tre olika tester: ett linearitetstest, ett test på hur vätskans helhetsvolym påverkar mätresultaten och ett test på hur förhållande mellan scintillationsvätska och dejoniserat vatten (λ) påverkade mätresultaten. I den andra delen blandades prov från PET-centrets syntesprocess ihop enligt de optimala blandningsförhållandena.

Proven från PET-centret kom från fem stadier av syntesen. I fyra av de fem stadierna av syntesen var proven i vätskeform. Provmängden som togs från vätskeproven hade samma volym som den optimala volymen av dejoniserat vatten och blandades ihop med den optimala mängden scintillationsvätska. Prov har också tagits från anjonbytaren som användes för att separera ^{18}F från det bestrålade vattnet. Dessa prov var i fast form bestående av jonbytarmassa. Jonbytarmassan blandades ihop med den optimala volymen av scintillationsvätska och dejoniserat vatten.

För mätningarna blandades proven i plastflaskor som rymmer 20 ml. Prepareringen av proven gjordes med hjälp av pipetter i ett dragskåp. Alla prov preparerades i Åbo Akademi Aurums laboratorium och mätningarna utfördes i Åbo Akademi BioCity. Proven mättes med en vätskescintillationsräknare av Perkin Elmer som är av modellen TriCarb 4810 TR. Programmet som omvandlar strömpulsen från fotomultiplikatorröret till avläsbara data heter QuantaSmart for Tri-Carb 5.2. Vid varje mättillfälle skakades proven i ca 5 sekunder i

en Vortex genie 2-omskakare av Oriola Oy, just före proven placerades i vätskescintillationsräknaren.

Scintillationsvätskan som användes kommer från Hidex och heter Aqua Light+. Scintillationsvätskan är tillverkad för att detektera β -sönderfall och α - β -separations applikationer vid både vattenhaltiga och ej vattenhaltiga prov. Scintillationsvätskan har en hög effektivitet vid detektering av sönderfall och en låg bakgrund [22]. Det dejoniserade vattnet kommer från Åbo Akademis laboratorium. Dejoniserade vattnet produceras genom att det kokats en gång så att det övergår till ånga, varefter ångan kondenseras ner i ett rent kärl. Det dejoniserade vattnet är renat med RO+EDI-teknik (omvänd osmos + elektrodejonisering). Vattnet har en ledningsförmåga på $<0,1 \mu\text{S/cm}$, TOC (total organic carbon) är $<0,5 \text{ ppm}$ och CFU (colony forming units) $<100 /\text{ml}$.

Tritierat vatten ($^3\text{H}_2\text{O}$) är en radioaktiv form av vatten var en väteatom (^1H) blir ersatt av tritium. Det tritierade vattnet som användes för kalibrering är producerad av Perkin Elmer, och innehåller en certifierad mängd tritium. Tritium standarden har en aktivitetskoncentration på $A_0 = 2\,731\,100 \text{ DPM/g}$, bestämd den 3.7.2019. På grund av avklingning måste aktivitetskoncentrationen för varje mättillfälle korrigeras enligt ekvation 1 [23].

$$A = A_0 e^{-\ln(2) \times \frac{t}{T_{1/2}}} \quad \text{Ekvation 1.}$$

A [DPM/g] är aktivitetskoncentrationen på mätdagen, A_0 (2 731 100 [DPM/g]) är ursprungliga aktivitetskoncentrationen, t [dygn] är tiden det gått från ursprungliga bestämningen av aktiviteten till mätdagen, $T_{1/2}$ (4500 [dygn] $\approx 12,32$ [år]) är halveringstiden för tritium.

Del 1. Optimala blandningsförhållanden

Bestämningen av de optimala blandningsförhållandena baserar sig på kalibrering av LSC. Kalibreringen strävar efter att hitta en hög effektivitet mellan den uppmätta mängden tritium och den verkliga mängden tritium. Mätningarna utfördes med tre olika tester. För alla tester preparerades prov som innehöll en varierande volym av dejoniserat vatten, scintillationsvätska och tritierat vatten.

Med ett linearitetstest togs det reda på hur noggrann relationen mellan vätskescintillationsräknarens detekterade CPM-värde var i jämförelse med den verkliga mängden sönderfall i Bq. Avseende med det andra testet var att ta reda på hur volymen av dejoniserat vatten, mängden tritium och scintillationsvätskan påverkar effektiviteten. Det tredje testet strävade efter att hitta den optimala volymen scintillationsvätska och dejoniserat vatten för att uppnå en hög effektivitet.

Det finns flera faktorer som påverkar kalibreringen av LSC. Sådana är avståndet från sönderfallen till detektorn, materialet som finns mellan strålkällan och detektorn, provflaskans material, dämpning, hurdan provet är, scintillationsvätskans egenskaper och hur proven är preparerade. Kalibreringen av vätskescintillationsräknaren behövs för att noggrant kunna bestämma mängden tritium i proven från PET-centret. Vätskescintillationsräknaren beräknar CPM, och för att kunna omvandla CPM till DPM behöver effektiviteten vara känd. För att kunna beräkna DPM, måste vätskescintillationsräknaren kalibreras för den typ av prov som ska analyseras, alltså för tritium [24] [25].

Det finns flera metoder för kalibrering av vätskescintillationsräknaren och här användes en så kallad intern standardmetod som fungerar som dämpningskorrigering. Denna metod medför noggranna mätningar, men är tidskrävande. Metoden används oftast då mätningarna innehåller enbart ett fåtal prov [25].

Metoden går ut på att LSC mäter ett bakgrundsprov, nollprov, som inte innehåller tritium. Nollprovet betecknas med $CPM(s)$, var "s" står för "sample". Nollprovet används för att bestämma en bakgrund och dess korrigering. Proven som prepareras med en känd mängd tritium betecknas $CPM(s+st)$, där "st" står för standard. För att ta reda på den mängd tritium som LSC detekterar är $CPM(s)$ subtraherad från $CPM(s+st)$. Den detekterade mängden tritium betecknas $CPM(st)$ och beräknas enligt ekvation 2.

$$CPM(st) = CPM(s + st) - CPM(s) \quad \text{Ekvation 2.}$$

Den verkliga mängden tritium som finns i kalibreringsproven betecknas med $DPM(st)$. Den verkliga mängden beräknas genom att först beräkna aktivitetskoncentrationen av tritiumstandarden på mätdagen enligt ekvation 1 och sedan multiplicera aktivitetskoncentrationen med det tritierade vattnets massa som är tillsatt i proven, enligt ekvation 3.

$$DPM(st) = A \left[\frac{DPM}{g} \right] \times m(^3H) [g] \quad \text{Ekvation 3.}$$

Slutligen kan effektiviteten beräknas genom ekvation 4.

$$Effektivitet = \frac{CPM(st)}{DPM(st)} \quad \text{Ekvation 4.}$$

Linearitet

För bestämning av relationen mellan vätskescintillationsräknarens detekterade mängd sönderfall och den verkliga mängden sönderfall preparerades fem prov och ett nollprov. I proven varierades volymen av tritierat vatten och dejoniserat vatten, medan volymen scintillationsvätska och provens totalvolym förblev konstanta. Målet var att LSC erhåller värden för $CPM(s)$ och $CPM(s+st)$ och därifrån beräknas $CPM(st)$ -värden. $CPM(st)$ jämförs därefter med den verkliga mängden sönderfall som fickas via beräkningar från tritiumstandarden. De preparerade proven betecknades med L.2.1, L.5, L.2.3 –L.2.5 och deras blandningsförhållanden presenteras i tabell 1. Mätningarna krävde ett nollprov som betecknats med L.2.0.

Tabell 1. Blandningsförhållanden i prov för bestämning av linearitet

Prov nr	3H vatten [ml]	Dejoniserat vatten [ml]	Scintillationsvätska [ml]	Volym [ml]
L.2.0.	0	1	8	9
L.2.1.	0,05	0,95	8	9
L.5.	0,1	1	8	9,1
L.2.3	0,2	0,8	8	9
L.2.4.	0,4	0,6	8	9
L.2.5.	0,8	0,2	8	9

Vätskescintillationsräknarens beräknade värdena för CPM(s) och CPM(s+st) presenteras i tabell 2. Från vätskescintillationsräknarens detekterade värden beräknades CPM(st)-värdena enligt ekvation 2.

Tabell 2. CPM(s)- och CPM(s+st)-värdena som bestämdes med LSC och de beräknade CPM(st)-värdena för bestämning av linearitet

Prov nr	CPM(s)	CPM(s+st)	CPM(st)
L.2.0.	6	6	0
L.2.1.	6	43 321	43 315
L.5.	6	83 177	83 171
L.2.3	6	179 111	179 105
L.2.4.	6	361 896	361 890
L.2.5.	6	723 727	723 721

Den verkliga mängden sönderfall efter avklingningen av tritiumstandarden har beräknats för linearitetstestet. Proven för linearitetstestet mättes den 1.9.2022, vilket betyder att tritiumstandarden avklingade i 1056 dagar. Tritierade vattnets aktivitetskoncentration på mätdagen beräknades enligt ekvation 1.

$$A = 2\,731\,100 \left[\frac{DPM}{g} \right] e^{-\ln(2) \times \frac{1\,156 \text{ [dagar]}}{4500 \text{ [dagar]}}} \approx 2\,285\,613 \left[\frac{DPM}{g} \right]$$

Det tritierade vattnets aktivitetskoncentration på mätdagen behövdes för att bestämma den verkliga mängden tritium. Den verkliga mängden tritium DPM(st) beräknades från ekvation 3. Det approximerades att 1,0 ml tritierat vatten har en densitet på 1,0 g/ml vilket leder till att 1,0 ml tritierat vatten väger 1,0 g, från ekvation 3 beräknades DPM(st) enligt

$$DPM(st) = 2\,285\,613 \left[\frac{DPM}{g} \right] \times 0,1 \text{ [g]} = 228\,561 \text{ [DPM]}.$$

DPM(st)-värdet ändrades till enheten Bq genom relationen som är presenterad i ekvation 5.

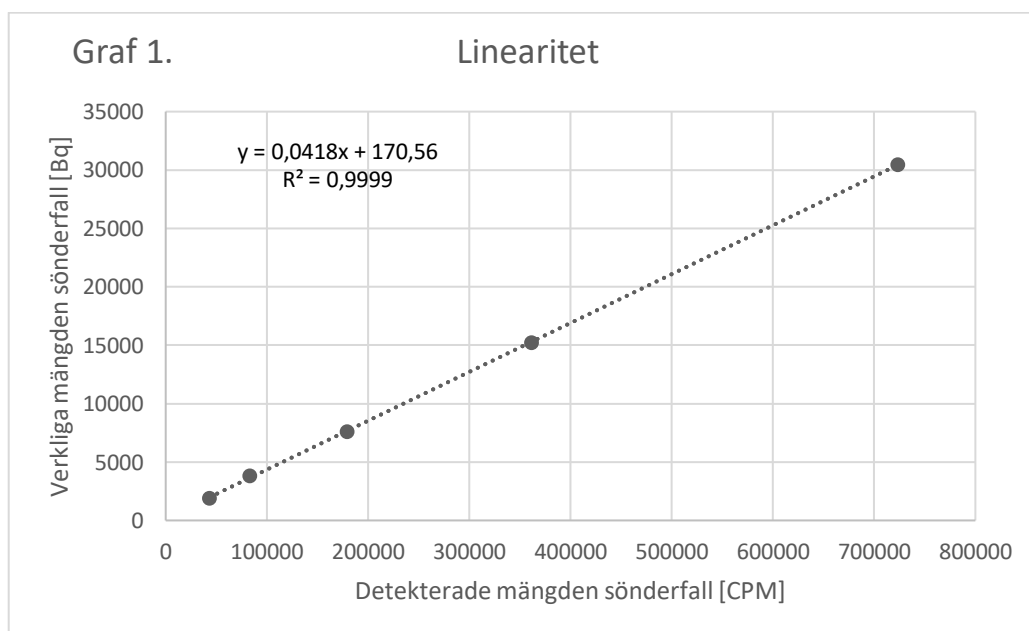
$$1 \text{ DPM} = \frac{1}{60} \text{ Bq} \quad \text{Ekvation 5.}$$

I tabell 3 presenteras värdena som krävs för att beräkna den verkliga mängden tritium. Den verkliga mängden presenteras i enheterna DPM(st) och Bq.

Tabell 3. Värdena som behövs för bestämningen av den verkliga mängden tritium i enheten Bq, för lineariteten

Prov nr	Aktivetskoncentration [DPM/g]	Massa ^3H [g]	DPM(st)	[Bq]
L.2.0.	2 285 613	0	0	0
L.2.1.	2 285 613	0,05	114 281	1905
L.5.	2 285 613	0,1	228 561	3809
L.2.3	2 285 613	0,2	457 123	7619
L.2.4.	2 285 613	0,4	914 245	15 237
L.2.5.	2 285 613	0,8	1 828 490	30 475

Lineariteten bestämdes genom att jämföra det beräknade CPM(st)-värdet, presenterad i tabell 2, med den verkliga mängden tritium i enheten Bq från tabell 3. Lineariteten presenteras i graf 1.



Graf 1. Lineariteten: sambandet mellan det detekterade CPM-värdet och mängden verkliga sönderfall i Bq.

Graf 1 och tabell 3 visar att den verkliga mängden sönderfall var mellan 1 900–30 000 Bq och de uppmätta sönderfallen var mellan 43 000–723 000 CPM. Båda värdena steg då mängden tritierat vatten steg. Det kan påstås att mängden sönderfall beror på tritierade

vattnets massa, och att det dejoniserade vattnet saknar betydelse. Proven visade även en hög linjär respons med en regressionslinje som har en hög korrelationskoefficient $R^2 = 0,9999$. Från detta dras slutsatsen att lineariteten inom mätintervallet är bra, då jämt 1 skulle vara den perfekta korrelationskoefficienten.

Volymens påverkan på effektiviteten

För att ta reda på hur provets totalvolym påverkade effektiviteten och vilken totalvolym som skulle vara den optimala, utfördes mätningar där provens totalvolym varierades. Det preparerades fyra prov. Proven betecknades L.1–L.4, och mätningarna krävde ett nollprov som betecknades som L.0. Vid denna mätning hölls mängden av det tritierade vattnet konstant på 0,1 ml. Volymen av scintillationsvätska och dejoniserat vatten varierades, men de hölls lika i förhållande till varandra. Proven mättes vid två olika mättillfällen, 17.1.2022 och 14.2.2022. Provens blandningsförhållanden presenteras i tabell 4.

Tabell 4. Blandningsförhållanden i prov för bestämning av totalvolymens påverkan på effektiviteten

Prov nr	^3H vatten [ml]	Dejoniserat vatten [ml]	Scintillationsvätska [ml]	Total volym [ml]
L.0.	0	4,1	8	12,1
L.1.	0,1	1	1	2,1
L.2.	0,1	2	2	4,1
L.3.	0,1	4	4	8,1
L.4.	0,1	8	8	16,1

Proven analyserades med LSC som detekterade värdena för CPM(s) och CPM(s+st), från vilka det beräknades värdena för CPM(st) enligt ekvation 2. CPM(s), CPM(s+st) och CPM(st) från båda mät dagarna presenteras i tabell 5.

Tabell 5. CPM(s)- och CPM(s+st)-värdena som LSC erhöj och de beräknade CPM(st)-värdena

Prov nr	Mätdatum	CPM(s)	CPM(s+st)	CPM(st)
L.0.	17.1.2022	71	71	0
L.1.	17.1.2022	71	36 098	36 027
L.2.	17.1.2022	71	42 190	42 119
L.3.	17.1.2022	71	47 590	47 519
L.4.	17.1.2022	71	55 948	55 877
L.0.	14.2.2022	22	22	0
L.1.	14.2.2022	22	34 463	34 441
L.2.	14.2.2022	22	39 515	39 493
L.3.	14.2.2022	22	44 881	44 859
L.4.	14.2.2022	22	53 657	53 635

Proven L.1–L.4 mättes två gånger, vilket medför att aktiviteten i tritiumstandarden avklingat i 929 dagar vid mätningen som utfördes den 17.1.2022 och 957 dagar vid mätningen som är utfördes 14.2.2022. Aktivitetskoncentrationerna av tritiumstandarden på mätdagarna beräknades enligt ekvation 1.

För mätningarna som utfördes 17.1.2022 beräknades aktivitetskoncentrationen i tritiumstandarden till

$$A = 2\,731\,100 \left[\frac{DPM}{g} \right] e^{-\ln(2) \times \frac{929 \text{ [dagar]}}{4500 \text{ [dagar]}}} \approx 2\,366\,948 \left[\frac{DPM}{g} \right]$$

och aktivitetskoncentrationen 14.2.2022 var

$$A = 2\,731\,100 \left[\frac{DPM}{g} \right] e^{-\ln(2) \times \frac{957 \text{ [dagar]}}{4500 \text{ [dagar]}}} \approx 2\,356\,761 \left[\frac{DPM}{g} \right].$$

Den verkliga mängden tritium beräknades enligt ekvation 3. Den verkliga mängden tritium vid mätningen den 17.1.2022 var

$$DPM(st) = 2\,366\,948 \left[\frac{DPM}{g} \right] \times 0,1 \text{ [g]} \approx 236\,695 \text{ DPM}$$

och verkliga mängden tritium vid mätningen utförd 14.2.2022 var

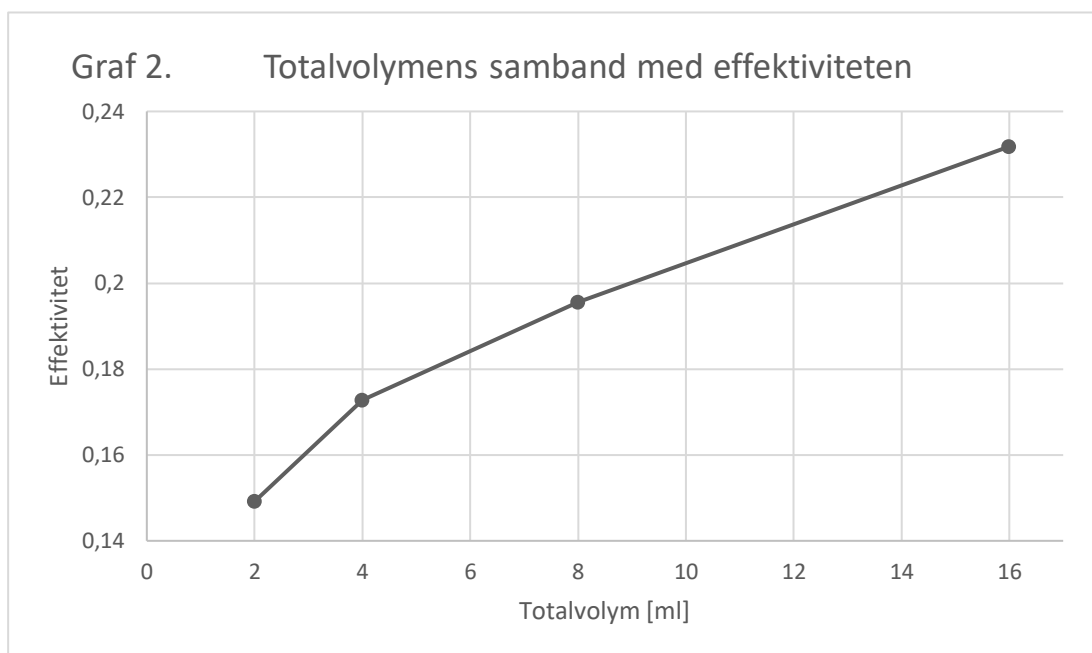
$$DPM(st) = 2\,356\,761 \left[\frac{DPM}{g} \right] \times 0,1 [g] \approx 235\,676 \text{ DPM.}$$

Effektiviteten för proven beräknades enligt ekvation 4 och de beräknade värdena presenteras i tabell 6. I tabell 6 har det presenterats resultaten från mätningarna som utfördes 17.1.2022 och 14.2.2022. För att sammankoppla dessa mätningar beräknades ett medeltal för effektiviteten för varje prov, som betecknades AVG-effektivitet.

Tabell 6. Beräknade värdena för CPM(st), DPM(st) och effektiviteten, samt medeltalet för effektiviteten

Prov nr	Mätdatum	DPM(st)	CPM(st)	Effektivitet	AVG-effektivitet
L.1.	17.1.2022	236 695	36 027	0,152	0,149
	14.2.2022	235 676	34 441	0,146	
L.2.	17.1.2022	236 695	42 119	0,178	0,173
	14.2.2022	235 676	39 493	0,168	
L.3.	17.1.2022	236 695	47 519	0,201	0,196
	14.2.2022	235 676	44 859	0,190	
L.4.	17.1.2022	236 695	55 877	0,236	0,232
	14.2.2022	235 676	53 635	0,228	

Då totalvolymens värden från tabell 4 och medeltalseffektiviteten från tabell 6 jämfördes, kunde det tas reda på hur totalvolymen påverkar effektiviteten. Detta är grafiskt presenterat i graf 2.



Graf 2. Sambandet mellan totalvolymen och effektiviteten.

Graf 2 demonstrerar att effektiviteten steg då totalvolymen stiger. Grafen är inte linjär och visar att effektiviteten steg mest då totalvolymen steg från 2,1 ml till 4,2 ml. Grafen visar också att effektiviteten kommer saturera och det kan förutspås att effektiviteten knappast kommer stiga märkbart om totalvolymen skulle öka till 20,0 ml. Den optimala volymen är instrumentspecifik och beror på vätskeytans förhållande till fotokatoderna (figur 8).

λ :s påverkan på effektiviteten

Vid det andra testet för att hitta de optimala blandningsförhållandena, togs det reda på hur förhållande mellan volymen av scintillationsvätska och dejoniserat vatten påverkade effektiviteten. Relationen mellan scintillationsvätskans volym och dejoniserade vattnets volym betecknas med λ och beräknas enligt ekvation 6.

$$\lambda = \frac{V(\text{scintillationsvätska})}{V(\text{dejoniserat vatten})} \quad \text{Ekvation 6.}$$

För att hitta en optimal relation mellan λ och effektiviteten användes fyra prov, betecknade L.4–L.7. I proven hölls mängden tritierat vatten och scintillationsvätska

konstant. Det dejoniserade vattnets volym varierades från 1,0 ml till 8,0 ml, vilket medförde att helhetsvolymen i proven varierade från 9,0 ml till 16,0 ml. λ -värdet beräknades enligt ekvation 6 och fick värdena från 1 till 8. Förutom proven L.4–L.7 behövdes ett nollprov för varje mättillfälle. I tabell 7 presenteras blandningsförhållanden, de använda nollproven och λ -värdena.

Tabell 7. Blandningsförhållanden i proven som behövdes för bestämning hur λ påverkar effektiviteten

Prov nr	^3H vatten [ml]	Dejoniserat vatten [ml]	Scintillationsvätska [ml]	Volym [ml]	λ
L.0.	0	4,1	8	12,1	1,95
L.2.0.	0	1	8	9	8
L.4.	0,1	8	8	16	1
L.7.	0,1	4	8	12	2
L.6.	0,1	2	8	10	4
L.5.	0,1	1	8	9	8

Proven analyserades med LSC vid flera mättillfällen. LSC detekterade värdena för CPM(s) och CPM(st), från vilka CPM(st) beräknades enligt ekvation 2. Värdena presenteras i tabell 8.

Tabell 8. CPM(s)- och CPM(s+st)-värdena som LSC erhöll vid olika mätdatum, och de beräknade CPM(st)-värdena

Prov nr	Mätdatum	CPM(s)	CPM(s+st)	CPM(st)
L.0.	17.1.2022	71	71	0
L.4.	17.1.2022	71	55 948	55 877
L.5.	17.1.2022	71	96 689	96 618
L.6.	17.1.2022	71	89 148	89 077
L.7.	17.1.2022	71	77 104	77 033
L.0.	14.2.2022	22	22	0
L.4.	14.2.2022	22	53 657	53 635
L.5.	14.2.2022	22	94 061	94 039
L.6.	14.2.2022	22	87 070	87 048
L.7.	14.2.2022	22	75 633	75 611
L.0.	13.4.2022	80	80	0
L.5.	13.4.2022	80	90 603	90 523
L.2.0.	1.9.2022	6	6	0
L.5.	1.9.2022	6	83 177	83 171
L.2.0.	11.11.2022	5	5	0
L.5.	11.11.2022	5	80 203	80 198

För att kunna bestämma effektiviteten måste DPM(st)-värdena beräknas. För detta har aktivitetskoncentrationen i tritiumstandarden på mätdagen bestämts. Detta gjordes med ekvation 1. Därefter beräknades DPM(st) med hjälp av ekvation 3 för att slutligen kunna beräkna effektiviteten enligt ekvation 4. De beräknade värdena presenteras i tabell 9.

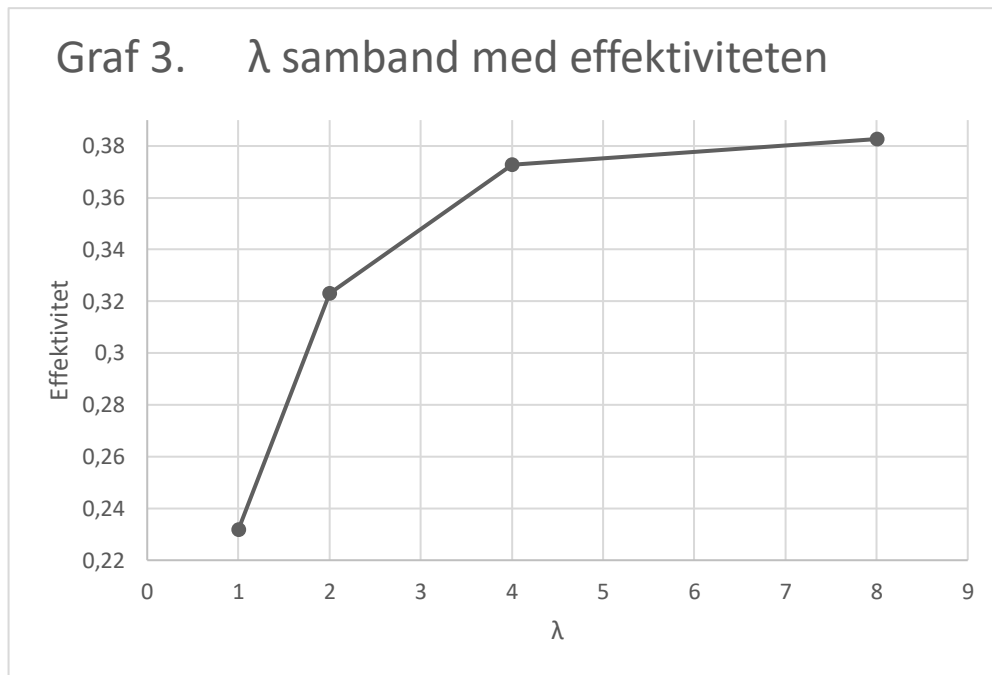
Tabell 9. Beräknade värdena DPM(st), CPM(st), effektiviteten och effektivitetens medeltal för λ -proven

Prov nr	Mätdatum	DPM(st)	CPM(st)	Effektivitet	AVG-effektivitet
L.4.	17.1.2022	236 695	55 877	0,236	0,232
	14.2.2022	235 676	53 635	0,228	
L.5.	17.1.2022	236 695	96 618	0,408	0,383
	14.2.2022	235 676	94 039	0,399	
	13.4.2022	233 580	90 523	0,388	
	1.9.2022	228 561	83 171	0,364	
	11.11.2022	226 075	80 198	0,355	
L.6.	17.1.2022	236 695	89 077	0,376	0,373
	14.2.2022	235 676	87 048	0,369	
L.7.	17.1.2022	236 695	77 033	0,325	0,323
	14.2.2022	235 676	75 611	0,321	

För att analysera hur λ påverkade effektiviteten jämfördes λ -värdet från tabell 7 med medeltalseffektiviteten från tabell 9. Detta presenteras grafiskt i graf 3 och i tabellform i tabell 10, det skall noteras att även helhetsvolymen varierade.

Tabell 10. Värdena som visar hur förhållande scintillationsvätska och dejoniserat vatten påverkar systemets effektivitet

Prov nr	AVG-effektivitet	Dejoniserat vatten [ml]	Scintillationsvätska [ml]	λ
L.4.	0,232	8	8	1
L.7.	0,323	4	8	2
L.6.	0,373	2	8	4
L.5.	0,383	1	8	8



Graf 3. Relationen mellan λ och effektiviteten.

Graf 3 och tabell 10 visar att ett högre värde på λ medför en högre effektivitet, men grafen tenderar att saturera då λ stiger från 4 till 8, vilket medför att effektiviteten troligen inte kommer stiga märkbart ifall λ -värdet stiger. Detta kan tolkas som att ett högt λ -värde medför en bra effektivitet. Det kan påstås att en liten mängd dejoniserat vatten, kombinerad med en större mängd scintillationsvätska med en konstant mängd av tritierat vatten är de optimala blandningsförhållandena. En större mängd scintillationsvätska kommer inte att höja effektiviteten på ett märkbart sätt, och en för liten mängd kommer att minska effektiviteten.

Slutsats för optimala blandningsförhållandena

I sin artikel [4] kommer Z. Chen m.fl. fram till att vid optimala blandningsförhållandena ska λ -värdet hållas över 2,4. Mätningarna utförda i denna laboration är inte tillräckligt exakta för att uppnå ett noggrant gränsvärde för λ , men resultaten från mätningarna indikerar motsvarande.

Från dessa tre tester dras slutsatsen att det optimala blandningsförhållanden som kommer användas i del två av mätningarna är 8,0 ml scintillationsvätska blandat med 1,0 ml dejoniserat vatten, vilket ger helhetvolymen 9,0 ml.

Beslutet av de optimala blandningsförhållandena stöds även av litteraturen. Z. Chen, m.fl. rapporterar i sin artikel [4] att en optimal helhetsvolym för vätskescintillationsberäkningar är mellan 7,0 och 17,0 ml vid användningen av 22 ml flaskor. C. Zhilin, m.fl. [5] stöder det här arbetes tolkning att scintillationsvätskans volym i relation till det dejoniserade vattnets volym är den största faktorn som påverkar effektiviteten.

Del 2. Tritium vid produktion av ^{18}F

Vid den andra delen av mätningarna togs det reda på hur mycket tritium proven från produktion av ^{18}F innehåller. Det analyserades prov från fem olika steg i processen vid produktionen. Det analyserades åtta prov av det ^{18}O -anrikade vattnet som hade bestrålats vid cyklotronen, två prov av det bestrålade vattnet som hade passerat anjonbytaren, två prov av kaliumkarbonatlösningen som hade passerat anjonbytaren, två prov av anjonbytaren och slutligen en del av en slutprodukt från radiofarmakasyntesen.

Tritium i bestrålat vatten

Vid PET-centret utförs det fyra gånger i året radionuklidisk renhetstest på ^{18}O -anrikade vattnet som har bestrålats vid cyklotronerna. Då testas bestrålat vatten från båda cyklotronerna vilket medför att det blir åtta test per år. Proven från PET-centret innehåller ca 2 ml bestrålat vatten som är uppsamlat i glasflaskor. Vid prepareringen för LSC mättes det upp 1,0 ml av det bestrålade vattnet med en kanylförsedd injektionsspruta och blandades med 8,0 ml scintillationsvätska som mättes med pipetter. Volymen av det bestrålade vattnet var den samma som volymen av det dejoniserade vattnet som bestämdes i del ett av avhandlingen. De preparerade proven är namngivna Q.1–Q.8. Proven från PET-centret bestrålades vid fyra olika tillfällen, två prov per gång, ett från vardera cyklotronen. I tabell 11 presenteras mängden ^{18}F som fanns i det bestrålade vattnet vid bestrålningens slut. Mängden är uppmätt med en isotopkalibrator vid PET-centret. Tabell 11 visar datum för bestrålningen av vattnet, vilken cyklotron som användes och den integrerade laddningen som tillfördes provet.

Tabell 11. Bestrålningensdata samt aktiviteten för ^{18}F i vätskeprov producerade vid PET-centret vid bestrålningens slut

Prov nr	Cyklotron	Datum för bestrålning	Integrerad laddning [μC]	^{18}F [GBq]
Q.1.	CC-18/9	24.3.2021	66 000	28,19
Q.2.	TR-19	24.3.2021	35 520	16,82
Q.3.	CC-18/9	9.6.2021	60 000	30,43
Q.4.	TR-19	9.6.2021	35 940	24,04
Q.5.	CC-18/9	14.9.2021	60 000	25,04
Q.6.	TR-19	14.9.2021	36 780	32,37
Q.7.	TR-19	2.2.2022	35 100	19,93
Q.8.	CC-18/9	2.2.2022	101 100	24,51

PET-centrets radionuklidiska renhetstest utförs med gammaspektroskopi vid Åbo Akademi. Vid renhetstestet mäts aktiviteten från ^{18}F och orenheter såsom ^{48}V , ^{51}Cr , ^{52}Mn , ^{54}Mn , ^{55}Co , ^{56}Co , ^{57}Co , ^{57}Ni , ^{93}Mo , ^{95}Nb , ^{96}Tr och ^{182}Re . Dock bestäms inte mängden tritium vid kvalitetskontrollen.

För att kunna bestämma mängden tritium mättes proven med LSC tillsammans med ett nollprov, som betecknades L.2.0. Nollprovet hade samma blandningsförhållanden som Q-proven, alltså 1,0 ml dejoniserat vatten och 8,0 ml scintillationsvätska. För att kunna beräkna effektiviteten och via den kunna bestämma mängden tritium i det bestrålade vattnet behövdes ett kalibreringsprov med motsvarande blandningsförhållanden. Kalibreringsprovet betecknades L.5 och innehöll en känd mängd tritium 0,1 ml, 1,0 ml dejoniserat vatten och 8,0 ml scintillationsvätska. Tabell 12 presenterar blandningsförhållandena i proven som användes för bestämning av effektivitet och därefter mängden tritium i det bestrålade vattnet.

Tabell 12. Blandningsförhållanden i prov för bestämning av mängden tritium i bestrålat vatten

Prov nr	Bestrålat vatten [ml]	³ H vatten [ml]	Dejoniserat vatten [ml]	Scintillationsvätska [ml]	Volym [ml]
L.2.0.	0	0	1	8	9
L.5.	0	0,1	1	8	9,1
Q.1.	1	0	0	8	9
Q.2.	1	0	0	8	9
Q.3.	1	0	0	8	9
Q.4.	1	0	0	8	9
Q.5.	1	0	0	8	9
Q.6.	1	0	0	8	9
Q.7.	1	0	0	8	9
Q.8.	1	0	0	8	9

LSC erhöill CPM(s) och CPM(s+st)-värdena, samt CPM(s+us) var "us" står för "unkown sample". Beteckningen "us" användes för att betona att proverna innehåller en okänd mängd tritium. Provet L.5 har en känd mängd tritium och betecknas därför fortfarande som CPM(s+st).

Från CPM(s), CPM(s+st) och CPM(s+us) beräknades CPM(st) och CPM(us) från ekvation 2 och ekvation 7.

$$CPM(us) = CPM(s + us) - CPM(s) \quad \text{Ekvation 7.}$$

De beräknade värdena presenteras i tabell 13.

Tabell 13. CPM-värdena som har bestämts med LSC och de beräknade CPM(st)- och CPM(us)-värdena som behövdes för bestämning av mängden tritium i det bestrålade vattnet

Prov nr	CPM(s)	CPM(s+st)	CPM(st)
L.2.0.	6	6	0
L.5.	6	90 603	90 597

Prov nr	CPM(s)	CPM(s+us)	CPM(us)
Q.1.	6	731 109	731 103
Q.2.	6	454 134	454 128
Q.3.	6	769 413	769 407
Q.4.	6	585 435	585 429
Q.5.	6	589 338	589 332
Q.6.	6	384 767	384 761
Q.7.	6	467 870	467 864
Q.8.	6	991 971	991 965

Mätningarna utfördes den 13.4.2022, vilket medför att aktiviteten i kalibreringslösningen avklingat i 1015 dagar. Aktivitetskoncentrationen för tritium i kalibreringsprovet L.5 beräknades enligt ekvation 1.

$$A = 2\,731\,100 \left[\frac{DPM}{g} \right] e^{-\ln(2) \times \frac{1015 \text{ [dagar]}}{4500 \text{ [dagar]}}} \approx 2\,335\,798 \left[\frac{DPM}{g} \right]$$

Den verkliga mängden tritium i kalibreringsprovet L.5 beräknades enligt ekvation 3.

$$DPM(st) = 2\,335\,798 \left[\frac{DPM}{g} \right] \times 0,1 \text{ [g]} \approx 233\,580 \text{ [DPM]}$$

från vilket effektiviteten kunde beräknas enligt ekvation 4.

$$Effektivitet = \frac{90\,597 \text{ CPM}}{233\,580 \text{ DPM}} \approx 0,388$$

Effektiviteten för kalibreringsprovet gäller för alla Q-prov, på grund av deras likadana blandningsförhållanden. Vilket medför att mängden tritium som finns i det bestrålade vattnet beräknas enligt ekvation 8.

$$DPM(us) = \frac{CPM(us)}{Effektivitet} \quad \text{Ekvation 8.}$$

Mängderna tritium i det bestrålade vattnet som beräknades med ekvation 8 presenteras i tabell 14.

Tabell 14. Beräknade värdena för CPM(us), effektiviteten och den verkliga mängden tritium DPM(us) i det bestrålade vattnet

Cyklotron	Prov nr	CPM(us)	Effektivitet	DPM(us)
CC-18/9	Q.1.	731 103	0,388	1 886 493
CC-18/9	Q.3.	769 407	0,388	1 985 328
CC-18/9	Q.5.	589 332	0,388	1 520 674
CC-18/9	Q.8.	991 965	0,388	2 559 604
Medeltal (CC-18/9)		770 451		1 348 124
Standardavvikelse		(±144 000)		(±199 859)
Cyklotron	Prov nr	CPM(us)	Effektivitet	DPM(us)
TR-19	Q.2.	454 128	0,388	1 171 803
TR-19	Q.4.	585 429	0,388	1 510 603
TR-19	Q.6.	384 761	0,388	992 813
TR-19	Q.7.	467 864	0,388	1 207 248
Medeltal (TR-19)		473 046		1 220 617
Standardavvikelse		(±72 126)		(±186 110)

Tabell 14 visar att DPM-värdena för cyklotronen CC-18/9 var mellan 1 520 000 och 2 550 000 DPM och hade ett medeltal på ca 1 350 000(±200 000) DPM. Värdena för cyklotronen TR-19 var mellan 992 000 och 1 510 000 DPM och hade ett medeltal på ca 1 220 000(±186 000) DPM. Det kan sägas att det fanns tritium i det bestrålade vattnet.

För att jämföra mängden tritium och mängden ¹⁸F i det bestrålade vattnet har dessa värden sammanfattats i tabell 15. Tabellen visar mängderna av tritium och ¹⁸F, samt den integrerade laddningen och vilkendera cyklotronen som användes. Värdena delades upp enligt vilken cyklotron som användes för bestrålningen, för att se om det fanns skillnad i mängderna och cyklotronerna.

Tabell 15. Bestrålningens data för proven med bestrålat vatten, samt aktiviteter för ^{18}F vid bestrålningens slut och ^3H . Uppdelad efter använd cyklotron

Cyklotron	Prov nr	Integrerad laddning [μC]	^{18}F [kBq]	^3H [kBq]
CC-18/9	Q.1.	66 000	28 190 069	31,4
CC-18/9	Q.3.	60 000	30 432 080	33,1
CC-18/9	Q.5.	60 000	25 036 740	25,3
CC-18/9	Q.8.	101 100	24 510 000	42,7
Medeltal (CC-18/9)		71 775	27 042 222	33,1
Standardavvikelse		($\pm 17 107$)	($\pm 2 410 539$)	($\pm 6,2$)

Cyklotron	Prov nr	Integrerad laddning [μC]	^{18}F [kBq]	^3H [kBq]
TR-19	Q.2.	35 520	16 817 861	19,5
TR-19	Q.7.	35 100	19 926 771	20,1
TR-19	Q.4.	35 940	24 038 088	25,2
TR-19	Q.6.	36 780	32 369 707	16,5
Medeltal (TR-19)		35 835	23 288 107	20,3
Standardavvikelse		(± 621)	($\pm 5 835 250$)	($\pm 3,1$)

Tabell 15 visade att medeltalen för alla värden är mindre för cyklotronen TR-19 än för cyklotronen CC-18/9. Det ska noteras att vid bestrålningens slut producerade båda cyklotronerna ^{18}F i en storleksklass på 10^6 gånger mera än vad det detekterades tritium. På grund av halveringstiderna, 12,33 år för tritium och 109,7 minuter för ^{18}F , kommer mängden ^{18}F halveras ca 13 gånger under ett dygn, medan tritium inte minskar märkbart, vilket medför att förhållandet mellan ämnen kommer ändra stort inom relativt kort tid.

Den integrerade laddningen i cyklotronerna verkar vara nästan dubbelt större vid cyklotronen CC-18/9 än vad den är vid TR-19. Skillnaden är dock inte så stor. Den applicerade integrerade laddningen vid cyklotronen CC-18/9 har approximerats att vara ungefär 40 % för hög. Targetkammaren för CC-18/9 är försedd med en stödplatta för ingångsfoliet som bromsar upp 40 % av protonerna.

Tritium från anjonbytaren

Efter att vattnet är bestrålat är nästa steg i syntesen att transportera vattnet från targetkammaren vid cyklotronen till anjonbytaren för att extrahera ^{18}F . Vid anjonbytaren leds det bestrålade vattnet genom jonbytaren där anjonerna fastnar i jonbytarmassan, medan katjonerna passerar jonbytaren tillsammans med den största delen av vattnet. För dessa tester sköljdes anjonerna ut ur anjonbytaren med en kaliumkarbonatlösning först följande dag. Vid normal produktion av ^{18}F sköljs anjonerna med kaliumkarbonatlösningen ut ur anjonbytaren fjärrstyrt, men för proven som analyserades i avhandlingen har kaliumkarbonatlösningen pressats manuellt in i anjonbytaren med en spruta och runnit ut av sig själv. Kaliumkarbonatlösningen som användes innehöll 0,06068 g $\text{K}_2\text{CO}_3/8,0$ ml H_2O .

Prov togs från tre olika steg vid anjonbytaren, två prov från varje steg. Två prov från vattnet som passerade anjonbytaren, två prov från kaliumkarbonatlösningen som passerade anjonbytaren, och två anjonbytare som sedan skars upp och jonbytarmassan togs ut ur anjonbytaren.

Som utgångspunkt användes vatten som hade bestrålats vid två tillfällen, 23.3.2022 och 25.10.2022. Proven analyserades med LSC den 13.4.2022 och 11.11.2022. Mätningarna kommer skiljas åt genom att kalla mätningarna som utfördes 13.4.2022 till "Första mätning" och mätningarna som utfördes 11.11.2022 "Andra mätning". Vid första mätningen behandlades proven R.1–R.3 och vid den andra mätningen behandlades proven R.4–R.5. Proven R.1 och R.4 är det bestrålade vattnet som passerat anjonbytaren, R.2 och R.5 är proven från anjonbytaren och R.3 och R.6 är prov från kaliumkarbonatlösningen som använts för att skölja ut jonerna ur anjonbytaren.

Det bestrålade vattnet som användes vid mätningarna har bestrålats av olika cyklotroner. Vid den första mätningen användes vatten som bestrålats med CC-18/9-cyklotronen, medan vatten från TR-19-cyklotronen användes vid den andra mätningen. Mängden ^{18}F i det bestrålade vattnet var uppmätt med PET-centrets isotopkalibrator. Tabell 16 visar skillnaderna i bestrålningen av vattnet som sedan användes i de olika R-proven.

Tabell 16. Bestrålningensdata för vattnet som användes som utgångspunkt vid mätningarna från anjonbytaren

Provtyp	Prov nr	Cyklotron	Datum för bestrålning	Integrerad laddning [μC]	^{18}F [GBq]
Vattnet	R.1.	CC-18/9	23.3.2022	78 300	25,2
	R.4.	TR-19	25.10.2022	35 220	25,3
Kaliumkarbonat	R.3.	CC-18/9	23.3.2022	78 300	25,2
	R.6.	TR-19	25.10.2022	35 220	25,3
Anjonbytaren	R.2.	CC-18/9	23.3.2022	78 300	25,2
	R.5.	TR-19	25.10.2022	35 220	25,3

För LSC blandades det ihop 1,0 ml vatten som passerat anjonbytaren med 8,0 ml scintillationsvätska. Det blandades 1,0 ml av kaliumkarbonatlösningarn med 8,0 ml scintillationsvätska. Jonbytarmassan var i form av gryn, och för att uppnå samma blandningsförhållanden blandades jonbytarmassan ihop med 1,0 ml dejoniserat vatten och 8,0 ml scintillationsvätska. Tabell 17 presenterar dessa blandningsförhållanden. I tabell 17 beskriver "provmängd" volymen av PET-centrets prov som blandades i plastflaskor för LSC. För att kunna bestämma mängden tritium behövdes det mätas ett nollprov och ett kalibreringsprov. Nollprovet som användes var L.2.0 och innehöll 1,0 ml dejoniserat vatten och 8,0 ml scintillationsvätska, kalibreringsprovet med känd mängd tritium betecknades L.5 och preparerades med 0,1 ml tritium, 1,0 ml dejoniserat vatten och 8,0 ml scintillationsvätska.

Tabell 17. Blandningsförhållanden i prov för bestämning av mängden tritium i proven från anjonbytaren

Provtyp	Prov nr	^3H vatten [ml]	Provmängd [ml]	Dejoniserat vatten [ml]	Scintillationsvätska [ml]
Nollprov	L.2.0.	0	0	1	8
Kalibreringsprov	L.5.	0,1	0	1	8
Vattnet	R.1.	0	1	0	8
	R.4.	0	1	0	8
Kaliumkarbonat	R.3.	0	1	0	8
	R.6.	0	1	0	8
Anjonbytaren	R.2.	0	gryn	1	8
	R.5.	0	gryn	1	8

Lika som tidigare i mätningarna gav LSC värdena för nollprovet CPM(s), kalibreringsprovet CPM(s+st) och proven med okänd mängd tritium CPM(s+us). CPM(st) och CPM(us) beräknades med ekvation 2 och ekvation 7.

De beräknade värdena för CPM(st) och CPM(us) vid den första mätningen, 13.4.2022 presenteras i tabell 18. På mätdagen 13.4.2022 hade nollprovet ett felaktigt blandningsförhållande, detta korrigerades senare. Därför har nollprovet L.2.0 ett annat mätdatum än de övriga proven.

Tabell 18. CPM-värdena som har bestämts med LSC vid den första mätningen och de beräknade CPM(st) och CPM(us)-värdena som behövdes för bestämning av mängden tritium för proven från anjonbytaren

Provtyp	Prov nr	Mätdatum	CPM(s)	CPM(s+st)	CPM(st)
Nollprov	L.2.0.	1.9.2022	6	6	0
Kalibreringsprov	L.5.	13.4.2022	6	90 603	90 597

Provtyp	Prov nr	Mätdatum	CPM(s)	CPM(s+us)	CPM(us)
Vattnet	R.1.	13.4.2022	6	966 218	966 212
Kaliumkarbonat	R.2.	13.4.2022	6	1557	1551
Grynen	R.3.	13.4.2022	6	25	19

Första mätningen indikerade att vattnet som passerar anjonbytaren innehåller en relativt stor mängd tritium, ca 960 000 CPM. Detta indikerar att största delen av tritium skulle passera anjonbytaren och hållas kvar i det bestrålade vattnet och därmed inte ingå i radiofarmakasyntesen. Kaliumkarbonatlösningen är den lösning som går vidare i syntesen. Kaliumkarbonatlösningen har ett CPM-värde på 1 551, som är mycket litet i jämförelse med det bestrålade vattnets CPM.

Vid den andra mätningen detekterade LSC värdena för CPM(s), CPM(s+us) och CPM(s+st), från vilka CPM(us) och CPM(st) beräknades enligt ekvation 2 och ekvation 7. Dessa värden presenteras i tabell 19.

Tabell 19. CPM-värdena som har bestämts med LSC vid den andra mätningen och de beräknade CPM(st)- och CPM(us)-värdena som behövdes för bestämning av mängden tritium för proven från anjonbytaren

Provtyp	Prov nr	Mätdatum	CPM(s)	CPM(s+st)	CPM(st)
Nollprov	L.2.0.	11.11.2022	5	5	0
Kalibreringsprov	L.5.	11.11.2022	5	80 203	80 198

Provtyp	Prov nr	Mätdatum	CPM(s)	CPM(s+us)	CPM(us)
Vattnet	R.4.	11.11.2022	5	547 793	547 788
Kaliumkarbonat	R.6.	11.11.2022	5	50 568	50 563
Grynen	R.5.	11.11.2022	5	9185	9180

Den andra mätningen ger annorlunda värden på CPM än den första mätningen. Tabell 19 indikerar att den detekterade mängden tritium i den andra mätningen är lite under hälften mindre än i den första mätningen. Den andra mätningen indikerar att en klart mindre mängd tritium passerar anjonbytaren med vattnet, medan kaliumkarbonatlösningen har en klart högre mängd detekterad tritium än vid den första mätningen.

För att kunna bestämma den verkliga mängden tritium i proven kring anjonbytaren bestämdes effektiviteten. För detta beräknades först aktivitetskoncentrationen i kalibreringsproven. Aktivitetskoncentrationen i kalibreringsproven L.5 beräknades enligt ekvation 1.

Aktiviteten i den första mätningen avklingade i 1015 dagar. Tritiumstandardens aktivitetskoncentrationen på mätdagen 13.4.2022 var

$$A = 2\,731\,100 \left[\frac{DPM}{g} \right] e^{-\ln(2) \times \frac{1015 \text{ [dagar]}}{4500 \text{ [dagar]}}} \approx 2\,335\,798 \left[\frac{DPM}{g} \right]$$

Den verkliga mängden tritium i kalibreringsprovet L.5 vid den första mätningen beräknades enligt ekvation 3.

$$DPM(st) = 2\,335\,798 \left[\frac{DPM}{g} \right] \times 0,1 \text{ [g]} \approx 233\,580 \text{ [DPM]}$$

från vilken effektiviteten för första mätningen beräknades enligt ekvation 4.

$$\text{Effektivitet} = \frac{90\,597\text{ CPM}}{233\,580\text{ DPM}} \approx 0,388$$

För den andra mätningen gjordes lika. Kalibreringsprovets aktivitet avklingade i 1227 dagar och aktivetskoncentrationen beräknades enligt ekvation 1.

$$A = 2\,731\,100 \left[\frac{\text{DPM}}{\text{g}} \right] e^{-\ln(2) \times \frac{1227\text{ [dagar]}}{4500\text{ [dagar]}}} \approx 2\,260\,751 \left[\frac{\text{DPM}}{\text{g}} \right]$$

Den verkliga mängden tritium i kalibreringsprovet L.5 vid den andra mätningen beräknades enligt ekvation 3.

$$\text{DPM}(st) = 2\,260\,751 \left[\frac{\text{DPM}}{\text{g}} \right] \times 0,1\text{ [g]} \approx 226\,075\text{ [DPM]}$$

Vilket gav en effektivitet för den andra mätningen enligt ekvation 4.

$$\text{Effektivitet} = \frac{80\,198\text{ CPM}}{226\,075\text{ DPM}} \approx 0,355$$

Effektiviteten för kalibreringsproven gäller för R-proven som är mätta vid samma mättillfälle. Vilket betyder att verkliga mängden tritium, DPM(us), beräknades enligt ekvation 8. Mängden tritium i proven kring anjonbytaren presenteras i tabell 20.

Tabell 20. Beräknade värdena för CPM(us), effektiviteten och den verkliga mängden tritium DPM(us) i proven från anjonbytaren

Prov typ	Cyklotron	Prov nr	Mätdatum	CPM(us)	Effektivitet	DPM(us)
Vattnet	CC-18/9	R.1.	13.4.2022	966 212	0,388	2 491 124
	TR-19	R.4.	11.11.2022	547 788	0,355	1 544 194
Kaliumkarbonat	CC-18/9	R.3.	13.4.2022	19	0,388	50
	TR-19	R.6.	11.11.2022	50 563	0,355	142 535
Anjonbytaren	CC-18/9	R.2.	13.4.2022	1551	0,388	4000
	TR-19	R.5.	11.11.2022	9180	0,355	25 878

Mätningarna kring anjonbytaren gav överraskande resultat. Den första mätningen, 13.4.2022 indikerade att största delen av tritium passerar anjonbytaren och hamnar i vattnet som inte fortsätter i syntesen för ^{18}F . Både kaliumkarbonatlösningen och anjonbytaren innehöll mycket lite tritium vid den första mätningen, 50 DPM och 4 000 DPM. Speciellt det att kaliumkarbonatlösningen innehöll enbart 50 DPM, gav tanken att så gott som allt tritium var borta i detta skede av syntesen och att så gott som inget tritium fortsatt vidare i syntesen.

Den andra mätningen visade dock annorlunda resultat än den första. Vattnet som passerat anjonbytaren innehöll ca 38 % mindre tritium än vid den första mätningen. Kaliumkarbonatlösningen som passerade anjonbytaren innehöll vid den andra mätningen ca 2 800 gånger mera tritium än vid den första mätningen. Anjonbytaren innehöll vid den andra mätningen ca 6 gånger mera tritium än vid den första mätningen.

Vad denna enorma skillnad i mängderna tritium beror på kan bara spekuleras. Det finns skillnader i hur vattnet bestrålas vid PET-centret och hur anjonbytaren töms på vatten. För den första mätningen (13.4.2022) bestrålades vattnet med cyklotronen CC-18/9, och för den andra mätningen (11.11.2022) bestrålades vattnet med cyklotronen TR-19. Det kan spekuleras om cyklotronerna har en så stor påverkan på mängden tritium som resultaten indikerar. Vid TR-19 består targetkammarens ingångsfolie som kommer i kontakt med vattnet av Havar, som är en metallblandning som bland annat innehåller nickel. Cyklotronen CC-18/9 har targetkammare med en folie som är gjord av rostfritt stål som inte innehåller nickel. Om nickel skulle vara en orsak för en högre mängd tritium kan spekuleras. Det är möjligt att nickel bildar komplex med tritium, men vidare undersökningar krävs för att teorin kunde verifieras.

Tömningen av anjonbyttarna varierar. Vid dessa tester tömdes anjonbytaren med vattnet från TR-19-cyklotronen med helium gas, medan vattnet från CC-18/9-cyklotronen fick rinna ut av sig själv. Om helium gasen påverkar mängden tritium som hamnar i kaliumkarbonatlösningen kan inte bekräftas. PET-centret har planer att undersöka om och hur helium gasen påverkar anjonbytaren. Deras tanke är att fylla en anjonbyttare med vatten, väga anjonbytaren, och med motsvarande mängd helium gas som används vid produktion av ^{18}F pressa ut vattnet från anjonbytaren. För att till sist väga anjonbytaren och jämföra den med vikten på en anjonbyttare som tömts utan gastryck.

Tritium i slutprodukten

Sista testet för mätningarna var att ta reda på mängden tritium i en del av en slutprodukt. Radiofarmakan ^{18}F [FDG] som var formulerad för att injiceras i patienten hade framställts den 27.9.2022. Volymen på provet av slutprodukten var ca 1,0 ml och var i vätskeform. För LSC mätningarna blandades slutprodukten ihop med 8,0 ml scintillationsvätska. Provet betecknades S.1.

Det bestrålade vattnet som användes vid syntesen av slutprodukten kom från cyklotronen TR-19. Den tillförda integrerade laddningen var 57 700 μC och det bestrålade vattnet hade en ^{18}F aktivitet på 36,6 GBq vid bestrålningens slut. Tabell 21 visar datum för bestrålningen av vattnet, cyklotronen som användes och den integrerade laddningen som tillfördes targeten vid bestrålningen.

Tabell 21. Bestrålningensdata för vattnet som användes som utgångspunkt för slutprodukten

Prov nr	Cyklotron	Datum för bestrålning	Integrerad laddning [μC]	^{18}F [GBq]
S.1.	TR-19	27.9.2022	57 700	36,6

Vid prepareringen av LSC proven kunde inte hela 1,0 ml slutprodukt fås ut från glasflaskan. Slutprodukten togs ut ur glasflaskan med en kanylförsedd injektionsspruta, men det blev en liten volym av slutprodukten kvar i glasflaskan, vilket medför att det fanns under 1,0 ml slutprodukt i det preparerade provet.

Vid prepareringen mättes plastburken då den var tom, den hade en massa på 8,213 g. Plastburken mättes två gånger efter att slutprodukten var tillsatt, och ett medeltal på 9,056 g beräknades. Vilket betyder att den slutprodukt som kunde mätas med LSC hade en massa på 0,843 g, vilket är en volym på ca 0,843 ml, då det approximerades att slutprodukten har en densitet på 1,0 ml/g. Slutprodukten mättes med LSC den 11.11.2022, tillsammans med nollprovet L.2.0 som innehöll 1,0 ml dejoniserat vatten och 8,0 ml scintillationsvätska och kalibreringsprovet L.5 som innehöll 1,0 ml dejoniserat vatten, 8,0 ml scintillationsvätska och 0,1 ml tritierat vatten. Tabell 22 visar blandningsförhållanden för proven som mättes för bestämning av mängden tritium i slutprodukten.

Tabell 22. Blandningsförhållanden i prov för bestämningen av mängden tritium i slutprodukten

Provtyp	Prov nr	³ H vatten [ml]	Provmängd [ml]	Dejoniserat vatten [ml]	Scintillationsvätska [ml]
Nollprov	L.2.0.	0	0	1	8
Kalibreringsprov	L.5.	0,1	0	1	8
Slutprodukt	S.1.	0	<1	0	8

LSC erhöi CPM(s), CPM(s+st) och CPM(s+us) från vilka CPM(us) och CPM(st) beräknades enligt ekvation 2 och ekvation 7. Dessa värden presenteras i tabell 23.

Tabell 23. CPM-värdena som har bestämts med LSC och de beräknade CPM(st)- och CPM(us)-värdena för bestämning av tritium i slutprodukten

Provtyp	Prov nr	CPM(s)	CPM(s+st)	CPM(st)
Nollprov	L.2.0.	5	5	0
Kalibreringsprov	L.5.	5	80 203	80 198

Provtyp	Prov nr	CPM(s)	CPM(s+us)	CPM(us)
Slutprodukt	S.1.	5	41	36

För att kunna bestämma effektiviteten och få reda på verkliga mängden tritium skulle aktivitetskoncentrationen i tritiumstandarden efter 1227 dagar bestämmas. Detta gjordes enligt ekvation 1.

$$A = 2\,731\,100 \left[\frac{DPM}{g} \right] e^{-\ln(2) \times \frac{1227 \text{ [dagar]}}{4500 \text{ [dagar]}}} \approx 2\,260\,751 \left[\frac{DPM}{g} \right]$$

DPM(st) beräknades enligt ekvation 3.

$$DPM(st) = 2\,260\,751 \left[\frac{DPM}{g} \right] \times 0,1 \text{ [g]} \approx 226\,075 \text{ [DPM]}$$

varefter effektiviteten fick enligt ekvation 4.

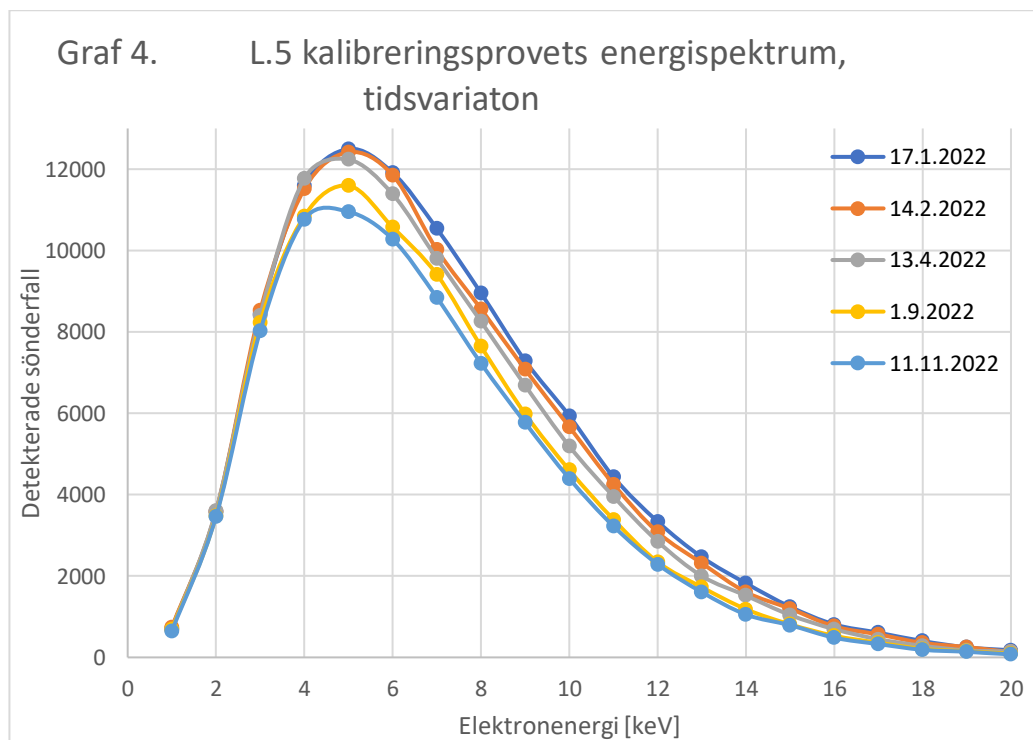
$$Effektivitet = \frac{80\,198 \text{ CPM}}{226\,075 \text{ DPM}} \approx 0,355$$

Effektiviteten för kalibreringsprovet L.5 gäller för slutprodukten, vilket betyder att mängden tritium beräknades enligt ekvation 8. Mängden tritium i slutprodukten var

$$DPM(us) = \frac{36 \text{ CPM}}{0,355} \approx 101 \text{ DPM}$$

Tritiums energispektrum

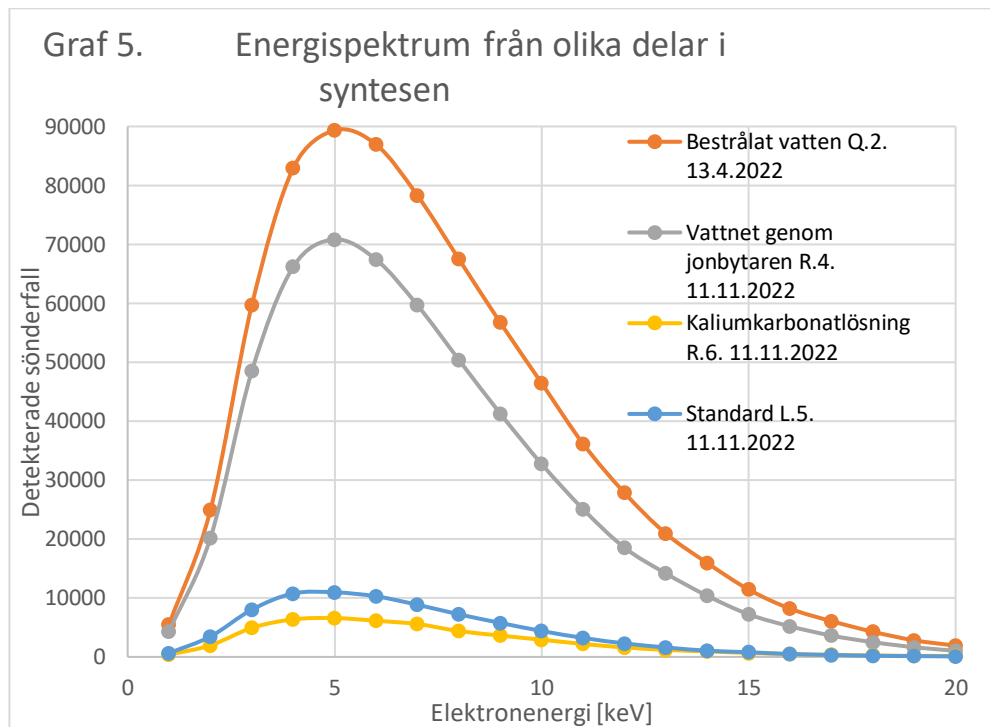
För att vara säker på att det var tritium som mättes under mätningarna har det presenterats två energispektrum, graf 4 och graf 5. Energispektrumen presenterar energin för elektronerna som emitteras då tritium sönderfaller till ^3He . För spektretumet (graf 4) valdes kalibreringsprovet L.5 som mättes flera gånger under mätningarna. Värdena för spektretumet erhöles direkt från LSC.



Graf 4. Energispektrum för kalibreringsprovet L.5 vid olika mättillfällen.

I graf 5 presenteras energispektretumet från olika delar i syntesprocessen. Det presenteras ett prov av det bestrålade vattnet, ett prov av bestrålade vattnet som har passerat anjonbytaren och ett prov av kaliumkarbonatlösningen som passerat anjonbytaren

samt en standard. Proven kring anjonbytaren och standarden är mätta vid samma mättillfälle, 11.11.2022.



Graf 5. Energispektrum för elektroner från prov från olika delar av produktionssyntesen för ^{18}F .

Provet L.5 mättes vid fem olika mättillfällen: 17.1.2022, 14.2.2022, 13.4.2022, 1.9.2022 och 11.11.2022. Provet innehöll 0,1 ml tritierat vatten, 1,0 ml dejoniserat vatten och 8,0 ml scintillationsvätska.

Då tritium sönderfaller fördelas energin mellan en β -partikel och en antineutrino. Fördelningen har en medelenergi på 5,7 keV och en maximal energi på 18,6 keV. Det här medför att antalet detekterade sönderfall borde närma sig noll då elektronens energi går mot 18,6 keV.

I graf 4 ses det tydligt att standardens energispektrum har en topp kring 12 000 detekterade sönderfall, och att antalet sönderfall närmar sig noll då elektronenergin går mot 18,6 keV. Från graf 4 kan det försäkras att det var tritium som mättes.

Graf 4 visar även att antalet händelser blir lägre ju längre tid det går. Det verkar som om lösningen bryts ner med tiden; att antalet detekterade sönderfall från tritiumstandardens försvagas under mätningarnas gång. Mellan den första och den sista mätningen har det gått en tid på ca 10 månader, och antalet detekterade sönderfall har minskat med ca 1 500. Det beror troligen på att scintillationsvätskan degraderats. Resultaten kan tolkas visa ett

beroende mellan tiden och minskningen i antal händelser. Det är osannolikt, men möjligt att resultatet beror på instabilitet i LSC. Ifall variationen av antalet händelser skulle bero på LSC skulle det vara mera sannolikt att antalet händelser inte skulle minska med tiden, utan variera utan tidsberoende. Ifall degraderingen beror på scintillationsvätskan, kunde detta ha undvikits genom att preparera nya kalibreringsprov för varje mättillfälle.

I sin artikel [26] skriver J. Wang, m.fl. att orsaken till en minskad detektering av sönderfall kan bero på flera faktorer. Degraderingen av scintillationsvätskan kan vara en orsak, men J. Wang m.fl. skriver också att tritiums aktivitet ser ut att minska snabbare än vad avklingningen förutspår, då proven bevaras i plastflaskor. I artikeln diskuteras olika orsaker till en minskad aktivitet, det spekuleras om det kunde bero på förändringar i dämpningen i scintillationsvätskan. Som en alternativ förklaring ger J. Wang m.fl. ett förslag om att ^3H skulle reagera med kolgedjorna i plastflaskan genom direkt ^1H - och ^3H -atomutbyte, vilket kunde leda till att mätningarna visar en försnabbad avklingning.

Graf 5 visar antalet detekterade händelser, vilket är som högst i det bestrålade vattnet, och minskar efter varje steg i syntesen. Energispektrumen i graf 5 visar samma fördelning som de i graf 4. Graferna verifierar således att det är tritium som LSC har detekterat.

Slutsats för tritium vid produktion av ^{18}F

De utförda mätningarna ger en inblick i mängden tritium i syntesprocessen vid produktion av ^{18}F . Mätningarna av det bestrålade vattnet bestod av åtta prov som hade bestrålats vid fyra olika tillfällen. Med en effektivitet på 0,388 och ett medeltal av tritium på ca 1 350 000(\pm 200 000) DPM vid cyklotronen CC-18/9 och ett medeltal på 1 220 000(\pm 186 000) DPM vid cyklotronen TR-19 kunde det verifieras att det producerades tritium vid bestrålningen av ^{18}O -anrikat vatten. Aktiviteten för ^{18}F som bestämdes vid bestrålningens slut når värden mellan 16 000 000 kBq och 32 000 000 kBq, medan aktiviteten för tritium når värden mellan 16 kBq och 42 kBq.

Vid bestämning av mängden tritium kring anjonbytaren analyserades två olika prov. Då enbart två prov analyserades kunde det inte noggrant beräknas medeltal eller standardavvikelse för resultaten. Första mätningen kring anjonbytaren hade ett DPM-värde på 2 500 000 då det bestrålade vattnet hade passerat anjonbytaren, enbart 50 DPM detekterades i kaliumkarbonatlösningen som passerat anjonbytaren, medan anjonbytaren hade ett tritiumvärde på ca 4 000 DPM. Effektiviteten var 0,388. Dessa resultat indikerar att så gott som allt tritium passerar anjonbytaren med vattnet och fortsätter inte i syntesen.

Ett DPM-värde på 50 kunde även uppkomma enbart från fluktuationer i bakgrunden. För den andra mätningen kring anjonbytaren beräknades en effektivitet på 0,355. Det beräknades ca 1 500 000 DPM för vattnet som passerat anjonbytaren, värdet för kaliumkarbonatlösningen var ca 140 000 DPM och i anjonbytaren beräknades ca 25 000 DPM tritium. De två mätningarna kring anjonbyterna visade stor variation mellan proven, dock hade båda proven samma indikation att mängden tritium är som högst i det bestrålade vattnet som passerat anjonbytaren och minst i kaliumkarbonatlösningen som fortsätter i syntesen. Det här betyder att tritium i huvudsak fungerar som katjon.

För bestämningen av mängden tritium i slutprodukten analyserades ett prov. Mätningarna kring slutprodukten får en hög osäkerhet på grund av analyseringen av enbart ett prov, och att 1,0 ml slutprodukt inte kunde fås till plastflaskan för mätningarna. Det kunde enbart analyseras ca 0,843 ml av slutprodukten. Det beräknades en effektivitet på 0,355 för mätningarna, ett CPM-värde på 36 CPM och ett DPM-värde på 101 DPM. Vid avhandlingens mätningar mättes som mest en bakgrund på 71 CPM (tabell 5), vilket medför att det inte kunde verifieras att det finns tritium i slutprodukten, det kunde även handla om fluktuationer i bakgrunden.

Det finns flera faktorer som påverkade mätningarna, och en del aspekter som kunde ha gjorts för att nå exaktare värden. I sin artikel [5] skriver C. Zhilin, m.fl. att då LSC mätningar utförs med glasflaskor i stället för plastflaskor nås högre värden för CPM och DPM, vilket kunde resultera i en högre effektivitet. I samma artikel skriver C. Zhilin, m.fl. att de har placerat sina prov i ett mörkt utrymme i 12 timmar för att eliminera omgivningens ljus, som eventuellt kunde påverka mätningarna. I artikeln [4] verifierar C. Zhen, m.fl. att omgivningens ljus kan elimineras genom att placera proven minst 2 timmar i mörkt utrymme. I sin artikel [27] skriver E. S. C. Temba, m.fl. att även omgivningens temperatur kan påverka LSC mätningarna. E. S. C. Temba, m.fl. har placerat sina prov i mörkt utrymme med en temperatur som är lägre än rumtemperatur. Med hjälp av en lägre temperatur kunde en fullständig avklingning av kemi- och fotoluminiscens uppnås.

Vid preparering av proven användes det pipetter, och endel mätfel har troligen uppstått. Ifall proven skulle ha mätts med en våg vid prepareringen kunde noggrannare volymer ha beräknats, som skulle eventuellt bidra till noggrannare resultat. Vid LSC-mätningarna användes en mättid på 3 x 1 min, och med en förlängd mättid eller uppräpning av mätningarna kunde det eventuellt ha nåtts noggrannare resultat.

Sammanfattning och diskussion

Avhandlingen syfte är att ta reda på hur mycket tritium som bildas vid produktionen av ^{18}F och vart tritium tar vägen i syntesprocessen. Vid det Nationella PET-centret i Åbo produceras ^{18}F -märkt radiofarmaka, som injiceras i patienten då en PET-avbildning ska utföras. PET-centret utför radionuklidiska renhetstest flera gånger om året, men tritium ingår inte i dessa test. Därför bidrar avhandlingen även till eventuell förbättring av patientsäkerheten.

Tritium är ett radioaktivt ämne som sönderfaller spontant via β^- -sönderfall och vid sönderfallet bildas ^3He , en elektron och en antineutrino. I avhandlingen detekteras tritiums sönderfall med en vätskescintillationsräknare. Vätskescintillationsräknaren omvandlar β -strålningens elektroner till en avläsbar strömpuls med hjälp av ett scintillerande material. Den detekterade mängden pulser kalibreras med hjälp av en verklig mängd tritium, som har tillsatts vätskeproven från en tritiumstandard. Då den verkliga mängden sönderfall jämförs med den detekterade mängden fås ett effektivitetsvärde, som beskriver vätskescintillationsräknarens effektivitet.

En hög effektivitet för vätskescintillationsräknaren söks genom att variera volymen dejoniserat vatten, scintillationsvätska och tritierat vatten. När ett optimalt blandningsförhållande och optimal volym hittats, används dessa genomgående i mätningarna. Prov från PET-centrets syntesförlopp blandades ihop enligt optimala blandningsförhållanden och mängden tritium i proven kunde beräknas.

Hypotesen för avhandlingen är att en del tritium bildas i produktionen, men enbart små mängder når slutprodukten och injiceras i patienten. Hur mycket tritium som bildas och vart tritium tar vägen i produktionsprocessen är frågor som avhandlingen söker svar på.

Mätningarna nådde en bra effektivitet och hittade lämpliga blandningsförhållanden som även stöds av litteratur. Produktionen av ^{18}F sker genom att accelerera protoner i en cyklotron varefter protonstrålen riktas mot targetmaterialet som är ^{18}O -anriktat vatten. Mätningarna i avhandlingen visade entydigt att en märkbar mängd tritium bildas då targetmaterialet reagerar med protonstrålen, men det ska noteras att mängden ^{18}F som detekterades vid bestrålningens slut är ca 10^6 gånger större än mängden tritium. Från mätningarna i avhandlingen kunde det inte entydigt verifieras vart tritiumet tar vägen. Det utfördes två mätningar kring anjonbytaren, som utgångsmaterial användes ^{18}O -anriktat vattnet som hade bestrålats vid olika cyklotroner. Den första mätningen indikerade att största delen av tritiumet blev kvar i det ^{18}O -anrikade vattnet, då vattnet passerar en

anjonbytare. Den andra mätningen visade däremot att en del tritium som fastnat i anjonbytaren sköljts ut med kaliumkarbonatlösningen och fortsätter vidare i syntesen.

Det kan inte verifieras vad resultatet beror på. Det kan spekuleras att en skillnad uppkommer från cyklotronerna. Det finns skillnader i hur vattnet bestrålas vid cyklotronerna, vilket material targetkamrarnas ingångsfolie är och hur anjonbytarna töms på vatten. I och med att det finns skillnader mellan cyklotronerna och i produktionsprocessen för radiofarmakan skulle exakta resultat kräva mera forskning.

Mätningarna indikerade att mängden tritium som injiceras i patienten vid en PET-undersökning inte är stor. Då en del av en slutprodukt mättes, framkom det att mängden tritium var liten. Under mätningarna utfördes det också mätningar för bakgrundsfluktuationer som vid vissa mättillfällen visade en högre fluktuation än värdet mätt för tritium i slutprodukten. Det kan alltså inte verifieras att det finns tritium i slutprodukten, det kan handla om mätfel eller bakgrunden.

Avhandlingen ger en inblick i mängderna tritium som finns i syntesen för produktion av ^{18}F . Inget exakt slutresultat nåddes, men denna avhandling kan fungera som bas för vidareforskning. Det är ett glädjande resultat att slutprodukten inte innehåller en märkbar mängd tritium. Dock ger inte mätningarna i avhandlingen noggranna svar på forskningsfrågan över vart tritium tar vägen, men svarar på forskningsfrågan hur mycket tritium som bildas. Med hjälp av avhandlingen har det getts en riktlinje för fortsatta studier och forskning kring ämnet.

Referenser

- [1] Turku PET Centre, *What is PET?*, hämtad 17.11.2022, <https://turkupetcentre.fi/what-is-pet/>.
- [2] P. R. R. V. Caribe, S. Vandenberghe, A. Diogo, m.fl., *Monte Carlo simulations of the GE signa PET/MR for different radioisotopes*, *Frontiers in Physiology*, (2020).
- [3] P. Scott och M. Kilbourn, *Handbook of Radiopharmaceuticals: Methodology and Applications, Second Edition*, John Wiley & Sons, (2020).
- [4] Z. Chen, D. Meng, J. Li, m.fl., *Optimization of counting conditions on tritium measurement in LSC considering volume effect*, *Nuclear Physics Review*, 31(1): 58-62, (2014).
- [5] C. Zhilin, X. Shixiong, W. Heyi, m.fl., *The effect of vial type and cocktail quantity on tritium measurement in LSC*, *Applied Radiation and Isotopes*, 68(9): 1855-1858, (2010).
- [6] B. F. Thornton och S. C. Burdette, *Tritium trinkets*, *Nature Chemistry*, 10(686), (2018).
- [7] T. Janatuinen och J. Kempainen, *PET-kvantamisen menetelmät yleistajuisesti*, *Duodecim*, 136(9): 1062-1069, (2020).
- [8] O. Jacobson, D. O. Kiesewetter och X. Chen, *Fluorine-18 Radiochemistry, Labeling Strategies and Synthetic Routes*, *Bioconjugate Chem.*, 26(1): 1-18, (2015).
- [9] R. Trinder, T. Kokalove, D. J. Parker, m.fl., *Theragnostics - Alternative production of terbium isotopes at the University of Birmingham using an MC40 cyclotron*, *Journal of Physics Conference Series*, 1643(1), (2020).
- [10] Britannica, *Cyklotrons*, (2014), hämtad 24.11.2022, <https://www.britannica.com/technology/particle-accelerator/Cyclotrons>.
- [11] Turku PET Centre, M. Bergelin, *Radionuclide production*, hämtad 27.10.2022, <https://turkupetcentre.fi/radionuclide-production/>.
- [12] M. S. Khan , N. Kanwal och H. Rozeen, *A Systematic Review of Medical Cyclotron, Producing F-18 & FDG Radio Isotopes for Pet Scan Imaging*, *International Journal of Engineering Development and Research*, 5(4), (2017).
- [13] G. F. Knoll, *Radiation detection and measurement*, John Wiley & Sons, (1979).
- [14] S. Yu, *Review of 18F-FDG synthesis and quality control*, *Biomedical imaging and intervention journal*, 2(4): 57, (2006).
- [15] C. Benito, A. Jiménez, C. Sánchez, m.fl., *Liquid and solid scintillation: principles and applications*, *Centres Científics i Tecnològics Universitat Barcelona*, (2012).

- [16] Perkin Elmer, *High performance liquid scintillation analyzers*, (2005), hämtad 4.1.2023, https://resources.perkinelmer.com/corporate/content/relatedmaterials/brochures/bo_highperfliquidscintanalyzers.pdf.
- [17] Perkin Elmer, *Liquid Scintillation Cocktails*, hämtad 31.12.2022, <https://www.perkinelmer.com/fi/lab-products-and-services/application-support-knowledgebase/radiometric/liquid-scintillation-cocktails.html#top>.
- [18] Perkin Elmer, *Sample Preparation For LSC*, hämtad 30.12.2022, <https://www.perkinelmer.com/fi/lab-products-and-services/application-support-knowledgebase/radiometric/sample-preparation.html>.
- [19] B. Nordberg, *Illustration över principen bakom den fotoelektriska effekten*, (2006), hämtad 15.12.2022, https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Fotoelektrisk_effekt2.png.
- [20] Okänd, *Photomultiplier tube, swedish text*, (2013), hämtad 20.12.2022, https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Photomultiplier_tube,_swedish_text.png.
- [21] J. Thomson, *Use and Preparation of Quench Curves in Liquid Scintillation Counting*, Perkin Elmer, Inc, Application Note, (2014).
- [22] Hidex, *Cocktails for LSC*, (2019), hämtad 28.12.2022, <https://hidex.com/wp-content/uploads/2019/10/HIDEX-Cocktails-1.pdf>.
- [23] R. Havukainen, H. Lehto, J. Leskinen, m.fl., *FYSIIKKA 8 Aine ja säteily*, Sanoma pro Oy Helsinki: 130-140, (2014).
- [24] University of Wisconsin, *Liquid scintillation counting*, hämtad 23.11.2022, <https://uwm.edu/safety-health/wp-content/uploads/sites/405/2016/11/HANDOUT.pdf>.
- [25] Dr. R. Edler, *Available Quench Parameters in TriCarb LSC's*, PerkinElmer, Inc., Application Note, (2015).
- [26] J. Wang och A. Brandl, *Tritium Atom Exchange May Be Responsible for Activity Decrease in Plastic Liquid Scintillation Vials*, Health Physics, 119(3): 375-380, (2020).
- [27] E. S. Temba, *Tritium determination in aqueous samples by using LSC Quantulus in CDTN*, International Nuclear Atlantic Conference-INAC 2007, (2007), hämtad 28.11.2022, https://www.ipen.br/biblioteca/cd/inac/2007/pdf_dvd/E04_1148.pdf.