

České vysoké učení technické v Praze Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská



Katedra fyziky Obor: Fyzikální technika

Materiály pro stínění záření gama při metodě BNZT

Materials for gamma rays shielding at the BNZT method

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Vypracovala: Michaela Rabochová Vedoucí práce: Ing. Miroslav Vinš Rok: 2014

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem svou bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jsem pouze podklady (literaturu, projekty, SW atd....) uvedené v přiloženém seznamu.

V Praze dne 6.1.2014

Michaela Rabochová

Poděkování

Děkuji svému vedoucím práce panu Ing. Miroslavu Vinšovi a týmu oddělení Neutronové fyziky Centra výzkumu Řež s.r.o. za cenné rady, entuziasmus, návrhy a pomoc při realizaci experimentů, které jsou předmětem této bakalářské práce.

Michaela Rabochová

Název práce:

Materiály pro stínění záření gama při metodě BNZT

Autor:	Michaela Rabochová
Obor:	Fyzikální technika
Druh práce:	Bakalářská práce
Vedoucí práce:	Ing. Miroslav Vinš
	Centrum výzkumu Řež, s.r.o.
Konzultant:	RNDr. Ladislav Viererbl, CSc.
	Centrum výzkumu Řež, s.r.o.
Klíčová slova:	bórová neutronová záchytová terapie, aktivační fólie,
	termoluminiscenční detektory, reakční rychlost

Title:	Materials for gamma rays shielding at the BNZT method	
Author:	Michaela Rabochová	
Key words:	boron neutron capture therapy, activation foils, thermoluminiscent	
	detectors, reaction rate	

Abstrakt

Bórová neutronová záchytová terapie (BNZT) představuje metodu léčby mozkových nádorů, zejména typu Glioblastoma Multiforme. Biologické účinky různých používaných bórových sloučenin jsou obvykle testovány na malých zvířatech. V případě výzkumného jaderného reaktoru LVR-15 (Řež, Česká republika) jsou studovány na šestidenních potkaních mláďatech. Zvířata však umírají velmi brzy po ukončení ozařovaní; pravděpodobně v důsledku vysoké absorbované celotělové dávky. K redukci absorbované dávky (zejména gama záření a neutronů) byla navržena speciální ochranná stínící válcová pouzdra. Pro účely výroby pouzder byly zvoleny dva materiály – karbid bóru a kadmium. V práci je kladen důraz na realizaci experimentů sloužících k posouzení míry stínícího efektu neutronového toku a záření gama pro hodnocené materiály s cílem jejich použití pro in vivo experimenty. Měření byla realizována na výzkumném reaktoru LVR-15 v Řeži pomocí využití aktivačních folii a termoluminiscenčních dozimetrů.

Klíčová slova: bórová neutronová záchytová terapie, aktivační fólie, termoluminiscenční detektory, reakční rychlost

Abstract

The Boron neutron capture therapy (BNCT) is a method for treatment for brain tumors, particularly the type of Glioblastoma Multiforme. The biological effects of different boron coumpounds in research are usually tested on small animals. In case of the LVR-15 research reactor (Rez, Czech Republic) the biological effect is studied on 6-days old sewer rats. Regrettably, the irradiated rats die a very short time after the end of irradiation, probably as a result of high radiation dose which is received by the whole body. Therefore, special protective cylindrical shielding casks were designed to reduce unnecessary radiation (mainly from gamma photons and neutrons). Two construction materials were considered – boron (in form of boron carbide) and cadmium. This work includes a comparison of the two materials to their use for in vivo experiments. The shielding effect for neutron fluence and gamma radiation was monitored by activation foils and thermoluminiscent detectors.

Keywords: boron neutron capture therapy, activation foils, thermoluminiscent detectors, reaction rate

Obsah

A) TEORETICKÁ ČÁST

1. Klíčový princip neutronové záchytové terapie	.7
1.1 Podstata použité metody	.7
1.2 Historické milníky BNZT	.7
1.3 Důvody volby spektra epitermálních neutronů	.9
2. Glioblastoma multiforme	10
2.1 Základní informace	10
2.2 Léčba Glioblastoma multiforme v České republice	11
2.2.1 Spektrum příčin a patologie Glioblastomy multiforme	11
2.2.2 Příznaky GBM	12
2.2.3 Léčebné postupy v ČR	12
3. Další metody léčby Glioblastoma multiforme	14
3.1 Radiochirugie Leksellovým gama nožem	14
3.1.1 Princip stereotaktické radiochirurgie	14
3.1.2 Operační postup	14
3.1.3 Leksellův gama nůž	16
3.2 Léčba protonovým svazkem	16
4 . Dispozice pro BNZT v České republice	17
4.1 Charakteristika jaderného reaktoru LVR-15	17
4.2 Zázemí a komponenty pro BNZT na LVR-15	19
5. BNZT na LVR-15 v Řeži - metodika	20
5.1 Předoperační kritéria	20
5.2 Fáze BNZT v ČR	21
5.2.1 Fáze předoperační	21
5.2.2 Chirurgická resekce	22
5.2.3 Předradiologická fáze	22
5.2.4 Ozařovací fáze	22
5.2.5 Postiradiační fáze	23
6. Ozařování živých organismů na LVR-15	23
7. Význam aplikace ochranných schránek v experimentu BNZT	24
8. Spektrometrie neutronů	25
8.1 Stanovení parametrů neutronového svazku	25
8.2 Klasifikace interakcí neutronů s látkou	26
9. Neutronová aktivační metoda – způsob vyhodnocení experimentu	27
9.1 Kritéria výběru	27
9.2 Základní princip aktivační metody	28
10. Termoluminiscenční dozimetrie – metoda vyhodnocení experimentu	29
10.1 Konverze záření	29
10.2 TLD	30
10.3 Materiály pro TLD a způsob vyhodnocení	30

B) EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

11. Průběh experimentu	
11.1 Experimentální vybavení	
11.1.1 Metoda aktivačních detektorů	
11.1.2 Parametry TLD dozimetrů užitých v experimentu	
11.2 Metodika experimentu	
r r r	

11.2.1 Uspořádání (TLD)	. 33
11.2.2 Uspořádání (aktivační fólie)	. 34
11.2.3 Průběh ozařování	. 35
11.2.4 Vyhodnocení AF a TLD	. 36
12. Zpracování experimentálních výsledků	. 38
12.1. Aktivační fólie	. 38
12.1.1 Vyhodnocení aktivačních fólií	. 38
12.1.2 Zpracování výsledků měření z aktivačních fólií	. 40
12.1.3 Korekční faktor na poměr vyhoření ¹⁹⁸ Au	. 41
12.1.4 Korekční faktor na nerovnoměrné ozařování	. 43
12.1.5 Vyhodnocení výsledků aktivační metody	. 45
12.1.6 Komentář k experimentálním datům z aktivačních fólií	. 48
12.2 Termoluminiscenční detektory	. 49
12.2.1 Zpracování výsledků měření TLD	. 49
12.2.2 Vyhodnocení výsledků z termoluminiscenčních detektorů	. 51
12.2.3 Komentář k experimentálním datům z TLD	. 53
13. Druhý experiment v rámci BNZT	. 54
13.1 Realizace měření	. 54
13.2 Vyhodnocení výsledků aktivační analýzy druhého měření	. 57
Závěr	. 60
Reference	. 61
Terminologický slovník	. 64
Seznam tabulek	. 66
Seznam obrázků	. 66

Seznam veličin

Symbol	Význam
A(t)	aktivita
A_{sat}	saturovaná aktivita
dR/R	chyba pro výpočet reakční rychlosti
E_n	energie neutronů
$arepsilon_{eff}(E_{\gamma})$	detekční účinnost HPGe detektoru
Irez	rezonanční integrál
$I_{\gamma}(E_{\gamma})$	intenzita gama linky
М	počet intervalů (resp. výkonových skoků)
<i>m</i> _{af}	hmotnost aktivační fólie
m_u	atomová hmotnostní jednotka
N(t)	počet radionuklidů vzniklých z mateřského jádra v čase t
No	počáteční množství terčových jader
$N^{i}{}_{n}$	celkový počet registrovaných impulsů (neutronů) za dobu aktivace
N^n_{icelk}	celkový počet impulsů (neutronů) v konkrétním intervalu
Nr	množství radioaktivních rozpadů
N _{t0}	počet jader radioizotopu v čase t = 0
P_a	korekční faktor na nerovnoměrné ozařování
R _{rpa}	reakční rychlost po započtení korekčního faktoru Pa
R_r	reakční rychlost
S	čistá plocha píku
$S(E_{\gamma})$	plocha fotopíku
Т	opravný koeficient na zeslabení aktivity zlata ¹⁹⁸ Au
t_a	doba aktivace vzorku
t_i	doba od konce ozařovacího intervalu do konce ozařování
t _{live}	doba měření s opravou na mrtvou dobu
t _{ozi}	délka i-tého ozařovacího intervalu
t _{real}	doba měření bez opravy na mrtvou dobu
t_{v}	doba vymírání
tzm	začátek měření
λ	rozpadová konstanta
$\sigma(E)$	účinný průřez pro neutrony o dané energii
$\sigma_{tep}(E)$	účinný průřez pro neutrony v tepelném spektru
Φ	celková neutronová fluence
$\Phi(E)$	hustota toku neutronů dané energie

Seznam zkratek

Symbol	Význam
AA	aplastická anémie
AF	aktivační fólie
BMRR	jaderný reaktor v BNL
BNL	Brookhaven National Laboratory
BNZT	bórová neutronová záchytová terapie
BSH	dodekaborát sodný
CNS	centrální nervová soustava
СТ	počítačová tomografie
DNA	deoxyribonukleová kyselina
GM, GBM	Glioblastoma multiforme
HFR	High Flux Reactor
HGG	humánní gamaglobulin
HGG	high grade gliom
LVR-15	lehkovodní výzkumný jaderný reaktor v CVŘ s.r.o.
MIT	Massatchusetts Institute of Technology
MITR	jaderný reaktor v MIT
MR	magnetická rezonance
PET	pozitronová emisní tomografie
TLD	termoluminiscenční detektor
WHO	Světová zdravotnická organizace

Úvod

Metoda bórové neutronové záchytové terapie (BNZT) představuje významnou oblast výzkumu léčby agresivních a do této doby nevyléčitelných tumorů mozku (zejména typu Glioblastoma multiforme) a centrální nervové soustavy (CNS). Aplikace vhodné bórové sloučeniny do cílového objemu nádoru a následné ozáření této oblasti neutronovým svazkem vykazuje vysokou míru selektivity poškozené a zdravé tkáně. Díky fyzikálním a biologickým efektům umožňuje tento postup s přesností inhibovat maligní buňky, zabránit tak jejich dalšímu množení a zamezit dalšímu růstu nádoru. Léčebný postup byl již využit na mnoha pracovištích ve světě. V České republice se výzkumu v této oblasti kromě jiných věnuje i pracoviště jaderného reaktoru LVR-15 v Centru výzkumu Řež s.r.o. Hlavním cílem této bakalářské práce je studie metody BNZT a stanovení vhodného materiálu pro speciální ochranné schránky používané pro in vivo experimenty BNZT. Práce je rozdělena na teoretickou a experimentální část, kde první představuje přehled, podstatu a princip metody. Druhá část je zaměřena na porovnání dvou typů materiálů (karbid bóru a kadmium) ochranných schránek z hlediska míry stínícího efektu neutronového toku a doprovodného záření gama podložené experimentálně zjištěnými výsledky na základě analýzy aktivačních fólií a termoluminiscenčních dozimetrů.

A) TEORETICKÁ ČÁST

1. Klíčový princip neutronové záchytové terapie

1.1 Podstata použité metody

Neutronová záchytová terapie je unikátní vysoce selektivní radioterapie. Tato metoda umožňuje přednostní zničení nádorových buněk, které jsou zatíženy vhodnou bórovou sloučeninou a zároveň šetří okolní zdravou tkáň, kde je koncentrace této látky minimální. Potenciál metody spočívá ve faktu, že nádorové buňky vychytávají z bórové sloučeniny ve zvýšené koncentraci organickou bórovou sloučeninu, ve které je obsažen stabilní izotop ¹⁰*B*. Ten se selektivně ukládá v ložisku nádoru. Následně dochází k expozici ve svazku epitermálních neutronů na vhodném zdroji (jaderný reaktor) a k následující reakci

$$^{10}B + n \rightarrow ^{11}B \rightarrow ^{7}Li (0, 84 \text{ MeV}) + ^{4}He (1, 47 \text{ MeV}) + \gamma (0, 48 \text{ MeV})$$

Při interakci se uvolňují produkty (iont ⁷*Li* a α -částice ⁴*He*), jejichž uvolněná energie vyvolá destrukci buněk v okolí několika µm od místa reakce (5 µm resp. 9 µm). Vysoká pravděpodobnost inaktivace buňky přímým poškozením její DNA je v důsledku zcela klíčová. Zdravá tkáň neobsahující tuto látku zůstává celistvá, a přestože je vystavena značné radiační zátěži, zůstává téměř nepoškozena. Radiobiologická účinnost produktů reakce je vysoká (příčinou je vyšší přenos energie na jednotku délky). Překonání radiorezistence maligních buněk na ozáření je tak mnohem efektivnější. Tímto způsobem lze dosáhnout vysoké selektivity ozáření nádoru a okolí s maximálním šetřením zdravých struktur [1].

1.2 Historické milníky BNZT

Využití neutronového svazku pro účel radioterapie rakovinových nádorů bylo předmětem klinických a výzkumných studií již od dob objevu neutronu britským fyzikem Jamesem Chadwickem roku 1932 [2]. Potenciál biologických efektů a terapeutických možností neutronů publikoval biofyzik G. L. Locher z Franklinova institutu v Pensylvánii roku 1936 a položil tak základy této metody. První testy s využitím BNZT pro pacienty s gliomem mozku byly uskutečněny ve Spojených státech amerických, avšak nebyly příliš úspěšné. Důvodem byly nedostatečné technologie v oblasti radiační dozimetrie a chemie (neexistovala vhodná bórová sloučenina, která by měla požadované selektivní vlastnosti). U pacientů

se neprojevoval dostatečný léčebný přínos a vyskytovaly se nepřijatelné vedlejší účinky. V důsledku této zkušenosti byly tyto pokusy zastaveny.

I přes tyto výsledky na výzkum BNZT kontinuálně navázala skupina japonského neurochirurga Dr. Hiroshi Hatanaky, kterému se podařilo aplikovat bórovou sloučeninu BSH (dodekaborát sodný, resp. z anglického názvu sodium mercaptoundecahydroclosododecaborate) [1]. Tato sloučenina vyznačovaná vysokou selektivitou je používána i v současné době. Zároveň bylo dosaženo přípravy vhodného svazku termálních neutronů na několika jaderných reaktorech. Tyto pokroky vyvolaly živé diskuse mezinárodní odborné veřejnosti a přinesly tak renesanci BNZT. O vzestupném trendu svědčí také podpora technologického rozvoje a základního výzkumu, jakožto také zahájení klinických studií v Evropě a Spojených státech.

V září roku 1994 studie BNZT pokračovala v USA na dvou nezávislých pracovištích: Brookhaven National Laboratory (BNL) v New Yorku a Massachusetts Institute of Technology (MIT). V obou výzkumných centrech bylo dosaženo adekvátních svazků epitermálních neutronů (tedy neutronů s vyšší energií než v případě termálních; jejich užití je pro metodu BNZT vhodnější), jejichž zdrojem jsou jaderné reaktory. V BNL jako zdroj posloužil jaderný reaktor BMRR a v MIT jaderný reaktor MITR [3]. Bylo dosaženo kvalitních výsledků (zejména v důsledku využití klinických zkušeností, inovace plánování léčby apod.) v oblasti ozařování mozkových tumorů a různých dalších variací nádorů, například kožního melanomu.

V současné době existuje poměrně rozsáhlá síť ozařovacích center spjatých s výzkumnými jadernými reaktory, ať již ve Spojených státech amerických, Evropě či zejména v současné době v Asii. Zájem o jejich vybudování mají také Portugalsko, Korea, Thajsko, Polsko a jiné [1]. V Evropě je do této problematiky zapojena výzkumná skupina při Joint Research Centre v nizozemském Pettenu na jaderném reaktoru HFR (High Flux Reactor), jejímž středobodem zájmu je především přesnější stanovení bezpečné dávky, vlastností a farmakokinetiky sloučeniny BSH [4]. Neméně významným úkolem byla studie tolerance zdravé mozkové tkáně vůči ozařování (sledováno na skupině cca 40 pokusných psů). Na jejím základě jsou prováděny klinické testy u pacientů s gliomem mozku [1]. Dalším významným střediskem je finský jaderný reaktor Triga a metodě BNZT se v Evropě mj. věnují centra v Maďarsku

(Budapešť), Itálii (Pavia, Casaccia), Litvě (Vilnius), Polsku (Varšava), Německu (Mohuč), Rumunsku (Bukurešť), Bulharsku (Sofia) a další [5].

1.3 Důvody volby spektra epitermálních neutronů

Neutron patří mezi elementární částice tvořící základní stavební prvky atomových jader. Jelikož je hmotnost neutronu větší než hmotnost protonu, jsou volné neutrony nestabilní, přičemž se jeden z down kvarků transformuje na up kvark za současného vyzáření virtuálního intermediálního bosonu W-, při jehož přeměně dojde k emisi elektronu a jeho elektronového antineutrina. Takové volné neutrony se rozpadají s poločasem rozpadu do $885,7 \pm 0.8$ s [6].

Původní koncept BNZT v 50. letech minulého století byl navržen pro svazek termálních neutronů. V BNL byl však na jaderném reaktoru BMRR koncipován svazek epitermálních neutronů, který výrazně zlepšil vlastnosti terapie. Epitermální neutrony vykazují vyšší energii oproti neutronům tepelným, čímž dosahují vyšší pronikavosti tkáňovou strukturou, při jejímž průchodu dochází k jejich zpomalování (tzv. termalizaci) v důsledku srážek s jádry prvků, které tvoří součást tkání (např. lehké prvky jako *H*, *C*, *N*, *O*). Můžeme tak dosáhnout dostatečného průniku epitermálního svazku (až do hloubky 7 cm [1]) bez významné ztráty intenzity a v důsledku vyšší účinnost destrukce nádoru lokalizovaného v mozku.

Fundamentální reakcí pro destrukci rakovinových buněk je reakce (*n*, α) na ¹⁰*B*. Důvodem volby neutronů v termálním spektru je největší účinný průřez této reakce právě v tepelném neutronovém spektru, jak dokládá grafická závislost na Obr. 1.



Obr. 1: Účinný průřez pro reakci (n, α) na ¹⁰B [7].

Volbou neutronového svazku v epitermální oblasti zohledňujeme zpomalování neutronů (zejména formou pružného rozptylu) při průchodu tkání. Než získají energii tepelné oblasti, dosáhnou oblasti nádoru lokalizovaného v dané hloubce a mají tak vyšší pravděpodobnost interakce.

Použití tepelných neutronů by vedlo ke zvýšení radiační zátěže okolní tkáně. Absorpce neutronů je obvykle pravděpodobnější pro tepelné neutrony.

2. Glioblastoma multiforme

2.1 Základní informace

Glioblastoma (GM) je jedním z nejmalignějších atrocytických tumorů centrálního nervového systému. Navzdory novým poznatkům o jeho patopsychologii, prognózy pacientů s diagnózou takto vysoce agresivního tumoru jsou stále nepříznivé. Mezi základní metody léčby patří kombinace chirurgické resekce a chemoterapie, které přináší přežití pacientů v řádu 12 až 14 měsíců [9]. Preklinické a klinické studie metody bórové neutronové záchytové terapie přináší naději na zlepšení této situace.

Tumory centrální nervové soustavy (CNS) jsou často mnohoznačné svou histopatologickou Světová zdravotnická organizace (WHO) klasifikuje heterogenitou. astrocytomy do jednotlivých skupin v závislosti na rozdílných stupních malignity (od I do IV). V důsledku tyto kategorie dávají do souvislosti druh zjištěné anaplasie (označení nádorů, které mají dediferencovanou strukturu, mohou připomínat až embryonální výrazně tkáně a z biologického hlediska jsou obvykle zhoubnější). Astrocytomy mohou být klasifikovány jako tzv. low-grade (WHO II), tedy nižšího stupně nebo high-grade (anaplastický WHO III a GBM WHO IV), vyššího stupně [10]. Tato kategorizace vymezuje stupeň malignity tumoru (viz. Tab. 1 [9]).

Grade	Název tumoru	Histologická charakteristika
1	Pilocytický astrocytom	Nejsou pleiomorfní bb, nízký proliferační potenciál
2	LG astrocytom	Nízká buněčnost, minimální jaderné atypie
3	Anaplastický astrocytom	Anaplásie, mitotická aktivita
4	Glioblastom	Mikrovaskulární proliferace, nekrózy

Tab. 1: Rozlišení tumorů dle jednotlivých stupňů malignity.

Tumory gliálního původu, tedy původně vycházející z podpůrné nervové tkáně, tak zvané gliomy, jsou nejčastější primární nádory vznikající v mozkové oblasti. Nejmalignější forma gliomu, GBM, je jedním z nejagresivnějších nevyléčitelných lidských tumorů. Bohužel doba přežití při onemocnění tímto druhem gliomu nepřesahuje jeden rok. GBM běžně vzniká de novo (také nazývaný primární GBM), avšak může být také výsledkem progrese z "low-grade" tumoru na vyšší stupeň malignity (tzv. sekundární GBM). Jsou vysledovány určitá pojítka mezi primárním a sekundárním typem GBM. Primární tumory se vyskytují zejména u starších pacientů vznikem de novo, zatímco sekundární jsou diagnostikovány zejména u mladších pacientů. Klinické symptomy mohou zahrnovat stupňující se bolesti hlavy, oční neurologické deficity a záchvaty. Glioblastom je také velmi znám jako vysoce invazivní. Navíc maligní gliomy jsou heterogenní tumory v lokaci výskytu a genové expresi představující rozsáhlé spektrum genetických abnormalit. Čítají zároveň okolo 69 % ze všech gliomů a 12 – 15 % všech mozkových tumorů. Tyto vysoké procentuální hodnoty jsou alarmující a je tedy velmi důležité pokračovat ve snahách o porozumění jejich molekulární etiologii a zlepšování léčebných režimů. V Evropě a Severní Americe dochází k případům onemocnění pacienta zhruba v 100 000 případech ročně. Přestože GBM se může projevit v průběhu celého života a není omezen věkem, postihuje zejména dospělé. Věkový pík je většinou mezi 45 - 70 lety života. Nejčastější lokací výskytu jsou mozkové hemisféry, ale také může vzniknout v bazálním gangliu [11].

2.2 Léčba Glioblastoma multiforme v České republice

2.2.1 Spektrum příčin a patologie Glioblastomy multiforme

Glioblastoma multiforme je nejčastnějším typem nádoru CNS u dospělých a je příčinou 2,3 % všech úmrtí s rakovinnou podstatou. Tvoří zároveň 75 % všech nově diagnostikovaných primárních tumorů CNS. Existují určité statistické údaje, jež udávají, že medián věku pacientů s diagnostikovaným GBM činí 64 let a varovným faktorem je zejména medián přežití činící 15 – 18 měsíců.

Ačkoliv se odborníci po celém světě snaží podrobně prozkoumat příčiny vzniku této choroby – za tímto účelem bylo zřízeno mezinárodní konsorcium GLIOGENE věnující se výzkumu genetického základu gliomů – nedošli k jednoznačným závěrům. Jisté indicie vedou k seznamu určitých rizikových faktorů, které mohou mít na rozvoj onemocnění vliv. Takovými faktory jsou zejména expozice u ionizujícího záření, vzácné familiární syndromy popřípadě možné genetické predispozice. Navzdory faktu, že původ rakovinných buněk není

znám, jednou z možností je vznik z neurálních kmenových buněk nebo příbuzných progenitorových buněk maligní transformací. Jednou z variant je i dediferenciace gliomových buněk do kmenových buněk, které by vysvětlovalo rezistenci na současnou léčbu. Za tímto účelem byly také studovány různé expozice pocházející z mobilních telefonů, avšak jejich vliv nebyl jednoznačně prokázán. Je velmi těžké určit přímé dispozice vzniku, neboť se jedná o multifaktoriální onemocnění a nemá jednoduché rysy dědičnosti.

Pokud se zaměříme na patologii HGG (lidský "humánní" gamaglobulin – frakce bílkovin krve po jejich rozdělení elektroforézou; patří k nim většina imunoglobulinů), pak je závěrem, že jde o infiltrativní nádory z buněk glie. Progresi v GBN ovlivňuje přítomnost nekróz a mikrovaskulárních proliferací u AA (aplastické anémie). Fokusací na molekulární patogenezi můžeme zjistit důležité faktory, jakými jsou zlepšení klasifikace daného tumoru, určení prognózy a zajištění individualizace léčby [9].

2.2.2 Příznaky GBM

Jednotlivé příznaky GBM jsou vysoce variabilní a liší se zejména lokací tumoru a jeho objemností, případně stupněm malignity. Mezi celkové příznaky řadíme bolesti hlavy, zpomalení psychomotorického tempa, ztráta paměti, zhoršení verbálních schopností, změny nálady (někdy až velmi výrazný posun v chování člověka), slabost a tonicko-klonické křeče [13]. Fokálními příznaky jsou mj. hemiparéza, ztráta čití, výpadky zorného pole, afázie a příznaky intrakraniální hypertenze. Epileptické záchvaty jsou léčeny zpravidla podáváním antiepileptik 2.generace. Nitrolební hypertenze je snižována pomocí kortikoidů a antiangiogenních léků [9].

2.2.3 Léčebné postupy v ČR

Jedním ze současných způsobů léčby GBM je primárně operační zákrok s následnou radiologickou léčbou a chemoterapií (v případě resekce tumoru s nenavazující léčbou byl prokázán nižší léčebný efekt než v případě kombinované formy [12]). Operační zákrok se provádí u všech nově diagnostikovaných pacientů s ohledem na rozsah a lokaci nádoru. Přitom operatér musí postupovat co možná nejradikálněji, aby došlo ke zmenšení objemu nádoru i nekrózy. Hlavním cílem operace je zlepšení příznaků nemoci i pacientovy prognózy a také umožnění přesnějšího patologického hodnocení tumoru. Stále jsou rozvíjeny nové operační techniky, které snižují procentní podíl komplikací a umožňují lepší a přesnější kompletní resekci nádoru. K takovým technikám v současné době patří například metody

známé spíše pod anglickými ekvivalenty MRI guided neuronavigation, intraoperative MRI, functional MRI, intraoperative mapping a fluorescent guided surgery.

Druhou fázi léčby GBM představuje radiologická léčba představující druhou nejdůležitější modalitu léčby. Pacient je vystaven dávce 50 Gy, přesněji 1,8 - 2,0 Gy v jednotlivé frakci na oblast T2 hyperintezity + 1 až 2 cm na lem + boost do 60 Gy na oblast enhancementu (okolí nádoru). Prodloužení života pacientů s GBM tak toto ozařování umožní z 3 - 4 měsíců na 7 - 12 měsíců. Zvyšování léčebného účinku se také dosahuje medikamenty, jakými jsou antiangiogenní léky, dále pak cílenou léčbou a chemoterapií. Naopak jsou již prokázány modifikace, které postrádají léčebný smysl. Jedním z nich je například vystavení pacienta léčebné dávce vyšší než je 60 Gy, dále pak alternativní frakcionace, radiosensibilizace či radiochirugie.

Terciální fází léčby bývá zpravidla chemoterapie. V závislosti na specifické diagnóze každého pacienta je medikován temozolomid 75 mg/kg a temozolomid 150 - 200 mg/kg. Po zhodnocení výsledků chemoterapie byly zpracovány následující statistické údaje, které však jsou stále velmi vážné. Dle typu chemoterapie je medián přežití pacienta u metylované chemoterapie 21,7 měsíců a déle jak dva roky přežije 46 % pacientů. U nemetylované léčby je pacientův medián přežití 12,7 měsíců s dvouletým přežitím 13,7 %. Tato statistika však naráží na fakt, že je retrospektivní a CTRT (z anglického Chemotherapy-Thoracic Radiotherapy, tedy kombinovaná chemoradioterapie) je standardem bez ohledu na metylaci. U CTRT u pacientů nad 60 let je zlepšení doby přežití výrazné, a to z mediánu 8 měsíců na 12 měsíců. U pacientů nad 65 let představuje dávka 34 Gy/10 frakcí stejné výsledky jako 60 Gy/30 frakcí [9].

Neustále jsou vyvíjeny nové možnosti léčby HGG (high grade glioma) mezi něž se řadí genová terapie, léčba cílená na kmenové buňky, syntetické chlorotoxiny, vakcinace a dendritické buňky. Je však třeba nadále soustavně a vytrvale pokračovat ve výzkumu metod, které by vedly k výraznému zlepšení stavu člověka s GBM a jeho úspěšného vyléčení.

3. Další metody léčby Glioblastoma multiforme

3.1 Radiochirugie Leksellovým gama nožem

Stereotaktická neurochirugie a zejména její uplatnění v klinické praxi se datuje od 40. let. Samotný název "gama nůž" může evokovat představu chirurgického zákroku; ve skutečnosti se jedná o radiochirurgický miniinvazivní zásah do tkáňových struktur tumoru bez nutnosti obnažení mozkových partií. V České republice je tato léčebná metoda realizována v Nemocnici Na Homolce.

3.1.1 Princip stereotaktické radiochirurgie

Radiochirugie při využití Leksellova gama nože je způsob stereotaktické neurochirurgické operace. Cílem její aplikace je dosažení žádoucího destruktivního biologického efektu v malém cílovém objemu intrakraniální tkáně (max. 30 cm³ [14]) a to vlivem jedné, ve zvláštních případech vícečetné, aplikace ionizujícího záření fokusovaného z více zdrojů do oblasti nádoru. Záření je s pomocí různých typů kolimátorů zúženo do úzkých svazků paprsků křížících se ve společném ohnisku, které představuje cíl pro vytvoření ohraničené léze. Tato vzniká vlivem vysoké expozice radiační dávky, ke které přispívají právě křížící se paprsky. Nezbytná je přitom přesná prostorová lokalizace cílového objemu nebo dané struktury v libovolné mozkové tkáni pomocí přesně definovaného 3D koordinačního systému a příslušné vyšetřovací metody (CT, MR, angiografie, PET). Přitom v oblastech mimo ohnisko je distribuovaná dávka nízká, dokonce strmě klesá již ve vzdálenosti několika milimetrů, a odpovídá přibližně jednotlivým paprskům. Díky tomuto efektu lze radiochirurgicky léčit i patologické léze radiorezistentní ke konvenční frakcionované radioterapii (biologický účinek ozáření je cca 3x větší než stejná dávka aplikovaná frakcionovaně). Výhodou této metody je redukce pravděpodobnosti nežádoucích účinků ionizujícího záření. Tento důsledek je velmi významný především u pacientů v dětském či adolescenčním věku [15].

3.1.2 Operační postup

Radiochirurgická léčba Leksellovým gama nožem má také svůj určitý operační postup, který bude nyní podrobněji popsán. Pacient bývá hospitalizován již den před plánovanou operací a umyje si vlasy speciálním dezinfekčním šamponem. Ráno po probuzení je pacientovi v lokální anestezii připevněn stereotaktický koordinační rám. Ten slouží k zadefinování

karteziánské souřadnicové soustavy a zajišťuje stabilitu hlavy a tím i cíle (nádoru) v průběhu ozařování, podobně jako v případě BNZT k tomuto účelu slouží speciální fixační maska. Tato část bývá pro nemocné nepříjemná, neboť k dosažení pevné fixace hlavy je nutné, aby byl koordinační rám připevněn k hlavě čtyřmi šrouby pronikajícími až do lamina externa kalvy (zevní klenba lebeční) [16]. V tomto směru je použití neinvazivní fixační masky pro bórovou neutronovou záchytovou terapii vhodnější pro pacienty s nedokončenou osifikací, jak je tomu u dětí. Před samotným umístěním rámu je použita premedikace a lokální anestetikum. U velmi malých dětí je připevňován v celkové anestesii¹. Byla vypracována studie [17] srovnávající různé druhy anestetik, z které vyplývá jako nejvhodnější kandidát lokální anestetikum Marcain (10 ml 0,5 %) s premedikací v kombinaci Apaurin (2 ml – 10 mg i.m.) a Fentanyl (2 ml i.v.). Po několika minutách pocit nepříjemného sevření hlavy poleví a pacient je převezen na zaměřovací vyšetření MR popř. v řidších případech CT (tedy tam, kde nelze využít magnetickou rezonanci) a u diagnóz arteriovenózních malformací na selektivní angiografické vyšetření. Na snímcích jsou zobrazeny jak patologické léze, tak kontrastní značky indikátoru umístěného na koordinačním rámu. Ty slouží k dobré prostorové orientaci a zejména přesnému výpočtu prostorových koordinát před ozařovacím procesem. Tato data jsou přeposlána do velína Leksellova gama nože ke zpracování ozařovacího plánu. Pro tyto účely používá Nemocnice Na Homolce speciální systém Gamma Plan [18].

Poté, co je ozařovací plán zpracován a je vyplněna veškerá požadovaná dokumentace, je pacient přemístěn do ozařovací místnosti Leksellova gama nože. Tam se položí v poloze na zádech na lůžko a jeho stereotaktický rám se připne k jeho posuvným podpěrám. Celý průběh ozařování je pak řízen zcela automaticky a to včetně různých změn poloh pacienta. Ten je však stále monitorován a informován (např. v jaké fázi ozařování se právě nachází apod.), což je stejný způsob komunikace jako v případě BNZT. Po skončení zákroku je lůžko vysunuto z centra zařízení, zavřou se štítové dveře a nemocný je odveden na ošetřovnu, kde je mu sejmut stereotaktický rám. Zpravidla již ten den po ozáření bývá propuštěn a může se vrátit k vykonávání všech činností. Není tedy samotným procesem nijak omezen. Dalším postupem je provádění kontrolních MR/CT snímků v intervalech určených ošetřujícím lékařem, kde je sledován účinek zákroku.

¹ Na anestezii je kladen zvláštní nárok, neboť její technické podmínky si vynucují vyloučení magnetických materiálů z důvodů vyšetření pacienta MR před zákrokem. Bylo zjištěno, že postačující bývá mělká anestezie bez potřeby endotracheální intubace.

3.1.3 Leksellův gama nůž

Stanovení přesného radiačního plánu je klíčovou fází terapie Leksellovým gama nožem. Jako příklad reálného pracoviště Leksellova gama nože v České republice lze popsat zařízení instalované v Nemocnici Na Homolce na Oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie, s kterým se autorka měla možnost blíže se seznámit. V současné době je instalován model Perfexion, který je jedním z pěti typů (U, B, C, 4C a Perfexion), který na trh uvedla švédská společnost ELEKTA AB. Zařízení se skládá ze tří základních komponent:

- 1) Hlavní radiační jednotka s instalovanými kolimátory
- 2) Leksellova stereotaktického instrumentaria
- 3) Plánovacího systému (Gamma Plan)

Plánovací systém byl již popsán výše, a proto je následující text zaměřen především na hlavní radiační jednotku. Ta je složena z velmi účinně stíněné uzavřené ozařovací jednotky a z pojízdného lůžka. V ozařovacím prostoru je umístěno 192 zdrojů rozmístěných v osmi na sobě nezávislých pohyblivých sektorech. Na ně navazují ústí kolimačních systémů s wolframovými kolimátory o průměrech 4, 8 a 16 mm. Celkový počet otvorů v kolimačním systému činí 576. Při vypnutí systému jsou zdroje v poloze mezi 4 a 8 mm kolimátorem a dochází k plnému stínění. Pokud nedojde k vysunutí zdrojů (i jen některých) do pracovní pozice, je možné takovým způsobem simulovat jejich zaslepení, což vede k šetrnějšímu ozařování citlivých struktur (např. kolem mozkového kmene, optického nervu apod.) [19].

3.2 Léčba protonovým svazkem

V roce 2013 došlo k dokončení výstavby nového ozařovacího centra, Proton Therapy Center v Praze, které se okamžitě zařadilo mezi nejmodernější protonová centra na světě. Svou velikostí je v Evropě jemu podobné pouze centrum v Mnichově v Německu.

Jako zdroj vysokoenergetického protonového svazku (v tomto případě E = 230 MeV) byl zvolen 220 tunový cyklotron Prometheus 235. Nové středisko disponuje v souhrnu pěti ozařovnami, mezi nimiž je speciální ozařovna pro ozařování očních karcinomů [20]. Podstatným elementem centra je také diagnostické zázemí, jenž doplňuje CT MR a PET/CT (pozitron-emisní tomograf spojený s počítačovou tomografií). Centrum tak tvoří komplexní ozařovací stanoviště.

Motivací k vybudování takového zařízení byly výhody protonového svazku v radiologické léčbě. Aplikací protonového svazku dochází k cílenému ozáření nádorové tkáně při současném minimálním narušení okolních zdravých tkáňových struktur a minimalizaci vedlejších účinků. Mezi tyto se řadí mimo jiné porucha růstu; tento aspekt bude diskutován později. Hlavním těžištěm pro volbu protonového zdroje je však odlišná metodika radioterapie oproti dalším systémům. Na rozdíl od klasické praxe je možná eskalace denní dávky záření, a tedy v důsledku urychlení destrukce nádorových buněk. Současně expozice okolní tkáně se pohybuje na hodnotě 15 % celkové dávky v rozsahu jednoho centimetru od nádoru (v případě běžné radioterapie, v závislosti na technickém vybavení a volbě zdroje, je to 80 – 90 %) a není tak limitována její citlivostí. Léčba s využitím svazku protonů má tak konkurovat zejména fotonové terapii, při níž jsou užívány nízké dávky záření a dochází k recidivám nádoru. Výhodou je také skutečnost, že pacient nemusí měnit svůj životní styl například změnou stravovacích návyků v průběhu léčby.

Protonová léčba, jak je také metoda ozařování svazkem protonů označována, je vhodná zejména pro pacienty s diagnostikou tumoru některých oblastí mozku, hlavy a krku, lokací vyžadujících vyšší dávky ozáření jako například plíce, slinivka břišní a jícen. S dobrou odezvou se také metoda setkala při destrukci nádorových ložisek prostaty (při včasné diagnostice až 95 % úspěšnost [21]) a jater. V reakci na minimalizaci degenerativních změn zdravé tkáně a negativní pozdní účinky, zejména výše zmíněné poruchy růstu, se metoda jeví jako vhodná pro dětské pacienty, kteří by měli být pro nové centrum prioritou.

Samotný zákrok je prováděn ambulantně, tedy bez nároků na hospitalizaci, v rámci až 25 návštěv po dobu pěti týdnů. Příprava pacienta trvá přibližně 20 – 30 minut a samotné ozařování cca. 2 minuty bez nutnosti anestezie (neplatí pro dětské pacienty; anestezie je jim podávána z důvodu nezbytnosti zachování absolutní klidové ozařovací pozice) [22].

4. Dispozice pro BNZT v České republice

Metodu bórové neutronové záchytové terapie v České republice lze dosud realizovat jen na jaderném reaktoru LVR-15 v Centru výzkumu Řež s.r.o. v Řeži u Prahy.

4.1 Charakteristika jaderného reaktoru LVR-15

Jaderný reaktor LVR-15 je výzkumný lehkovodní reaktor, vodou chlazený i moderovaný. Konstrukčně jej tvoří reaktorová nádoba z nerezové oceli (08CH18N10T) dimenzovaná na dobu životnosti 30 let. Horizontální kanály, nosná deska aktivní zóny a plášť aktivní zóny jsou vyrobeny z hliníku. Stínění reaktoru v radiálním směru je zajišťováno vrstvou vody o síle 0,8 m, vrstvou litiny o tloušťce 0,2 m a vrstvou těžkého betonu tloušťky přibližně 2,3 m. Ve směru axiálním pak v horní části vrstvou vody nad aktivní zónou o tloušťce 3,5 m a vrstvou ocelolitiny o síle 0,8 m (víkem). Ve spodní části pak vrstvou 1 m vody pod aktivní zónou a litinovou deskou pod nádobou. Celkové rozměry nádoby jaderného reaktoru jsou následující: průměr – 2300 mm a výška – 5760 mm.

V aktivní zóně jaderného reaktoru dochází ke štěpení těžkých jader izotopu ^{235}U tepelnými neutrony. V současnosti je reaktor provozován při tepelném výkonu maximálně 10 MW, přičemž chlazení je však přizpůsobeno až na 15 MW a proto je zde paralela s pojmenováním LVR-15. Konkrétním typem používaného jaderného paliva bylo do roku 2012 palivo IRT-2M, které bylo postupně nahrazeno novou generací paliva IRT-4M. V letech 2010 - 2011 byl provozován reaktor s kombinovanou aktivní zónou (obsahovala v ten samý čas vysoce obohacené palivo IRT-2M (36 %) a nízkoobohacené palivo IRT-4M (19,7 %). Poté se samotné čisté palivo IRT-4M používalo až od začátku roku 2012. Jeho producentem je ruská společnost NZCHK Novosibirsk. Dané palivové soubory jsou sendvičového typu, jádro je tvořeno disperzí UO2 a hliníkového prášku. Sama aktivní zóna se sestává z hliníkového koše (separátoru), do kterého jsou zakládány palivové články, beryliové bloky, hliníkové vytěsnitele a ozařovací kanály. Střed aktivní zóny je umístěn cca 1,4 m nad dnem reaktoru. Mříž aktivní zóny má krok 71,5 mm a je uspořádána do tvaru obdélníku 8 x 10 buněk. Kartogram aktivní zóny, jenž je uveden na Obr. 2 má následující charakter: 33 buněk je osazeno palivovými soubory, na periferii aktivní zóny jsou umístěny aktivní kanály experimentálních smyček, rotační kanál pro ozařování křemíku, potrubní pošta a vertikální ozařovací kanály. Ostatní buňky jsou osazeny beryliovými reflektory nebo vodními vytěsniteli.



Obr. 2: Kartogram aktivní zóny jaderného reaktoru LVR-15, konfigurace K152 NZT, květen 2013.

Reaktor LVR-15 (viz. Obr. 3) je provozován v jednotlivých kampaních, přičemž jedna kampaň trvá přibližně tři týdny; poté následuje odstávka spojená především s přestavbou aktivní zóny a s tím vázanými činnostmi. Aktuálně patří do spektra využití reaktoru LVR-15 také materiálový výzkum, ozařování vzorků (radiofarmaka, radioizotopy), ozařování monokrystalů *Si*, aktivační analýza a mnohé další [23].



Obr. 3: Příčný řez jaderným reaktorem LVR-15.

4.2 Zázemí a komponenty pro BNZT na LVR-15

Pro specifické požadavky na realizaci bórové neutronové záchytové terapie bylo na jaderném reaktoru LVR-15 vybudováno vhodné zázemí a přizpůsobeny určité komponenty. K tomuto účelu byl vyčleněn jeden horizontální kanál nádoby reaktoru. Na následující modelové situaci je možné popsat konkrétní komponenty: rychlé neutrony vznikající v aktivní zóně jaderného reaktoru prolétávají díky vytěsniteli do horizontálního kanálu reaktorové nádoby. Soustava

filtrů a moderátorů upraví energetické spektrum neutronů do preferované epitermální škály. Složení filtru je tomu uzpůsobeno; tedy 5 cm vrstvy *Pb* a dále jedenáct střídajících se vrstev *Al* a *AlF*³ (síla jednotlivých vrstev: 40 cm *Al*, 26 cm *AlF*³). Průměr svazku je dále zúžen kolimačním blokem z hliníku, grafitu a olova, filtrován vrstvou titanu s čelní bórovou vrstvou (1 cm) a následně přiveden do postupně se zužujícího kanálu (na 8 cm). Výsledný svazek je dimenzován na vnější průměr 12 cm. Výše popsaná konfigurace umožňuje získat epitermální svazky neutronů s hustotou toků epitermálních neutronů 6,04 x 10⁸ n/cm² při výkonu reaktoru 9 MW [1].

K vybavení zázemí patří dále ozařovací místnost. Zde je vyveden svazek epitermálních neutronů z horizontálního kanálu jaderného reaktoru přímo k polohovatelnému lůžku pacienta, k jehož přesné fixaci v dané poloze slouží laserový zaměřovač. Místnost se sestává z betonových bloků o síle stěn a stropu 40 cm, které jsou z vnitřní strany pokryty vrstvou borovaného polyethylenu. Její rozměry činí 4x4x2,2 m. Důležitými faktory jsou vizuální monitorování pacienta během ozařování, které je zajištěno TV kamerou a komunikace s ním pomocí umístěného intercomu. Obě zařízení jsou spojena s blízkou kontrolní místností, jenž je určena pro tým odborníků zajišťující všechny úkony spojené s BNZT po celou dobu ozařování. K tomuto účelu slouží televizní monitor pro sledování pacienta, komunikátor, počítač s instalovaným softwarem pro dozimetrické účely a provozní stav svazku [1].

5. BNZT na LVR-15 v Řeži - metodika

Pro klinické zkoušky BNZT bylo třeba vytvořit podmínky, které by umožnily hodnocení úspěšnosti terapie v dané fázi klinického ozařování. Zdrojem neutronů zde byl výzkumný jaderný reaktor LVR-15 v Centru výzkumu Řež s.r.o. Aby byla zajištěna daná vypovídací schopnost, bylo nutné stanovit výběrová kriteria pacientů, a tak zamezit heterogenitě výsledků. Následující pasáž pojednává o konkrétní metodice platné pro BNZT Řež.

5.1 Předoperační kritéria

Pro vhodný výběr pacientů byla nastavena následující omezení:

Věk pacienta při vstupu do studie musí být v rozpětí 40 – 60 let a jeho Karnofského index 70 a více. Je naprosto nezbytné, aby pacient byl schopen plně porozumět všem sdělovaným informacím o své léčbě a o studii. Tuto skutečnost je třeba stvrdit vlastnoručním podpisem informovaného souhlasu. Zásadní pro vlastní vyhodnocení studie jsou jednotné indicie

určující typ ozařovaného tumoru: subkortikálně unilaterárně a unilobárně uložený nádor nepostihující elokventní mozkové oblasti. Na podkladě MRI, CT nativních i postkontrastních se s největší pravděpodobností jedná o multiformní glioblastom. Nádor je indikován k předpokládané radikální případně subtotální resekci. Následné samotné ozařování by mělo být provedeno do čtyř týdnů od operace. Aby se vyloučila možnost jakékoliv neprokazatelnosti výsledků studie, je pacient stále pod odborným dohledem v průběhu i po operačním zákroku. Při vlastním operačním zákroku je provedeno subtotální odstranění nádoru, které je potvrzeno postkontrastním MRI vyšetřením provedeným do dvou dnů po operaci. Toto vyšetření vykazuje odstranění minimálně 70 % předoperačně enhancujícího (tj. zvětšeného (slouží pro popisu nálezu při zobrazovacích metodách)) ložiska nádoru. Také je nezbytná histologická verifikace multiformního glioblastomu. Pooperační stav pacienta musí následně umožňovat, aby mohl být tři týdny po zákroku transportován do areálu ÚJV Řež. Existují ještě dodatečné nároky, které pacient musí splňovat pro zařazení do studie. Těmi jsou: neexistence jakékoliv předchozí protinádorové terapie včetně extrakraniální, předchozí mozkové operace, vážné interkurentní systémové onemocnění, gravidita, psychiatrické onemocnění a nesvéprávnost nemocného. Jakkoliv omezujícími se mohou tyto faktory zdát, jsou určeny nejen k ochraně zdraví pacienta, ale také k přesnosti výsledných hodnocení a získání verifikovaných výsledků [25].

5.2 Fáze BNZT v ČR

5.2.1 Fáze předoperační

Pacient je diagnostikován a předoperačně vyšetřen MRI mozku a je provedena mozková panangiografie s následnou hospitalizací na Neurochirurgickém oddělení Nemocnice Na Homolce. Pokud jsou splněna všechna kriteria studie a pacient je s dalším postupem seznámen a souhlasí, zařadí se podpisem informovaného souhlasu do klinických testů.

Přibližně 12–14 hodin před naplánovaným operačním zákrokem je nemocnému aplikována jednorázová intravenózní infuze se sloučeninou BSH. Dávka je vypočítána dle hmotnosti pacienta v poměru 100 mg/kg. Jsou zaznamenávány vitální funkce, probíhá sběr 48h moči pro globální filtraci a po ukončení aplikace je odebrán krevní vzorek (2 ml). Tímto se zjistí hladina BSH v krvi. Postupně jsou odebírány vzorky v jednotlivých časových intervalech a to: 4, 8, 10, 12, 14 a 16 hodin po podání BSH [25].

5.2.2 Chirurgická resekce

Operace je provedena v časovém odstupu od podání BSH tak, aby byl zajištěn odběr perioperačních vzorků mezi 12 – 14 hodinou. V průběhu samotné operace operatér zároveň odebere vzorky kůže, tvrdé pleny, nádorem nepostižené mozkové tkáně a z minimálně 6 různých míst tumoru. Je-li histologicky potvrzena pooperační cytoredukce minimálně 70 %, a tedy 30 % reziduum, a také je-li potvrzen multiformní glioblastom, je možné pokračovat v přípravě na BNZT [25].

5.2.3 Předradiologická fáze

Po kompletním potvrzení diagnózy, a pokud to pooperační stav pacienta umožňuje, následuje nyní ověření velikosti pooperačního rezidua a dále je nemocný vyšetřen pomocí CT a MRI. Díky těmto získaným informacím je dále možné speciálním programem vypočítat celkové parametry ozařování. Tento ozařovací program je třeba vypracovat minimálně týden před vlastním ozařováním a musí být konfigurován na lokální podmínky radiačního pracoviště. Pacient je poté znovu hospitalizován den před ozařováním. Nedílnou součástí hospitalizace je intravenózní aplikace sloučeniny BSH, a to přibližně 12 hodin před plánovaným ozářením. Tento časový údaj je však velmi variabilní, neboť u každého pacienta probíhá vychytávání a vylučování sloučeniny v/z organismu různě. Na tento aspekt je tak nutné brát zřetel, aby bylo vychytávání BSH co nejefektivnější právě v době ozařování. Dále je pacient za doprovodu ošetřujícího lékaře a zdravotní sestry převezen do budovy jaderného reaktoru LVR-15 v Řeži [25].

5.2.4 Ozařovací fáze

Příprava pacienta na samotné ozařování spočívá prvním krokem v odběru vzorku krve pro stanovení hladiny BSH. Tato informace je nezbytná pro korektní stanovení doby ozařování. Následně je pacient stabilizován do připravené ozařovací pozice. Pro tyto účely je předpoklad stabilní a časově neměnné polohy hlavy, které se dosahuje pomocí fixační masky s podložkou. Na této masce jsou umístěny markry, jež mohou být zviditelněny na CT. V ten samý čas pacient leží na speciální zcela polohovatelné podložce. Lůžko umožňuje rotaci kolem tzv. kloubu (tedy kolem osy x) a trnu (kolem osy z) a dále vertikální posun (posun roviny x = 0) a posun desky lůžka (podélný posun dle osy z). Tímto způsobem je možné nastavit vhodnou ozařovací polohu. V průběhu celého zákroku je nemocný v permanentním kontaktu s lékařem a fyziky, kteří dohlíží a zajišťují správný průběh ozařování [26].

5.2.5 Postiradiační fáze

Poté, co byl pacient ozářen, je hospitalizovánn na neurologickém oddělení Nemocnice Na Homolce ve spolupráci s Onkologickou klinikou FN a probíhají laboratorní kontroly a klinická neurologická vyšetření, která pak pokračují i v dalších stanovených termínech. 2 měsíce po ozáření je provedeno kontrolní MRI, pokračující pak také v intervalech 2 - 3měsíce v závislosti na zdravotním stavu pacienta [25].

6. Ozařování živých organismů na LVR-15

Metoda bórové neutronové záchytové terapie se zakládá na dvou klíčových faktorech. První je schopnost rakovinných buněk efektivně vychytávat bórovou sloučeninu a druhý je znalost charakteristiky a parametrů neutronového toku. Aby bylo možné monitorovat biologickou účinnost epitermálního svazku, používají se pro výzkum živé organismy nebo tkáňové struktury vystavené radiačnímu poli. Primární studium se zaměřuje na relativní biologickou účinnost BNZT a zejména na reakci organismu na aplikovanou bórovou sloučeninu. Pro tyto účely se pracuje s šestidenními mláďaty potkanů, kterým je podána látka BSH a 2 - 3 hodiny před ozářením také BPA (¹⁰B-phenylalanin-fruktóza). Zvířata jsou kontinuálně nahřívána na teplotu 39°C. Pro účely ozařování se vloží do polyethylenového boxu (tzv. termalizačního bloku), který se umístí k ústí epitermálního svazku ve speciální místnosti BNZT přiléhající výzkumnému reaktoru LVR-15. Následná iradiace trvá 5 – 7,5 min a mláďata jsou utracena o 8 hodin až 3 dny později v anestezii (obohacená o CO_2). Poté se odebírají vzorky mozku a střev pro následnou analýzu. Důležité je zmínit, že po celou dobu experimentu je s potkaními mláďaty nakládáno v souladu s legislativou České republiky a Evropské unie týkající se ochrany zvířat.

7. Význam aplikace ochranných schránek v experimentu BNZT

Testování biologické účinnosti neutronového svazku a vychytávání bórové sloučeniny v živém organismu je důležitou součástí výzkumu metody bórové neutronové záchytové terapie. Nejvhodnější jsou pro tyto účely malá zvířata, jakými jsou mláďata potkanů (Rattus norvegicus), která byla pro studium používána i na pracovišti reaktoru LVR-15. Původní představa vycházela z ozáření zvířat vložených do termalizačního bloku a fixovaných kartonovými překližkami tak, jak je patrno na Obr. 4. Termalizační blok představuje válcovou schránku vyrobenou z polyethylenu. Neutrony ztrácí většinu své kinetické energie srážkami s lehkými prvky v něm obsaženými (H). Díky tomu je možné neutrony zpomalit na epitermální energie, které jsou vhodné pro ozařování metodou BNZT. Mláďata však za krátkou dobu po konci ozařování uhynula, neboť neutronové toky produkované reaktorem jsou poměrně vysoké. Proto byla realizována myšlenka ochranných pouzder, která je mají v dostatečné míře před neutronovým svazkem ochránit a současně umožnit aplikaci požadované dávky do místa určení, tj. do mozku (viz. Obr. 5). Výsledkem jsou ochranné schránky – duté válce bez jedné podstavy, do kterých se zvířata umístí tak, že tělo je plně kryto, zatímco hlava zůstává nechráněna a přístupná. Podstatnou úlohu úspěšné aplikace ochranných schránek představuje výběr vhodného materiálu, který dokáže efektivně odstínit nalétávající neutrony a co nejefektivněji zvíře ochránit. Z tohoto důvodu byly pro experiment této bakalářské práce zvoleny dva materiály – kadmiový plech a prášek z karbidu bóru.

Cílem experimentální části této bakalářské práce je studie výběru vhodnějších ochranných schránek na základě srovnání těchto dvou materiálů.



Obr. 4: Původní ozařovací pozice mláďat potkanů.



Obr. 5: Mláďata potkanů vložená do ochranných pouzder.

8. Spektrometrie neutronů

8.1 Stanovení parametrů neutronového svazku

Znalost základních parametrů epitermálního neutronového svazku (pro přesné stanovení doby ozařování atd.) je jedním z klíčových předpokladů pro úspěšný průběh léčby metodou BNZT. V případě jaderného reaktoru LVR-15 se na ústí svazku horizontálního kanálu charakteristika epitermálního svazku určuje experimentálním měřením. Jsou používány zejména tyto detektory:

a) Aktivační folie – fluence termálních a epitermálních neutronů, neutronové spektrum

- b) TLD absorbovaná dávka gama záření
- c) Scintilační spektrometr spektrum neutronů [27]
- d) Ionizační komora detekce tepelných neutronů [28]
- e) Bonnerovy sféry spektrum, dávka, tok tepelných, epitermálních a rychlých neutronů [29]
- f) ^{238}U a ^{232}Th štěpné komory spektrum neutronů
- g) ²³⁵U a ²³⁸U štěpné komory monitorování svazku

Detektory jsou v průběhu ozařování lokalizovány buď přímo u ústí svazku, nebo rozmístěny v různých druzích fantomů. Tyto mohou být ve formě krychlové nádoby, cylindrické polyethylenové nádoby nebo mít i specifický požadovaný tvar, například lidské hlavy či torza těla. Obvykle jsou plněny vodou nebo speciálním gelem v závislosti na typu konkrétní měřené veličiny.

8.2 Klasifikace interakcí neutronů s látkou

Neutrony na rozdíl od elektronů a protonů nemají elektrický náboj a jejich hmotnost je nepatrně větší než hmotnost protonu, s nímž koexistují v jádře (tj. $m_n = (1,674920.10^{-27} \text{ kg} \text{ [8]})$. Energie částice určuje její vlastnosti (přehled viz. Tab. 2):

Tab. 2: Klasifikace neutronu v zavislosti na energii [30].		
Klasifikace	Energie [eV]	
chladné neutrony	< 2·10 ⁻³	
tepelné neutrony	2·10 ⁻³ - 5·10 ⁻¹	
epitermální a rezonanční neutrony	5·10 ⁻¹ - 10 ³	
neutrony středních energií	10 ³ - 5·10 ⁵	
rychlé neutrony	5·10⁵ - 10 ⁷	
neutrony vysokých energií	10 ⁷ - 5·10 ⁷	
neutrony velmi vysokých energií	> 5·10 ⁷	

Tab. 2: Klasifikace neutronů v závislosti na energii [30].

Produkce neutronů je podmíněna příslušnou jadernou reakcí nebo samovolným štěpením. Při interakci neutronů s látkou nedochází k projevům elektromagnetické interakce, jako je tomu u nabitých částic, a tak nemusí překonávat při kolizi s kladně nabitým atomovým jádrem coulombovskou potenciálovou bariéru. Proto se uplatňuje zejména silná interakce.

K významným interakcím neutronu a atomového jádra patří především [31]:

I) Absorpce neutronu:

i) Radiační záchyt neutronu na jádru (n, γ)

 $-(A, Z) + n \rightarrow (A + 1, Z) + \gamma$

- tato reakce převažuje v oblasti nízkých energií.
- ii) Interakce s emisí protonu (n, p)
 - $-(A, Z) + n \rightarrow (A, Z-1) + p$
 - prahová reakce z důvodu překonání vazbové energie protonu v jádře, zbytek
 předané energie se mění v kinetickou energii vyraženého protonu z jádra.

iii) Interakce s emisí alfa částice (n, α)

$$-(A, Z) + n \rightarrow (A-3, Z-2) + {}^{4}_{2}He$$

prahová reakce ze stejných důvodů jako u předcházející reakce s emisí protonu,
 v tomto případě se zbytek předané energie mění v kinetickou energii α částice
 vyražené z jádra.

II) Rozptyl neutronu:

i) Pružný rozptyl (n, n)

 $-(A, Z) + n \rightarrow (A, Z) + n$

- atomové jádro se po reakci nenachází v excitovaném stavu.

ii) Nepružný rozptyl (n, n')

 $-(A, Z) + n \rightarrow (A, Z)' + n$

 atomové jádro se excituje a nejnižší energetická hladina vzbuzeného jádra je totožná s energetickým prahem pro tento proces.

III) <u>Štěpení jader (n, f):</u>

 $-(A, Z) + n \rightarrow (A_1, Z_1) + (A_2, Z_2) + x n$

- v závislosti na konkrétním typu izotopu může (a nemusí) jít o prahový proces.

 ke štěpení jader dochází zejména při interakci neutronů s těžkými atomovými jádry (oblast thoria, uranu a transuranových prvků).

IV) Interakce s emisí více částic:

- při kinetických energiích E_k větších jak 10 MeV může docházet k prahovým reakcím a emisi více částic, jako například (*n*, 2*n*), (*n*, *pn*), (*n*, 3*n*), (*n*, αn) a dalším.

9. Neutronová aktivační metoda – způsob vyhodnocení experimentu

9.1 Kritéria výběru

Znalost parametrů neutronového svazku je nezbytná nejen pro účely BNZT, kde ovšem představuje její základní předpoklad, ale také v řadě dalších fyzikálních a technických implementacích. Mezi jedny z nejpoužívanějších metod měření hustot toků neutronů patří aktivační metoda. Ta je založena na jaderné aktivaci prvků obsažených ve vzorku, který je ostřelován neutrony. Je-li vzorek ozářen, je možné měřit na spektrometru emitované charakteristické záření doprovázející rozpad jeho produktů a na základě velikosti indukované aktivity určit velikost hustoty toku neutronů (příkon neutronové fluence).

Aktivační detektory představují ve své podstatě chemicky čisté látky, popřípadě také izotopově obohacené prvky. Nejpoužívanějšími prvky vhodnými pro účely aktivační metody jsou *Mn*, *Cu*, *Au*, *In*, *Dy*, *Lu*, *Co*, *Fe*, *Ti*, *Ni*, *Ir*, *S*, *Sc*, *Nb*, *Ag*, *La* a *W* [32]. Kritéria při výběru vhodného detektoru jsou mimo jiné druh emitovaného záření, vliv obsahu nečistot, znalost energetických rozsahů detektoru, možné chemické reakce s prostředím, rozpadové schéma, energetická závislost účinného průřezu, poločas rozpadu radionuklidu a mechanické vlastnosti.

Důvody pro široké spektrum uplatnění aktivační metody [31]:

- a) Příznivá odolnost vůči vnějším podmínkám (teplota, tlak), která je předurčuje k využití v náročných podmínkách, jako například ve výzkumných a energetických jaderných reaktorech.
- b) Nízká citlivost vůči záření gama.

Zároveň má tato detekční metoda i určité nepříznivé vlastnosti:

- a) Může dojít k nestabilitě toku neutronů (z tohoto důvodu je nutné jeho monitorování v průběhu ozařování).
- b) Nutný transport aktivovaných vzorků k vyhodnocení do laboratoře.
- c) Nejednoznačná odezva aktivačních detektorů, podobné průběhy účinných průřezů.

9.2 Základní princip aktivační metody

V případě aktivační metody je klíčovým principem jaderná reakce neutronů, popřípadě fotonů či nabitých částic, s atomovými jádry stabilních nuklidů různých prvků. Respektive ze stabilních nuklidů, které látka obsahuje, vznikají radionuklidy. Následné změření radionuklidy emitovaného záření (nejčastěji gama nebo beta záření) za současné znalosti typu primární jaderné reakce, která iniciovala aktivaci, umožňuje získat znalosti zejména o:

- velikosti aktivity vzniklých radionuklidů.
- ze znalosti tvaru spektra lze stanovit hustotu toku neutronů.

Postup metody obsahuje několik po sobě jdoucích kroků daného měření. V první fázi je zvolen vhodný aktivační materiál terče, který je umístěn do ochranného pouzdra (záleží na požadavcích experimentu) a vložen do neutronového pole. Po dobu t_a dochází k aktivaci

vzorku vlivem radiace. Po skončení ozařování se vzorek vyjme z ozařovacího pole a transportuje do laboratoře k vyhodnocení. Po celou dobu dochází k exponenciálnímu vymírání vzorku. Tento čas označujeme jako vymírání a označujeme t_v . V laboratoři je měřeno příslušné spektrum gama záření po dobu t_m , tj. dobu měření. Závislost popsané aktivity ve vzorku je vykreslena níže na Obr. 6. Poslední fází je vyhodnocení získaných dat a jejich další zpracování [31].



Obr. 6: Závislost aktivity ve vzorku na době ozařování, jejím konci a době měření.

10. Termoluminiscenční dozimetrie – metoda vyhodnocení experimentu

Termoluminiscenční detektory (zkráceně TLD) představují vhodný nástroj pro měření gama záření. Vlastností dozimetrů se v tomto případě stává jev zvaný termoluminiscence. V případě experimentu realizovaného pro tuto bakalářskou práci byly zvoleny termoluminiscenční dozimetry pro stanovení dávky záření gama a tak následující část bude věnována právě jim.

10.1 Konverze záření

Termoluminiscenční dielektrické materiály vykazují v poli ionizujícího záření metastabilní excitace. Vlivem tohoto pole dochází k uvolnění elektronů z příslušných pozic v energetické hladině valenčního pásu. Elektrony se následně přeskupí do vodivostního pásu. Tam se zachytí na energeticky vybuzených hladinách v lokalitách, kde se vyskytuje porucha krystalové mříže materiálu. Taková místa se nazývají záchytné pasti a elektrony v nich po určitou dobu přetrvávají, dokud nedojde k dalšímu vnějšímu dodání energie, například světelné či tepelné. Pokud se tedy následně materiál ohřeje nebo dodá-li se mu energie v podobě záření, dochází k deexcitaci, po níž se elektrony budou opět nacházet v nižších

energetických hladinách obalu atomu (hladiny jsou diskrétní dle principů kvantové mechaniky). Při deexcitaci současně dochází s určitou mírou pravděpodobnosti k světelné emisi; vyzářené fotony bývají zpravidla ve viditelné nebo UV (ultrafialové) oblasti světla². V prvním případě jde o luminiscenci aktivovanou teplem tzv. termoluminiscenci, ve druhém o světlem aktivovanou luminiscenci tzv. OSL – opticky stimulovaná luminiscence. Výsledná míra fotonové emise závisí na radiační dávce dodané materiálu [33].

10.2 TLD

Vhodnou volbou jsou termoluminiscenční dozimetry v radiační osobní dozimetrii. Schopnost detekce jak v polích s nízkou, tak vysokou úrovní radiace je řadí mezi frekventovaně používaná zařízení. Oproti výhodám těchto dozimetrů, kterými jsou značná variabilita použití, příznivá dostupnost a malé rozměry umožňující značně široké spektrum geometrických uspořádání vyžadovaných některými experimenty, existuje i značný požadavek na účinnost navazujících vyhodnocovacích aparatur. Toto se týká zejména vlastností fotonásobičů, stability teploty ve vyhřívací pícce a také zvoleném postupu při vyhřívání.

10.3 Materiály pro TLD a způsob vyhodnocení

TLD jsou vyráběny z různých druhů materiálových příměsí, jejichž vhodnou volbou lze zpřesnit měření v definovaných podmínkách. Používanými látkami jsou kupříkladu fluorid lithný LiF(:Mn, Ti, Cu), fluorid vápenatý $CaF_2(:Dy, Mn)$, síran vápenatý $CaSO_4(:Dy, Mn)$ a alumio-fosfátové sklo $Al(PO_3)_3$ - $Mg(PO_3)_3$. Termoluminiscenční detektory, pokud jsou použity vhodné materiály, je možné využít také pro měření dávky od neutronů. Detekce neutronů je značně závislá na jejich energii. Protože je neutron elektricky neutrální, je TLD schopen jejich registrace až na základě interakce sekundárních nabitých částic, které vznikají jako následek reakcí neutronů. V případě spektra neutronů, v němž jsou dominantní tepelné neutrony, lze použít TLD detektor s příměsí ⁶Li a ¹⁰B, tedy prvků majících velký účinný průřez pro reakci neutronů za vyzáření částice alfa (tedy (n, α)). Pro rychlé neutrony nejsou však TLD dozimetry dostatečně citlivé.

Vzorek tohoto materiálu je vložen do ochranného pouzdra a umístěn ke zdroji ionizujícího záření, nebo do jiné oblasti, která má být proměřena. Po uplynutí doby ozařování je převezen

² Popsaný princip je velmi podobný mechanismu emise scintilačního záření ve scintilačních detektorech. Zatímco však u TLD a OSL je kladen důraz na udržení elektronů v metastabilních stavech po co nejdelší dobu, u scintilátorů je naopak požadována co nejrychlejší možná deexcitace elektronů do základních energetických stavů.

do laboratoře ke zpracování. Po vyjmutí z obalu přichází na řadu jeho zahřátí na teplotu v intervalu 160 – 400°C. Variabilita volby teploty závisí na druhu použitého materiálu. Emitované fotonové záření je za současného využití fotonásobiče přenášeno přes fotokatodu na anodu, kde jsou impulsy registrovány. Výslednými daty tvořená grafická závislost elektrického signálu z fotonásobiče na teplotě ve vyhřívací pícce se nazývá vyhřívací křivka. Její integrál, tj. plocha pod vykreslenou křivkou, je úměrný dávce přijaté TLD dozimetrem [33].

B) EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

11. Průběh experimentu

11.1 Experimentální vybavení

Základní částí vybavení experimentu byly tzv. ochranné schránky - duté válce bez horní podstavy (viz. Obr. 7, Obr. 8). Materiál použitý pro jejich zhotovení byl dvojího typu. První sadu 4 ks představovaly válce z kadmiového plechu tloušťky 0,08 mm. Druhou sadu 4 ks tvořil papírový základ, na který bylo naneseno lepidlo a povrch zasypán spojitou vrstvou prášku z karbidu bóru.

Kadmiová i karbid bórová ochranná pouzdra byla reálně použitá pro ozařování živých organismů [34]. Cílem experimentu, který je obsažen v této bakalářské práci, bylo stanovení reakčních rychlostí (jako detektory sloužily aktivační fólie) a absorbované dávky gama záření (měřeno pomocí TLD dozimetrů) vně a uvnitř ochranných schránek pro dva druhy materiálů, ze kterých byly válce vyrobeny – kadmiový plech a prášek z karbidu bóru.



Obr. 7: Zkušební vzorek bórové schránky.



Obr. 8: Karbidové schránky použité při měření.

11.1.1 Metoda aktivačních detektorů

Informace o distribuci neutronů v dané lokaci se získává ze sady folií z různých materiálů. Aktivační detektory v našem případě byly tenké fólie vyrobené z hliníku s příměsí 1 % *Au* (hliník zde slouží pro zvýšení hmotnosti, a tedy zlepšení manipulace se zlatem). Vyhodnocení je založeno na reakci ${}^{197}Au(n, \gamma){}^{198}Au$, kdy dochází k záchytu neutronu v jádře ${}^{197}Au$ a vzniku radioaktivního izotopu ${}^{198}Au$. Rozpad tohoto izotopu (tj. ${}^{198}Au$) je provázen emisí záření gama, které je následně měřeno HPGe detektorem. Počet nově vzniklých radioaktivních jader je

úměrný počtu neutronů, s nimiž jádra obsažená ve fólii interagovala. Tato reakce disponuje velkým účinným průřezem pro tepelné a epitermální neutrony a zanedbatelným pro neutrony rychlé. Tento fakt je velmi důležitý, neboť je metoda BNZT aplikována s využitím neutronů tepelného spektra resp. epitermálního spektra. Další předností volby aktivačních folií pro tento experiment skýtá variabilita možnosti umístění v jakékoliv poloze, která plyne z jejich malých rozměrů (viz. Obr. 9).



Obr. 9: Umístění aktivačních fólií vně ochranných pouzder.

11.1.2 Parametry TLD dozimetrů užitých v experimentu

Termoluminiscenční detektor tvořilo aluminofosfátové sklo o průměru 8 mm a tloušť ce 1 mm umístěné v plastikové schránce. TLD byl dimenzován na rozsah energií 25 keV – 7,5 MeV, včetně rozsahu dávek 0,1 mGy – 10 Gy. Výrobce deklaroval chybu měření do \pm 25 %.

11.2 Metodika experimentu

Realizace vlastního experimentu probíhala v Centru výzkumu Řež s.r.o. na pracovišti Neutronové fyziky v sekci Reaktorových služeb při jaderném reaktoru LVR-15. Harmonogram ozařování byl naplánován v tomto pořadí: TLD dozimetry v karbidových schránkách, TLD dozimetry v kadmiových schránkách, aktivační fólie v karbidových schránkách a aktivační folie v kadmiových schránkách.

11.2.1 Uspořádání (TLD)

Při návrhu experimentu jsme vycházeli z reálného uspořádání dřívějších experimentů realizovaných na LVR-15 s ochrannými pouzdry (např. [34], [35]). Pro účely měření bylo použito původních schránek včetně termalizačního bloku. Pro stanovení dávky gama záření byly použity pro první měření termoluminiscenční dozimetry a karbidové ochranné schránky v následující geometrii uvedené na Obr. 10 - Obr. 13. Čísla uvedená na těchto schématech udávají značení detektorů. Dozimetry, po pečlivém popsání, byly umístěny v daném pořadí na dno termalizačního bloku a fixovány průhlednou lepicí páskou. Takto byly

uspořádány 4 ks. Další 4 ks byly poté vloženy dovnitř ochranných schránek tak, aby byly v paralelní pozici vůči spodním dozimetrům. Samotné ochranné schránky fixoval systém kartonových zarážek a přepážek uvnitř termalizačního bloku. Blok byl poté uzavřen a zajištěn pevnou lepicí páskou proti samovolnému otevření. Všechna schémata použitá v této bakalářské práce jsou umístěna tak, že uvedená čísla vyjadřují označení jednotlivých detektorů a nákresy termalizačních bloků jsou jejich bokorysy (tj. detektory označené v horním kvadrantu byly takto svisle také umístěny při ozařování).





Obr. 10: Pozice TLD – karbid bóru (vně).



Druhou sadu tvořily termoluminiscenční dozimetry v podobném uspořádání s kadmiovými ochrannými pouzdry:



Obr. 12: Pozice TLD – kadmium (vně).



Obr. 13: Pozice TLD – kadmium (uvnitř).

11.2.2 Uspořádání (aktivační fólie)

V případě druhého měření byly použity jako detektory neutronového toku aktivační fólie se stejnou základní konfigurací, jaká byla vytvořena pro měření s termoluminiscenčními

detektory. Jednotlivé folie byly po dvou kusech prostřednictvím průhledné lepicí pásky připevněny vždy do jedné roviny na dno polyethylenové nádoby. V součtu bylo takto umístěno 8 ks. Dalších celkem 8 ks bylo upevněno na papírové proužky a zasunuto do jednotlivých ochranných schránek opět po páru. Ochranné schránky držely na svých pozicích pomocí systému kartonových zarážek a přepážek. Celý diagram rozmístění aktivačních folií vně a uvnitř karbidových schránek je umístěn na Obr. 14 - Obr. 17.



 16
 15

 17
 14

 18
 13

 24
 25

Obr. 14: Pozice AF – karbid bóru (vně).



Obr. 16: Pozice AF – kadmium (vně).

Obr. 15: Pozice AF – karbid bóru (uvnitř).



Obr. 17: Pozice AF – kadmium (uvnitř).

11.2.3 Průběh ozařování

Po umístění jednotlivých detektorů do zamýšlených pozic a uzavření termalizačních bloků byly přeneseny na halu jaderného reaktoru LVR-15. Po uzavření svazku horizontálního kanálu a uplynutí bezpečné doby eliminující nežádoucí expozici ionizujícím zářením byl umístěn uvnitř specializované kobky pro BNZT vždy po jednom blok k ústí epitermálního svazku. Udržení přesné pozice schránky umožňovala kovová půlkruhová podpěra kopírující výstup svazku.

Rozpis přesných časů aktivace je následující:

Měření TLD v karbidových schránkách (termalizační blok)

začátek otevírání svazku:	10:37:30	31.5.2013
konec otevírání svazku:	10:40:50	31.5.2013
začátek zavírání svazku:	11:05:20	31.5.2013
konec zavírání svazku:	11:07:00	31.5.2013

Měření TLD v kadmiových schránkách (termalizační blok)

začátek otevírání svazku:	11:14:30	31.5.2013
konec otevírání svazku:	11:16:50	31.5.2013
začátek zavírání svazku:	11:43:20	31.5.2013
konec zavírání svazku:	11:44:50	31.5.2013

Měření AF v karbidových schránkách (termalizační blok)

začátek otevírání svazku:	12:09:20	31.5.2013
konec otevírání svazku:	12:13:20	31.5.2013
začátek zavírání svazku:	15:27:30	31.5.2013
konec zavírání svazku:	15:29:50	31.5.2013

Měření AF v kadmiových schránkách (termalizační blok)

začátek otevírání svazku:	17:33:40	31.5.2013
konec otevírání svazku:	17:36:10	31.5.2013
začátek zavírání svazku:	13:01:30	1.6.2013
konec zavírání svazku:	13:06:10	1.6.2013

V případě prvních třech sad měření byl výkon reaktoru ustálen na hodnotě 10 MW a ozařování tak neprobíhalo za kolísání neutronového toku. Při ozařování AF v kadmiových schránkách však došlo k několikanásobnému skoku ve výkonu. Důvodem byly probíhající testy a operátoři tak měnili výkonové hladiny v přechodech 10 MW, 8 MW, 6 MW, 4 MW, 6 MW, 8 MW a poté byl jaderný reaktor plánovaně odstaven kvůli přeskládání aktivní zóny. Takové změny je nutné ve výpočtech při vyhodnocení měření zohlednit. Po celou dobu však zůstal svazek BNZT otevřený a probíhalo ozařování. Celý experiment byl měřen za konfigurace speciálně připravené aktivní zóny určené pro metodu bórové neutronové záchytové terapie. Toto uspořádání AZ se sestavuje vždy jen pro specializovaná měření jednou v roce po dobu jednoho týdne.

11.2.4 Vyhodnocení AF a TLD

Po každém cyklu iradiace byla celá sada v termalizacím bloku vyjmuta z ozařovací pozice a odeslána k dozimetrickému vyhodnocení. V případě aktivačních folií následovalo laboratorní měření indukované aktivity ¹⁹⁸Au pomocí HPGe detektoru. Zpracování měření probíhalo prostřednictvím programu GENIE-2000 od společnosti CANBERRA. Výsledky pro každou

jednotlivou aktivační fólii se v programu zaznamenaly do diskrétních výpisů. Ty obsahovaly informace o době měření t_{real} , čisté době měření t_{live} (tj. době měření po odečtení mrtvé doby), záznamy o energetické kalibraci, umístění energetických píků včetně detailnější analýzy, identifikace obsažených nuklidů apod.

Vyhodnocení TLD detektorů zpracoval přístroj TOLEDO 654 READER. Výsledky z tohoto měření budou podrobněji diskutovány později.

V průběhu vyhodnocování měření však byl v České republice vyhlášen povodňový stav a mezi objekty ohrožené záplavou patřil také areál ÚJV Řež, a.s., jenž těsně přiléhá k řece Vltavě. Při probíhající evakuaci se z důvodů prevence vypnuly všechny elektrické spotřebiče, a tedy i detektory. Gama spektra aktivačních fólií se tak začala nabírat až ve čtvrtek 6.6.2013. Uběhly tak dva poločasy navíc (poločas rozpadu $T_{1/2}$ ¹⁹⁸Au = 2,69517 dne [36]), tedy vyhodnocení bylo prováděno s pouhou čtvrtinovou aktivitou, než bylo plánováno. Opakované měření nepřipadalo v úvahu, neboť konfigurace aktivní zóny jaderného reaktoru LVR-15 je připravena jen po dobu dvou týdnů v roce a po odstavení reaktoru bylo naplánováno její další přeskupení. Původní AZ byla tedy unikátní příležitostí k měření za reálných podmínek pro BNZT.

12. Zpracování experimentálních výsledků

V první části této kapitoly bude vysvětlen postup zpracování výsledků z měření s použitím aktivačních detektorů. Druhou část pak doplňuje zpracování termoluminiscenčních detektorů.

12.1. Aktivační fólie

12.1.1 Vyhodnocení aktivačních fólií

Konkrétně pro měření určené pro tuto práci byly použity hliníkové fólie s příměsí 1% *Au* o průměru 4 mm. Dochází tak k následující reakci ${}^{197}Au(n, \gamma){}^{198}Au$. Po aktivaci terčových jader obsažených ve vzorku lze z počtu naměřených impulsů stanovit reakční rychlost, která odpovídá počtu reakcí za 1 s vztažených na jedno jádro mateřského nuklidu.

Umístěním aktivačního detektoru obsahujícího N_0 mateřských jader do neutronového pole, které má konstantní hustotu toku $\Phi(E)$, pak v průběhu ozařování platí následující bilance (pokud je zanedbán úbytek mateřského nuklidu):

$$\frac{dN(t)}{dt} = N_0 R_r - \lambda N(t) \tag{1}$$

kde N(t) je počet radionuklidů vzniklých z mateřského jádra, R_r reakční rychlost a λ rozpadová konstanta produktu. První člen na pravé straně rovnice zároveň vyjadřuje vznik a druhý člen rozpad radionuklidů, které vznikají v důsledku zmíněné reakce.

Reakční rychlost vztažená na jedno terčové jádro aktivačního detektoru je dána vztahem:

$$R_r = \int_{E_{min}}^{E_{max}} \sigma(E_n) \Phi(E_n) dE_n \tag{2}$$

 $E_{min} \ a \ E_{max}$ je minimální, resp. maximální energie neutronů, $\sigma(E_n)$ představuje účinný průřez pro neutrony o dané energii, $\Phi(E_n)$ hustotu toku neutronů a E_n jejich energii.

Na začátku ozařování teoreticky platí, že v detektoru nejsou obsaženy žádné produkty, tj. N(t) = 0. Výsledný počet přeměněných jader ve zvoleném čase aktivace t_a je řešením rovnice (1):

$$N(t_a) = \frac{N_0 R_r (1 - e^{-\lambda t_a})}{\lambda}$$
(3)

Výsledná aktivita vzorku v určitém čase aktivace ta:

$$A(t_a) = \lambda N(t_a) = N_0 R_r (1 - e^{-\lambda t_a})$$
(4)

přičemž z předchozí rovnice (za použití vztahu $A_{sat} = N_0 R_r$) lze vyjádřit člen:

$$A_{sat} = \frac{A(t_a)}{(1 - e^{-\lambda t_a})} \tag{5}$$

který se nazývá saturovaná (nasycená) aktivita A_{sat} , jenž vyjadřuje maximální úroveň aktivity vyvolané ve vzorku, které lze dosáhnout při dané neutronové fluenci.

Ze znalosti exponenciálního zákona radioaktivního rozpadu $N(t) = N_{t_0}e^{-\lambda t_v}$, kde N_{t_0} představuje počet jader radioizotopu v čase t = 0 (tedy N(t = 0)), lze vypočítat aktivitu detektoru po určité době po skončení ozařování, tzv. době vymírání t_v :

$$A(t_{zm}) = A(t_a)e^{-\lambda t_v} = N_{t_0}R_r(1 - e^{-\lambda t_a})e^{-\lambda t_v}$$
(6)

kde pokud začátek měření byl $t_{zm} = t_a + t_v$ a doba sběru dat trvala t_{real} , pak počet radioaktivních rozpadů N_r lze stanovit jako:

$$N_{r} = A(t_{zm}) \int_{0}^{t_{m}} e^{-\lambda t} dt = \frac{A(t_{zm})}{\lambda} \left(1 - e^{-\lambda t_{real}} \right) = \frac{N_{t_{0}}R_{r}}{\lambda} e^{-\lambda t_{v}} (1 - e^{-\lambda t_{a}}) (1 - e^{-\lambda t_{real}})$$
(7)

Vzorec pro celkový počet rozpadů lze také zapsat ve formě veličin používaných v gama spektroskopii v následujícím tvaru:

$$N_r = \frac{t_{real}S(E_{\gamma})}{t_{live}\varepsilon_{eff}(E_{\gamma})I_{\gamma}(E_{\gamma})}$$
(8)

 t_{live} vyjadřuje dobu měření po odečtení mrtvé doby detektoru, $S(E_{\gamma})$ plochu píku tj. integrál pro dané energie fotopíku, $\varepsilon_{eff}(E_{\gamma})$ detekční účinnost HPGe detektoru a $I_{\gamma}(E_{\gamma})$ intenzitu (resp. emisní účinnost) dané gama linky³.

Použitím předchozích dvou vztahů (7) a (8) získáváme finální vztah pro výpočet reakční rychlosti:

$$R_{r} = \frac{S(E_{\gamma})\lambda\left(\frac{t_{real}}{t_{live}}\right)}{N_{0}e^{-\lambda t_{v}}(1-e^{-\lambda t_{a}})(1-e^{-\lambda t_{real}})\varepsilon_{eff}^{\gamma}(E_{\gamma})I_{\gamma}(E_{\gamma})}$$
(9)

12.1.2 Zpracování výsledků měření z aktivačních fólií

Aktivační folie byly umístěny ve dvou pozicích – vně a uvnitř ochranné schránky – v termalizačním bloku fixovaném u ústí horizontálního kanálu výzkumného jaderného reaktoru LVR-15 v ozařovací kobce určené pro BNZT. Aktivovány byly epitermálním svazkem NZT. V důsledku použití termalizačního bloku byly dominantní složkou hlavně tepelné neutrony. Vyhodnocení proběhlo za použití koaxiálního HPGe detektoru s podporou programu GENIE-2000 od společnosti CANBERRA software. Prvním úkolem bylo stanovení počátečního množství terčových jader N_0 . Ze znalosti hmotností m_{af} každé jedné aktivační fólie, *c* koncentrace zlata ve fólii a hmotnostního čísla *A* izotopu zlata ¹⁹⁷*Au* plyne:

$$N_0 = \frac{m_{af}}{A_{197Au}m_u}c\tag{10}$$

kde m_u představuje atomovou hmotnostní jednotku; $m_u = 1,66 \cdot 10^{-27}$ kg [8].

Dále byly stanoveny čisté plochy píků *S* odpovídající energii 411,8 keV⁴ [36] pro každý z aktivačních detektorů. Odečteny byly časy měření t_{real} , t_{live} včetně poměru mezi nimi a také

³ Intenzita gama linky odpovídá pravděpodobnosti, s jakou dojde při radioaktivním rozpadu k emisi gama záření [37].

doba aktivace t_a a vymíraní t_v vzorku. Účinnost HPGe detektoru pro vzdálenost 0 cm mezi detektorem a fólií a energii 411,80205 keV činí $\varepsilon_{eff}^{\gamma} = 2,43.10^{-2}$. Intenzita gama linky I_{γ} byla zjištěna z přehledu nuklidů pro izotop zlata ¹⁹⁸Au a energii 411,80205 keV a její hodnota je $I_{\gamma} = 95,58$ %. Rozpadová konstanta byla vypočítána dle vztahu:

$$\lambda = \frac{\ln(2)}{T_{1/2}} \tag{11}$$

přičemž poločas rozpadu izotopu zlata ¹⁹⁸Au je 2,6517 dne [36], tedy $\lambda = 2,98.10^{-6} s^{-1}$.

Reakční rychlosti pro všechny aktivační fólie obsažené v jednotlivých sadách byly získány ze vztahu (9). Chyby reakčních rychlostí byly vypočítány na základě standardního vzorce pro propagaci chyb:

$$\frac{dR_r}{R_r} = \sqrt{\left(\frac{dS}{S}\right)^2 + \left(\frac{d\varepsilon}{\varepsilon}\right)^2} \tag{12}$$

Funkce reakční rychlosti je závislá na více proměnných a nejistota závisí současně na jejich nejistotách. Je však možné konstatovat, že ostatní složky nejistoty reakční rychlosti jsou pro výpočty v této práci zanedbatelné.

12.1.3 Korekční faktor na poměr vyhoření ¹⁹⁸Au

V případě výpočtů reakčních rychlostí bylo důležité zjistit, zda je třeba k výsledkům započítat také korekční faktor *T* na poměr vyhořívání ¹⁹⁸*Au* během ozařování. Podle následujícího vztahu vypočítáme počet izotopu zlata ¹⁹⁸*Au* v daném čase (za předpokladu, že ¹⁹⁸*Au* nadále zachytává neutrony a vyhořívá na izotop ¹⁹⁹*Au*):

$$N_{198Au}(t) = \frac{N_0(\Phi_{tep}\sigma_{tep} + \Phi_{rez}I_{rez})_{197Au}(1 - e^{-\left(\left(\Phi_{tep}\sigma_{tep} + \Phi_{rez}I_{rez} + \lambda_{198Au}\right)_{198Au}^{ta}\right)\right)}}{\left(\Phi_{tep}\sigma_{tep} + \Phi_{rez}I_{rez} + \lambda_{198Au}\right)_{198Au}}$$
(13)

⁴ Představuje nejintenzivnější gama linku ¹⁹⁸Au.

kde N_0 je počáteční počet jader terče, Φ tok aktivujících částic v daném spektru (tedy Φ_{tep} je pro neutrony v tepelném spektru, Φ_{rez} pro neutrony v rezonanční oblasti), σ_{tep} účinný průřez pro izotopy v tepelném spektru, I_{rez} účinný průřez pro izotopy v rezonační oblasti, t_a doba aktivace a λ rozpadová konstanta.

Počet jader ¹⁹⁸Au v čase t (při zanedbání další reakce ¹⁹⁸Au na ¹⁹⁹Au):

$$N_{198_{Au}}(t) = \frac{\left(\Phi_{tep}\sigma_{tep} + \Phi_{rez}I_{rez}\right)_{197_{Au}}(1 - e^{-\lambda t_a})N_0}{\lambda_{198_{Au}}}$$
(14)

Příslušné účinné průřezy pro izotopy ¹⁹⁷Au a ¹⁹⁸Au byly získány z databáze Janis NEA: EAF-2010 [38].

σ _{tep 197Au} [1e-28m ²]	σ _{tep 198Au} [1e-28m ²]	Irez 197Au [1e-28m ²]	Irez 198Au [1e-28m ²]	Φ _{tep} [cm ⁻² .s ⁻¹]	Φ _{rez} [m ⁻² .s ⁻¹]
9,87E+01	2,83E+04	1,56E+03	4,40E+04	2,83E+08	1,56E+07

Tab. 3: Hodnoty pro účinné průřezy ¹⁹⁷Au, ¹⁹⁸Au a toky aktivujících částic.

Vyjádření zeslabení aktivity zlata ^{198}Au v důsledku vyhoření ^{198}Au představuje hledaný koeficient *T*, tj.:

$$T = \frac{N_{198Au}(t)}{N_{0198Au}(t)}$$
(15)

Tento koeficient byl v případě tohoto měření vypočten a jeho výsledná hodnota činí:

$$T = 0,9999988711$$

Na základě tohoto výsledku lze opravný koeficient *T* na zeslabení aktivity zlata ¹⁹⁸*Au* v důsledku vyhoření ¹⁹⁸*Au* z výpočtu reakčních rychlostí vynechat, neboť jeho hodnota je velmi blízká T = 1.

12.1.4 Korekční faktor na nerovnoměrné ozařování

Nemění-li se výkon jaderného reaktoru po čas aktivace vzorku, tj. reaktor je na ustáleném výkonu, není třeba tento koeficient započítávat. Pokud však dochází k nerovnoměrnému ozařování způsobenému např. fluktuací výkonu či pokud je reaktor odstaven na určitou dobu v průběhu experimentu, je třeba na tento člen brát zřetel.

Korekční faktor na nerovnoměrné ozařování P_a lze vypočítat dle následujícího vztahu:

$$P_{a} = \frac{(1 - e^{-\lambda t_{a}})}{\sum_{i=1}^{M} \frac{N_{i}^{n}(t)}{N_{icelk}^{n}(t)} e^{-t_{i}}(1 - e^{-\lambda t_{ozi}})}$$
(16)

kde t_a je doba aktivace vzorku, M počet intervalů (resp. výkonových skoků), $N_{icelk}^n(t)$ celkový počet registrovaných impulsů (neutronů) za dobu aktivace, $N_i^n(t)$ celkový počet impulsů (neutronů) v konkrétním intervalu, t_i doba od konce intervalu do konce ozařování, t_{ozi} délka i-tého ozařovacího intervalu.

Na Obr. 18 je vykreslen průběh výkonu reaktoru při ozařování aktivačních fólií v kadmiových ochranných pouzdrech, kde osa x představuje časovou osu doby ozařování a osa y počet registrovaných impulsů, resp. detekovaných neutronů. K monitorování svazku NZT se používají čtyři štěpné komory, přičemž dvě jsou uloženy v kadmiovém pokrytí. Skoky v grafu souvisí s měnícím se výkonem reaktoru a konečný pokles na nulovou hodnotu je způsoben jeho odstavením. Důvod nestálosti výkonu byl ten, že paralelně s probíhajícím experimentem operátoři prováděli určité testy. Svazek pro BNZT však zůstal po celou dobu otevřený.

Výpočet korekčního faktoru na nerovnoměrné ozařování byl proveden pro úplnost také pro aktivační fólie a karbidové schránky (i když v tomto případě byla výkonová hladina ustálená).

Pro měření s aktivačními fóliemi v kadmiových schránkách činí výsledná hodnota korekčního faktoru:

$$P_a^{Cd} = 1,50372$$

V případě měření s aktivačními fóliemi v karbidových schránkách je hodnota korekčního faktoru:

$$P_a^{karbid\ b\acute{o}ru} = 1,00745$$



Průběh výkonu - 10MW, 8MW, 6MW, 4MW, 6MW, 8MW, odstavení

Obr. 18: Průběh výkonu jaderného reaktoru při ozařování AF s kadmiovými ochrannými schránkami.

12.1.5 Vyhodnocení výsledků aktivační metody

Na základě dat získaných z ozařování svazkem epitermálních neutronů s cílovým terčem ve formě aktivačních fólií v pozicích vně/uvnitř ochranných schránek pro dva materiály – kadmium a karbid bóru – z nichž byly vyrobeny, byla vypočtena výsledná reakční rychlost R_{rpa} , jenž je uvedena v následujícím přehledu v Tab. 4.

R_{rpa} [s⁻¹] Vzorek [] S [imp] dR / R [] m_{af} [kg] N₀[] 2,74E-06 8,38E+16 1 1,25E+04 3,68E-14 1,56 2 2,79E-06 8,53E+16 3,46E-14 1,60 1,18E+04 3 3,02E-06 9,23E+16 1,48E+04 4,07E-14 1,37 3,35E-06 4 1,02E+17 3,87E-14 1,30 1,54E+04 5 2,86E-06 8,75E+16 1,41E+04 4,22E-14 1,47 1,45 6 3,25E-06 9,94E+16 1,45E+04 3,88E-14 7 3,46E-06 1,06E+17 1,74E+04 4,43E-14 1,16 8 2,73E-06 8,35E+16 1,21E+04 3,97E-14 1,61 9 9,17E+16 3,70E-14 1,54 3,00E-06 1,22E+04 10 3,52E-06 1,08E+17 3,77E-14 1,38 1,44E+04 11 3,17E-06 9,69E+16 1,52E+04 4,49E-14 1,25 12 3,09E-06 9,45E+16 1,46E+04 4,49E-14 1,27 3,34E-06 1,02E+17 1,61E-14 2,88 13 1,22E+03 14 3,31E-06 1,01E+17 1,25E+03 1,69E-14 2,85 15 3,59E-06 1,10E+17 1,30E+03 1,65E-14 6,97 16 3,11E-06 9,51E+16 1,01E+03 1,50E-14 8,12 17 6,59 3,29E-06 1,01E+17 1,24E+03 1,77E-14 18 3,35E-06 1,02E+17 1,26E+03 1,79E-14 2,85 21 3,01E-06 9,20E+16 1,38E+04 4,85E-14 1,37 1,39 23 3,47E-06 1.06E+17 1,43E+04 4,42E-14 24 3,30E-06 1,01E+17 1,16E+03 1,75E-14 2,96 25 1,12E+17 2,87 3,66E-06 1,24E+03 1,71E-14 26 2,75E-06 8,41E+16 1,25E+03 2,33E-14 2,85 27 3,37E-06 1,03E+17 1,05E+04 3,55E-14 1,69 29 3,39E-06 1,04E+17 1,50E+03 2,34E-14 2,59 30 3,17E-06 9,69E+16 1,64E+03 2,78E-14 4,42 31 1,10E+17 1,13E+04 1,52 3,61E-06 3,73E-14 32 3,24E-06 9,91E+16 1,33E+03 2,27E-14 5,58 33 6,42 3,20E-06 9,79E+16 1,27E+03 1,77E-14 36 3,28E-06 1,00E+17 1,35E+03 2,35E-14 6,85 37 3,10E-06 9,48E+16 1,25E+03 2,33E-14 5,96 42 3,41E-06 1,04E+17 1,32E+03 2,27E-14 2,76

Tab. 4: Reakční rychlosti pro reakci $^{197}Au(n, \gamma)^{198}Au$.

Výsledné hodnoty pro reakční rychlosti umožňují zhodnotit zeslabení neutronového toku. Následující grafy (Obr. 19, Obr. 20) představují srovnání reakčních rychlostí vně a uvnitř obou typů ochranných schránek.



Obr. 19: Reakční rychlosti pro Cd schránky.



Obr. 20: Reakční rychlosti pro schránky z karbidu bóru.



Další grafy představují srovnání reakčních rychlostí vně obou typů schránek (Obr. 21) a uvnitř (Obr. 22).

Obr. 21: Reakční rychlosti na zlatě vně kadmiových a karbidových schránek.



Obr. 22: Reakční rychlosti na zlatě uvnitř kadmiových a karbidových schránek.

12.1.6 Komentář k experimentálním datům z aktivačních fólií

U obou typů ochranných schránek je patrné zeslabení svazku při průchodu materiálem. Z první sady grafů (Obr. 19, Obr. 20) lze pozorovat rozdíl v míře zeslabení neutronového toku. Na základě těchto dat je možné vypočítat zeslabení pro oba typy materiálu:

ab. 5. Zesiabem epitermannino svazku – karbiu boru.		
Vzorky (vně/uvnitř)	R _{r vne} / R _{r uvnitr} []	
36 / 18	1,311	
37 / 17	1,321	
33 / 16	1,182	
32 / 15	1,379	
29 / 14	1,383	
30 / 13	1,723	
42 / 25	1,328	
26 / 24	1,333	

Tab. 5: Zeslabení epitermálního svazku – karbid bóru.

Lust of Ecslustin epiter manning sturing maanname		
R _{r vne} / R _{r uvnitr} []		
1,091		
1,221		
1,130		
1,091		
1,024		
1,196		
1,104		
1,093		

Tab. 6: Zeslabení epitermálního svazku – kadmium.

V případě kadmiových schránek rozvržené pozice detektorů č. 4, 5, 8, 10, 11, 12, 21 a 23 (tj. vně schránek) nebylo možné dohledat a tak musely být odhadnuty.

Z výsledků měření lze usoudit, že ochranné schránky vyrobené z karbidu bóru jsou účinnější variantou pro účely zeslabení epitermálního svazku než schránky vyrobené z kadmia. Karbid bóru vykazuje vyšší efektivitu odstínění svazku než kadmium a představuje tak, na základě tohoto experimentu, vhodnější variantu pro ozařování živých potkaních mláďat z hlediska radiační ochrany jejich těla před účinky neutronového záření.

12.2 Termoluminiscenční detektory

12.2.1 Zpracování výsledků měření TLD

Termoluminiscenční detektory byly použity pro změření absorbované dávky gama záření. Detektor byl tvořen aluminofosfátovým sklem o poměru 8 mm a tloušťce 1 mm v plastikové kazetě. K dispozici byl celkový počet 20 kusů, z toho 4 referenční (nebyly v průběhu experimentu ozářeny), s pozicemi totožnými jako v případě aktivačních fólií. Měření rovněž probíhalo ve dvou krocích – nejprve se ozařovaly pro karbidové (Obr. 24) a následně pro kadmiové ochranné schránky (Obr. 23). Sada TLD dozimetrů společně s karbidovými ochrannými schránkami byla ozařována po dobu 29 minut a s kadmiovými schránkami tato doba představovala 30 minut (však s velkou nepřesností v důsledku otevírání a zavírání svazku). Po provedení experimentu byly dozimetry poslány k vyhodnocení do laboratoře. Naměřené hodnoty byly získány pomocí přístrojové techniky TOLEDO 654 READER.

Cílem vyhodnocení experimentálních dat bylo zjištění skutečnosti, v kterém materiálu ochranných schránek v důsledku absorpce neutronů v pouzdru vzniká větší množství gama záření, které by mohlo vést k příspěvku k vyšší radiační zátěži případně ozařovaného zvířete.



Obr. 23: Set TLD v Cd schránkách.



Obr. 24: Schránky z karbidu bóru.

Sada dat ve formě dávek získaných od záření gama absorbovaného v detektoru (Tab. 7):

Tab. 7: Výsledné dávky z TLD ³ .				
Cislo vzorku	Davka [mSv]	Pozice		
1	1470,18			
2	2094,45	karbid báru (upž)		
*3	662,77			
*4	541,74			
5	501,26			
6	553,47	karbid bóru		
7	451,76	(uvnitř)		
8	570,69			
9	1956,77			
10	3196,63	Cd (vně)		
11	1776,95			
*12	187,27			
13	1515,32			
14	1072,63	Cd (uwnitř)		
15	1396,69			
16	1243,94			
17	0,48			
18	0,10	referenční		
19	0,29			
20	0,12			

TLD poskytla dozimetrická služba ÚJV Řež, která později provedla i vyhodnocení (pracoviště reaktoru nemá k dispozici vlastní pícku). Bohužel, ukázalo se, že dozimetrická služba nemá zkušenosti ani vybavení pro vyhodnocování tak velkých dávek a během postupu pravděpodobně došlo k několika chybám (které samo pracoviště považuje za pravděpodobné). V případě opakovaného měření by tedy bylo vhodnější zajištění vyhodnocení na jiném místě. Důvod tkví v principu vyhodnocování TLD. Laboratoř používá k počítání obdržené dávky číselník, který po načtení určité maximální hodnoty začne počítat znovu od začátku. Je tedy nutné dělat poznámky o počtech jednotlivých cyklů. U některých vzorků se tak však pravděpodobně nestalo, což bylo příčinou chybných hodnot. Konkrétně je tedy nutné z této práce vyřadit vzorky č.: 3 a 4 ze spodní vrstvy z měření s karbidovými schránkami a vzorek č.: 12 ze spodní vrstvy z měření s kadmiovými schránkami. Opakované měření nebylo možné vzhledem k charakteru vyhodnocení detektorů - v okamžiku emise scintilačního fotonu již elektron přichází o absorbovanou energii, kterou nelze znovu pro účely druhého vyhodnocení

⁵ Vzorky označené symbolem * byly vyřazeny ze studie

získat. Opětovné ozařování nepřicházelo v úvahu vzhledem k již jiné konfiguraci aktivní zóny reaktoru (měření proběhlo na speciální zóně pro BNZT).

12.2.2 Vyhodnocení výsledků z termoluminiscenčních detektorů

První dvojice grafických závislostí (Obr. 25, Obr. 26) patří poměrům mezi dávkou v TLD ve spodní vrstvě (vně) a uvnitř ochranných schránek, nejprve v případě kadmiového materiálů a poté karbidu bóru:



Obr. 25: Dávky v TLD – kadmium.



Obr. 26: Dávky v TLD – karbid bóru.

Na další sérii grafických závislostí obdržené dávky z TLD je patrné srovnání mezi ochrannými schránkami z materiálů kadmia a karbidu bóru v pozicích vně na Obr. 27 a uvnitř na Obr. 28.



Obr. 27: Dávky v TLD – srovnání 1.



Obr. 28: Dávky v TLD – srovnání 2.

12.2.3 Komentář k experimentálním datům z TLD

Na základě naměřených dat lze pozorovat relativně vyšší hodnoty gama radiace uvnitř kadmiových ochranných schránek než v případě karbidových. Vhodný materiál by měl nejen dostatečně chránit před neutronovým tokem, ale také by nemělo docházet k významnější produkci sekundárního záření gama při reakci s daným materiálem. Z tohoto hlediska lze vypracovat na základě naměřených dat přehled míry zeslabení gama záření v pozicích vně / uvnitř ochranných schránek:

Vzorky (vně/uvnitř)	Druh materiálu	Zeslabení uvnitř [%]
1 / 5	korbid báru	34,1
2/6	Karbiu boru	26,4
9 / 13		77,4
10 / 14	kadmium	33,6
11 / 15		78,6

Tab. 8: Zeslabení gama záření v materiálech schránek (karbid bóru a Cd).Vzorky (vně/uvnitř)Druh materiáluZeslabení uvnitř [%]

Z Tab. 8 vyplývá, že gama radiace uvnitř ochranných schránek vůči pozici detektoru vně (Obr. 29 a Obr. 30) je pro kadmium vyšší než pro karbid bóru, což představuje sloupec Zeslabení uvnitř. Ovšem z důvodů nesprávného vyhodnocení a tím neexistence tří experimentálních dat je výraznější diskuse omezena, neboť jsou ztraceny výsledky pro tři ochranné schránky (dva z karbidu bóru, jeden z kadmia) a ani ostatní data nepůsobí právě věrohodně. Účel tohoto měření jako prokázání míry absorbované dávky gama záření však byl do jisté míry splněn prokázáním, že ochranné schránky vyrobené z karbidu bóru sníží dávku od gama záření více než kadmiová pouzdra. Zejména je třeba zdůraznit, že v jeho případě dochází k nižší produkci sekundárního gama záření, což je důležitý poznatek z hlediska nežádoucích vlivů tohoto záření na živé organismy vložené do schránek, které tak budou vystaveny nižší radiační zátěži než v případě schránek z kadmiového materiálu.



Obr. 29: TLD v pozicích vně schránek.



Obr. 30: TLD použitý při experimentu.

13. Druhý experiment v rámci BNZT

V pondělí dne 26.8.2013 byl uskutečněn druhý experiment zaměřený na problematiku bórové neutronové záchytové terapie. Protože výsledky měření nebyly přesvědčivé, rozhodli jsme se měření zopakovat, ačkoliv nebylo možné měřit se zónou pro BNZT.

13.1 Realizace měření

V dřívějším měření bylo zjištěno, že existuje velký rozdíl mezi reakčními rychlostmi vně kadmiových a borových schránek, což lze vysvětlit pouze odlišným zpětným odrazem u obou materiálů. Chtěli jsme tedy zjistit, jaké jsou neovlivněné reakční rychlosti, aby je bylo možné dát do poměru s hodnotami změřenými u schránek. Měření v průběhu experimentu probíhalo ve dvou krocích. První fází bylo ozařování sady čtyř aktivačních fólií fixně umístěných v termalizačním bloku. V případě druhého měření bylo použito tří druhů aktivačních fólií s konfigurací vně/uvnitř ochranných schránek včetně umístění v termalizačním bloku. Druhy aktivačních fólií, které byly v rámci experimentu použity, byly následující: aluminiové aktivační fólie s 1 % příměsí Au, aktivační fólie s příměsí 1 % In a dále aktivační fólie s příměsí 4 % Mn.

Výsledkem prvního měření bylo stanovení reakčních rychlostí prostřednictvím 1% *Au* aktivačních fólií bez vložených ochranných schránek a tomuto účelu také odpovídala konfigurace detektorů uvnitř termalizačního bloku. Toto uspořádání jednotlivých číslem označených aktivačních fólií je patrné na Obr. 31.

Při druhém měření byla již uvažována sestava vně/uvnitř ochranných schránek, která kopírovala schéma experimentální sestavy z původního měření dne 31.5.2013 a 1.6.2013. Skládala se ze sady tří druhů aktivačních fólií (1 % Au, 1 % In, 4 % Mn – viz. Obr. 32), které byly očíslovány a umístěny pomocí průhledné lepicí pásky k vnitřní stěně termalizačního bloku, resp. vně schránek (Obr. 33) a poté dovnitř schránek (Obr. 34). Současně bylo užito dvou druhů schránek, a to z karbidu bóru (2 ks) a kadmia (2 ks).





Obr. 31: Pozice AF – 1. sada.

Obr. 32: Pozice AF – rozmístění dle druhů AF -2.sada.



Obr. 33: Pozice AF (vně) – 2. sada.



Obr. 34: Pozice AF (uvnitř) – 2. sada.

Přesné časy aktivace vzorků a průběh ozařování (viz. Obr. 35) v jaderném reaktoru LVR-15 jsou následující:

Měření AF bez schránek (termalizační blok)

začátek otevírání svazku:	12:51:50	26.8.2013
konec otevírání svazku:	12:56:20	26.8.2013
začátek zavírání svazku:	14:49:10	26.8.2013
konec zavírání svazku:	14:52:30	26.8.2013

Měření AF v karbidových a kadmiových schránkách (termalizační blok)

začátek otevírání svazku:	15:00:20	26.8.2013
konec otevírání svazku:	15:05:40	26.8.2013
začátek zavírání svazku:	16:40:00	26.8.2013
konec zavírání svazku:	16:43:10	26.8.2013



Obr. 35: Průběh výkonu jaderného reaktoru při ozařování AF při druhém experimentu BNZT.

13.2 Vyhodnocení výsledků aktivační analýzy druhého měření

Po uplynutí doby aktivace byly aktivační fólie přeneseny do laboratoře, vyjmuty z termalizačních bloků a měřeny s využitím HPGe detektoru. Cílem zpracování experimentálně získaných hodnot bylo stanovení reakčních rychlostí R_{rpa} ve všech měřených fóliích (Tab. 9).

Тур []	Vzorek []	m _{af} [kg]	N₀ []	S [imp]	R _{rpa} [s ⁻¹]	dR / R []
	4	3,91E-06	1,96E+17	1,02E+04	1,09E-14	1,08
	3	3,56E-06	1,79E+17	1,14E+04	1,08E-14	1,02
	2	3,58E-06	1,80E+17	9,37E+03	1,01E-14	1,12
$\ln(1.0/)$	1	3,79E-06	1,90E+17	1,02E+04	1,21E-14	1,23
111 (1 70)	17	3,79E-06	1,90E+17	2,70E+03	1,67E-14	2,09
	16	2,83E-06	1,42E+17	2,40E+03	1,17E-14	2,26
	15	3,92E-06	1,97E+17	4,71E+03	1,43E-14	1,59
	14	2,87E-06	1,44E+17	2,71E+03	1,36E-14	2,07
	50	3,39E-06	1,04E+17	3,41E+04	8,54E-15	1,04
	20	3,45E-06	1,06E+17	2,04E+04	8,87E-15	1,46
	12	3,20E-06	9,79E+16	9,45E+03	7,81E-15	1,97
Διι (1 %)	8	2,77E-06	8,47E+16	2,81E+04	8,63E-15	1,07
Au (1 %)	97	3,14E-06	9,60E+16	4,64E+03	2,91E-15	2,62
	56	3,07E-06	9,39E+16	8,93E+03	2,19E-15	2,31
	29	2,71E-06	8,29E+16	-	-	-
	15.	3,12E-06	9,54E+16	7,98E+03	2,29E-15	2,71
	24	2,86E-06	1,25E+18	4,03E+03	5,58E-16	1,71
	25	2,84E-06	1,25E+18	4,88E+03	5,92E-16	1,53
	26	2,74E-06	1,20E+18	3,67E+03	5,52E-16	1,81
Mn (4 %)	27	2,60E-06	1,14E+18	8,58E+03	6,41E-16	1,19
	28	3,00E-06	1,32E+18	9,26E+02	2,40E-16	3,83
	21	3,11E-06	1,36E+18	4,51E+02	5,80E-17	6,54
	22	3,08E-06	1,35E+18	7,62E+02	1,86E-16	4,43
	23	3,09E-06	1,36E+18	-	-	-
	38	3,28E-06	1,00E+17	3,99E+03	4,57E-15	2,74
Au (1 %)	92	3,35E-06	1,02E+17	3,82E+03	3,78E-15	2,98
samostatně	93	3,12E-06	9,54E+16	3,68E+03	3,99E-15	3,02
	99	3,02E-06	9,24E+16	5,96E+03	5,00E-15	2,35

Tab. 9: Přehled naměřených a vypočtených dat včetně reakčních rychlostí R_{rpa}⁶.

⁶ Vzorek aktivační fólie *Au* (1 %) č. 29 a *Mn* (4 %) č. 23 nebyl změřen v důsledku technické závady.

Výpočet reakčních rychlostí R_{rpa} na základě vyhodnocení ozářených aktivačních fólií umožňuje porovnat jejich hodnoty vně a uvnitř schránek, kde modré sloupce značí kadmium (Cd) a zelené karbid bóru (KB) a tmavá barva sloupce představuje umístění AF vně schránek, zatímco světlá uvnitř (viz. Obr. 36, Obr. 37).



Obr. 36: Reakční rychlosti pro 1 % In aktivační fólie.



Obr. 37: Reakční rychlosti pro 1 % Au aktivační fólie⁷.

⁷ Vzorek aktivační fólie 1 % Au č. 29 byl vyřazen z vyhodnocení.



Obr. 38: Reakční rychlosti pro 4 % Mn aktivační fólie⁸.

Dále pak jsou výsledky pro srovnání reakčních rychlostí vypočteny takto:

Тур	Vzorek č.	R _{r vne} / R _{r uvnitr} []	Materiál
	12 / 56	3,570	64
Au (1%)	50 / 15.	3,723	Cu
	8 / 97	2,965	KB
In (1%)	2 / 16	0,857	04
	4 / 14	0,798	Cu
	3 / 15	0,757	KB
	1 / 17	0,724	ND
	26 / 21	9,510	Cd
Mn (4%)	27 / 28	2,675	KD
	92 / 56	3.177	_ ∧D

Tab. 10: Poměry reakčních rychlostí R_r vně/uvnitř ochranných schránek – 2. měření.

Ze srovnání poměrů reakčních rychlostí R_r vně a uvnitř vyplývá, že v případě druhého měření je vhodnější volba pro materiál ochranných schránek kadmium a nikoliv karbid bóru. Pro 1 % *In* aktivační fólie však jsou výsledky poměrů reakčních rychlostí opačné nežli očekávání, tj. reakční rychlosti uvnitř schránek jsou větší než vně. Opačný poměr u indiových fólií je naprosto překvapivý a těžko zdůvodnitelný. Nicméně ani po rozsáhlé kontrole dat se nepovedlo najít chybu, která tento výsledek zapříčinila. Jako jediné vysvětlení tak zůstává omyl v záznamech, kdy fólie uvnitř pouzder byly prohozeny za fólie umístěné vně. Teoreticky by k podobnému výsledku mohlo dojít i v případě vložení otočeného termalizačního bloku, kdy by vnější fólie byly stíněny pouzdry. Ale v tom případě by opačně vycházely i poměry u ostatních aktivačních fólií.

⁸ Vzorek aktivační fólie 4 % *Mn* č. 23 byl vyřazen z vyhodnocení.

Závěr

Obsahem všeobecné části bakalářské práce bylo shrnutí principů a užití metody bórové neutronové záchytové terapie (BNZT) a přehled dalších možných metod léčení tumoru mozku, resp. typu Glioblastoma multiforme.

Cílem experimentální části bakalářské práce bylo srovnání dvou typů stínících materiálů (karbidu bóru a kadmia) speciálních ochranných schránek a stanovení vhodnějšího z nich pro experimentální ozařování potkaních mláďat pro účely metody BNZT.

Podmínky experimentu byly velmi podobné průběhu ozařování in vivo tak, jak bylo realizováno s potkaními mláďaty, tj. detektory byly umístěny v stejných pozicích, jako byla umístěna zvířata v ochranných schránkách a v termalizačním bloku. Provedena byla dvě měření s téměř dvouměsíčním odstupem. Experimenty byly vyhodnocovány na základě ozáření a následném vyhodnocení aktivačních fólií (1 % *Au* - první měření; 1 % *Au*, 1 % *In*, 4 % *Mn* - druhé měření) a termoluminiscenčních detektorů (TLD - první měření) umístěných v pozicích vně/uvnitř ochranných schránek a vložených do termalizačního bloku.

Pokud je možné vhodnou volbou materiálu snížit neutronový tok uvnitř ochranných schránek a současně eliminovat sekundární produkci gama záření tak, jako vyplývá z výsledků pro karbid bóru, pak je tento materiál vhodnější volbou pro praktické aplikace v příštích ozařovacích cyklech. Toto zhodnocení potvrzují experimentální výsledky prvního měření a jejich analýza obsažená v této práci.

Pro ozařování aktivačních fólií v pozicích shodných, jako v případě měření se speciální konfigurací aktivní zóny pro metodu BNZT, se zdá, že o něco lepší stínící schopnost mají kadmiová pouzdra. Nicméně tyto výsledky nejsou jednoznačné (lze je odvodit jen z manganových aktivačních fólií) a hlavně – nijak nezohledňují dávkový příkon od gama záření.

K dispozici v případě prvního experimentu byla pro tento účel konfigurovaná aktivní zóna zajišťující lepší podmínky neutronové fluence u ústí svazku. V případě druhého experimentu již byla aktivní zóna přizpůsobena jiným účelům. Hlavním rozdílem mezi oběma částmi experimentu je tedy právě uspořádání aktivní zóny jaderného reaktoru. Aby bylo možné konstatovat jasné závěry, bylo by třeba učinit další měření.

Reference

[1] BURIAN, J. et al *Neutronová záchytová terapie: Zahájení klinických zkoušek*. Praha: Fyzikální ústav, Akademie věd České republiky, 2001, č. 5. ISSN 0009-0700.

[2] NIGG, D. W. Some recent trends and progress in the physics and biophysics of neutron capture therapy. Great Britain: Elsevier Science Ltd, 1999, č. 1.

[3] NAKAGAWA, Y., KOBAYASHI, T. a FUKUDA, H. *Advances in Neutron Capture Therapy 2006*. Kagawa Japan: International Society for Neutron Capture Therapy, 2006. ISBN 4-9903242-0-X.

[4] MOSS, R. L. et al *Procedural and practical applications of radiation measurements for BNCT at the HFR Petten*. In: Bologna Italy: 5th Topical Meeting on Industrial Radiation and Radioisotope Measurement, 2004, 633–636.

[5] SAUERWEIN, W. A. G., a MOSS, R. L. *Requirements for Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) at a Nuclear Research Reactor*. Petten The Netherlands: ESE Unit, Institute for Energy, JRC Petten, 2009. ISBN 978-92-79-12431-0.

[6] BYRNE, J. An Overview Of Neutron Decay. In: Heidelberg Germany: Universität Heidelberg, 2002. Dostupné z: http://arxiv.org/pdf/hep-ph/0312124.pdf

[7] Java-based Nuclear Data Information System: *Cross section of ¹⁰B*. In: [online]. [cit. 2013-09-25]. Dostupné z: http://www.oecd-nea.org/janis/

[8] JANOUT, Z., KUBAŠTA J. a POSPÍŠIL S. *Úlohy z jaderné a subjaderné fyziky*. Praha: Vydavatelství ČVUT, 1997. ISBN 80-01-01576-9.

[9] HONOVÁ, H. *Nádory mozku* [prezentace PPT pro 1. LF UK]. Praha: Onkologická klinika VFN a 1. LF UK, 2013.

[10] LIMA, F. R. S. et al *Glioblastoma: Therapeutic challenges, what lies ahead.* Rio de Janeiro Brazil: Elsevier B.V., 2012. DOI: 10.1016/j.bbcan.2012.05.004.

[11] MARTINEZ, R. a ESTELLER, M. *The DNA methylome of glioblastoma multiforme*. Spain: Elsevier, 2010. DOI: 10.1016/j.nbd.2009.12.030.

[12] KELES, G. E., ANDERSON, B. a BERGER, M. S.. *The Effect of Extent of Resection on Time to Tumor Progression and Survival in Patients With Glioblastoma Multiforme of the Cerebral Hemisphere*. In: New York USA: Elsevier, 1999. PII S0090-3019(99)00103-2

[13] YUILE, P. et al Survival of glioblastoma patients related to presenting symptoms, brain site and treatment variables. Elsevier, Journal of Clinical Neuroscience, 2006, č. 13. DOI: 10.1016/j.jocn.2005.10.011.

[14] LIŠČÁK, R. et al Leksellův gama nůž v Nemocnici na Homolce - tříleté zkušenosti. Praktický lékař, 76, 1996, č. 9., 427-434 [15] LIŠČÁK, R., VLADYKA, V. a ŠUBRT, O. Léčba Leksellovým gama nožem u pacientů mladších 18 let - 3leté zkušenosti v Nemocnici Na Homolce. Čs. Pediat., 51, 1996, č. 5, 259-262.

[16] VLADYKA, V., ŠUBRT, O. a LIŠČÁK, R. *Radiochirurgie s užitím gama nože*. Rozhledy v radiochirugii, 73, 1994, č. 7, 348-355.

[17] TLACHÁČOVÁ, D., LIŠČÁK, R. a NOVOTNÝ, J. Vnímání bolesti během fixace stereotaktického rámu na hlavu pacientů léčených Leksellovým gama nožem. Bolest, 2002, č. 2, 109-113.

[18] LIŠČÁK, R. *Radiochirugie pomocí Leksellova gama nože*. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie, 57/90, 1994, č. 3, 91-94.

[19] LIŠČÁK, R. Radiochirurgie gama nožem. Grada, 2009, 32-40. ISBN 978-80-247-2350-1.

[20] Proton Therapy Center Czech s.r.o. [online]. [cit. 2013-08-22]. Dostupné z: http://www.ptc.cz/protonove-centrum/technologie-a-diagnostika/cyklotron/

[21] PERGL, V. Léčba neničí okolní tkáně, jen samotný nádor. Praha: Právo, 9.2.2013, 11.

[22] PERGL, V. Praha má nejmodernější proton centrum. Praha: Právo, 9.2.2013, 11.

[23] Kolektiv autorů. *Výzkumný reaktor LVR-15*. [online]. [cit. 2013-05-15]. Dostupné z: http://www.cvrez.cz/vyzkumna-infrastruktura/vyzkumny-reaktor-lvr-15/

[24] KLUPÁK, V. *Využití neutronových svazků na reaktoru LVR-15* [prezentace PDF pro CVŘ]. Centrum výzkumu Řež s.r.o., 8.3.2012.

[25] DBALÝ, V. et al *Současný stav Neutronové záchytové terapie v České republice (2. část).* Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie, 66/99, 2003, č. 1, 60-63.

[26] REJCHRT, J. a HONOVÁ, H. *Plánování léčby pro metodu NZT*. Ústav jaderného výzkumu Řež, a.s., Divize reaktorových služeb, 2003, Zpráva ÚJV 11990-V.

[27] TAKIUE, M. Thermal neutron reaction cross section measurements for fourteen nuclides with a liquid scintillation spectrometer. Nuclear Instruments and Methods, 148, 1978, č. 1, 157-161. DOI: 10.1016/0029-554X(78)90347-6.

[28] BOLOZDYNYA, A. et al *Detection of thermal neutrons in cylindrical ionization chamber filled with high-pressure Xe+3He gas mixture*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 522, 2004, č. 3, 595-597.

[29] MAREK, M. a VIERERBL, L. Bonner sphere spectrometer for characterization of BNCT beam. Applied Radiation and Isotopes, 69, 2011, č. 12, 1918-1920.

[30] FREITINGER SKALICKÁ, Z. et al *Radiobiologie*. [online]. [cit. 2013-02-07]. Dostupné z: http://fbmi.sirdik.org/1-kapitola/14/144.html

[31] KOLEKTIV AUTORŮ. *Spektrometrie neutronů v dozimetrii a radiační ochraně*. Praha: OPPA Fermi 2010 - Inovace studia jaderné energetiky prohloubením spolupráce pracovišť vysokých škol, 2011, KA01-5N.

[32] VIERERBL, L. et al Comparison of neutron spectrum measurement methods used for the epithermal beam of the LVR-15 research reactor. Applied Radiation and Isotopes, 70, 2012, č. 7, 1313-1316.

[33] ULLMANN, V. Detekce a spektrometrie ionizujícího záření - Fotografická detekce ionizujícího záření a materiálové detektory - Termoluminiscenční a fotoluminiscenční (OSL) dozimetry.

[online]. [cit. 2013-07-24]. Dostupné z: http://astronuklfyzika.cz/DetekceSpektrometrie.htm

[34] BURIAN, J. et al *Biological effects of the LVR-15 epithermal neutron beam*. ICNCT15, 2012. Project MPO FRTI1/397.

[35] BURIAN, J. et al LVR-15 Reactor Epithermal Neutron Beam parameters – results of measurements. Florencie, Itálie: 13th Intern.Congress on Neutron Capture Therapy "A new option against cancer", 2008, 621-624. ISBN 88-8286167-8.

[36] FIRESTONE, R. B. a EKSTRÖM, L. P. *WWW Table of Radioactive Isotopes*. [online]. [cit. 2013-05-04]. Dostupné z: http://ie.lbl.gov/toi/nuclide.asp?iZA=790198

[37] SLÁMA, O. Gama spektroskopie. Ústav jaderné fyziky AV ČR, Řež u Prahy, 2009/2010, 4.

[38] NEA - NUCLEAR ENERGY AGENCY. *Java-based Nuclear Data Information System*. [online]. [cit. 2013-07-11]. Dostupné z: http://www.oecd-nea.org/janis/

[39] VOKURKA, M. a HUGO, J. Velký lékařský slovník. Maxdorf, 2010. ISBN 978-80-7345-202-5.

Terminologický slovník [39]

Pojem	Význam
Afázie	Porucha tvorby a porozumění řeči, tj. porucha jedné z korových symbolických naučených funkcí. Je způsobena poruchou dominantní hemisféry (u více než 4/5 lidí levé) a příslušných korových řečových center.
Anaplasie	Označení nádorů, které mají výrazně dediferencovanou strukturu, mohou připomínat až embryonální tkáně a z biologického hlediska jsou obvykle zhoubnější.
Angiogeneze	Vznik, novotvorba cév. Důležitý proces během vývoje, při zánětu, ale i při růstu nádoru.
Angiografie	Rentgenologické vyšetření cév pomocí vstřikované kontrastní látky.
Antiangiogenní	Působící proti vzniku cév (angiogenezi), často ve smyslu léčebné inhibice a tlumení angiogenních faktorů.
Arteriovenózní	Tepenno-žilní.
Astrocytom	Druh nádoru CNS vycházející z podpůrné nervové tkáně neuroglie. Bývá v různých částech mozku a dle toho působí obtíže bolesti hlavy, epileptické záchvaty aj. Existuje v nezhoubné i zhoubné variantě.
Bazální ganglia	Jádra šedé hmoty v mozku obklopené bílou hmotou.
Boost	Ochranný lem.
Cytoredukce	Snížení buněčné hmoty nádoru.
Elokvence	Výmluvnost, výřečnost.
Endotracheální	Týkající se vnitřku průdušnice, trachey.
Enhancement	Zvýraznění, rozšíření, zesílení.
Etiologie	Nauka o příčinách vzniku nemoci.
Fokální	Ložiskový, parciální, lokální.
Frakcionace	Rozdělení např. ozařovacího času na více kratších period.
Gamaglobuliny	Frakce bílkovin krve po jejich rozdělení elektroforézou.
Gliom	Nádor CNS vycházející z podpůrné nervové tkáně neuroglie, glie. Gliomy rostou v různých částech mozku. Existují ve zhoubné i nezhoubné variantě.
Hemiparéza	Částečné ochrnutí pravé nebo levé poloviny těla.
Imunoglobuliny	Protilátky, které jsou vytvářeny plasmatickými buňkami vznikajícími z B lymfocytů po setkání s cizorodým materiálem, s nímž je následně příslušný imunoglobulin schopen reagovat.
Interkurentní	Přidružená nová nemoc k chorobě stávající.
Intrakraniální hypertenze	Soubor příznaků rozvíjejících se při zvýšeném obsahu v lebeční dutině z jakýchkoli příčin absolutní nebo relativní zvýšení množství likvoru, expanzivní procesy CNS aj.
Intrakraniální tkáň	Nitrolební tkáň.
Intubace	Zavedení endotracheální rourky trubičky do průdušnice, které umožňuje mechanickou ventilaci, odsávání sekretů a zabraňuje aspiraci.
Izodóza	Místo se stejnou aplikovanou radiační dávkou.
Kalva	Klenba lebeční.
Karnofského index	Hodnocení pro stav pacienta. Má hodnoty od 100 do 0, kde 100 je kvalitní zdraví a 0 je smrt. Přestože škála je popsána v intervalech po 10, může lékař podle potřeby měnit skóre i v rozmezí těchto hodnot.

Kortex	Kůra určitého orgánu
Kortikoidy	Látky podobné hormonům kůry nadledvin – glukokortikoidům, někdy též tyto hormony. Léčebně se využívá zejm. jejich protizánětlivého, protialergického a imunosupresivního účinku.
Lamina externa	Vnější lem lebečních kostí.
Léze	Poškození postižení, porucha orgánu či tkáně, které má za následek narušenou funkci v důsledku chorobného procesu nebo úrazu.
Malignita	Dosl. zhoubnost např. stupeň m. nádoru, častěji se tak označuje zhoubné onemocnění ve smyslu nádoru maligní.
Mikrovaskulární	Týkající se drobných cév.
Nekróza	Intravitální odumření buňky, tkáně či části orgánu.
Osifikace	Kostnatění, přeměna chrupavky či vaziva na kost.
Patogeneze	Souhrn procesů, které jsou odpovědí organismu na poškození a které vedou ke vzniku nemoci a jejích projevů. Na rozdíl od etiologie nevypovídá o vlastní příčině onemocnění.
Patologie	V nejširším významu nauka o nemocech, studuje jejich příčiny a další děje, které způsobují jejich rozvoj. V užším smyslu patologická anatomie, obor medicíny, který zkoumá morfologické tvarové projevy nemoci na organismu jako celku i na jednotlivých orgánech.
Patopsychologie	Nauka o chorobných stavech.
Pleiomorfní	Vícetvarý.
Poliferace	Hojné množení, bujení.
Premedikace	Podávání léků před určitým lékařským výkonem. Má za cíl na něj pacienta připravit a zabránit event. komplikacím a vedlejším účinkům.
Progenitorová buňka	Mutipotentní buňka (schopná diferenciace do mnoha typů buněk).
Proliferace	Bujení, novotvoření, růst. Podstatou p. je zvyšování počtu buněk tzn. dělením, mitózou v tkáni či orgánu.
Radiosensibilita	Citlivost tkání na ozáření ionizujícím zářením.
Resekce	Chirurgické odstranění části orgánu.
Reziduum	Zbytek
Subkortikální	Uložený pod kůrou velkého mozku.
Subtotální	Neúplný, takřka úplný.
Tonicko-klonické křeče	Kombinace tonických (celková ztuhlost) a klonických křečí (opakované svalové záškuby).
Unilaterární	Jednostranný.
Unilobární	O jednom laloku, jednolalokový.

Seznam tabulek

Tab. 1: Rozlišení tumorů dle jednotlivých stupňů malignity	10
Tab. 2: Klasifikace neutronů v závislosti na energii.	
Tab. 3: Hodnoty pro účinné průřezy ¹⁹⁷ Au, ¹⁹⁸ Au a toky aktivujících částic	42
Tab. 4: Reakční rychlosti pro reakci ¹⁹⁷ Au(n, γ) ¹⁹⁸ Au	
Tab. 5: Zeslabení epitermálního svazku – karbid bóru	
Tab. 6: Zeslabení epitermálního svazku – kadmium.	
Tab. 7: Výsledné dávky z TLD	50
Tab. 8: Zeslabení gama záření v materiálech schránek (karbid bóru a Cd)	53
Tab. 9: Přehled naměřených a vypočtených dat včetně reakčních rychlostí R _{rpa}	57
Tab. 10: Poměry reakčních rychlostí R, vně/uvnitř ochranných schránek – 2. měření	59

Seznam obrázků

$O_{1} = \frac{1}{2} \int \frac{1}{2} $	0
Obr. 1: Ucinny prurez pro reakci (n, a) na ¹⁵ B.	9
Obr. 2: Karlogram aktivni zony jaderneno reaktoru LVR-15, konjigurace K152 NZ1, kvelen 2015	18
Obr. 5: Prichy rez jadernym reaktorem LV K-15	19
Obr. 4: Puvoani ozarovaci pozice miaa at	24
Obr. 5: Miad ata potkanu viozena $(1, 2, 3, 3, 4, 5, 5, 5, 5, 5, 5, 5, 5, 5, 5, 5, 5, 5,$	24
Obr. 6: Zavisiost aktivity ve vzorku na aobe ozarovani, jejim konci a aobe mereni	29
Obr. /: Zkusebni vzorek borove schranky	32
Obr. 8: Karbidove schranky pouzite pri mereni.	32
Obr. 9: Umisteni aktivačnich folii vne ochrannych pouzder	33
Obr. 10: Pozice TLD – karbid bóru (vně).	34
Obr. 11: Pozice TLD – karbid bóru (uvnitř).	34
Obr. 12: Pozice TLD – kadmium (vně).	34
Obr. 13: Pozice TLD – kadmium (uvnitř).	34
<i>Obr. 14: Pozice AF – karbid bóru (vně).</i>	35
<i>Obr. 15: Pozice AF – karbid bóru (uvnitř).</i>	35
Obr. 16: Pozice AF – kadmium (vně)	35
Obr. 17: Pozice AF – kadmium (uvnitř)	35
Obr. 18: Průběh výkonu jaderného reaktoru při ozařování AF s kadmiovými ochrannými schránkami	44
Obr. 19: Reakční rychlosti pro Cd schránky	46
Obr. 20: Reakční rychlosti pro schránky z karbidu bóru	46
Obr. 21: Reakční rychlosti na zlatě vně kadmiových a karbidových schránek	47
Obr. 22: Reakční rychlosti na zlatě uvnitř kadmiových a karbidových schránek	47
Obr. 23: Set TLD v Cd schránkách	49
Obr. 24: Schránky z karbidu bóru	49
Obr. 25: Dávky v TLD – kadmium.	51
Obr. 26: Dávky v TLD – karbid bóru	51
Obr. 27: Dávky v TLD – srovnání 1	52
Obr. 28: Dávky v TLD – srovnání 2	52
Obr. 29: TLD v pozicích vně schránek	53
Obr. 30: TLD použitý při experimentu.	53
Obr. 31: Pozice $AF - 1$. sada	55
Obr. 32: Pozice AF – rozmístění dle druhů AF - 2. sada.	55
<i>Obr.</i> 33: <i>Pozice AF</i> (vně) – 2. <i>sada</i>	55
Obr. 34: Pozice AF (uvnitř) – 2. sada.	55
Obr. 35: Průběh výkonu jaderného reaktoru při ozařování AF při druhém experimentu BNZT	56
Obr. 36: Reakční rvchlosti pro 1 % In aktivační fólie.	58
<i>Obr. 37: Reakční rvchlosti pro 1 % Au aktivační fólie.</i>	58
<i>Obr. 38: Reakční rvchlosti pro 4 % Mn aktivační fólie.</i>	59
f = f = f = f = f = f = f = f = f = f =	