Εξώφυλλο Πτυχιακής Εργασίας

ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΦΥΣΙΚΗΣ

Πτυχιακή Εργασία

Θεραπεία μέσω σύλληψης νετρονίων βορίου για την αντιμετώπιση όγκων

Boron Neutron Capture Therapy for Tumors

Στογιαννίδου Αγγελική 7162

Επιβλέπων: Φαντίδης Ιάκωβος, Αναπλ. Καθηγητής

Καβάλα, Απρίλιος 2025

Εσωτερικό εξώφυλλο Πτυχιακής Εργασίας

ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΦΥΣΙΚΗΣ

Πτυχιακή Εργασία

Θεραπεία μέσω σύλληψης νετρονίων βορίου για την αντιμετώπιση όγκων

Boron Neutron Capture Therapy for Tumors

Στογιαννίδου Αγγελική 7162

Επιβλέπων: Φαντίδης Ιάκωβος, Αναπλ. Καθηγητής

Εγκρίθηκε από την τριμελή επιτροπή

Επιβλέπων καθηγητής: Δρ. Ιάκωβος Γ. Φαντίδης, Αν. Καθηγητής, Τμήμα Φυσικής, Δημοκριτείο Πανεπιστήμιο Θράκης

2ο Μέλος:Καρακουλίδης Κωνσταντίνος, , Αν. Καθηγητής, Τμήμα Φυσικής, Δ.Π.Θ.

3ο Μέλος: Παναγίωτης Κόγιας, Επίκουρος Καθηγητής Τμήματος Φυσικής ΔΠΘ

Καβάλα, Απρίλιος 2025

Έγκριση Πτυχιακής Εργασίας - Νομοθεσία

Η έγκριση της Πτυχιακής Εργασίας από το Τμήμα Φυσικής της Σχολής Θετικών Επιστημών του Δ.Π.Θ. δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 άρ. 202 παρ. 2).

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου, Ιάκωβο Φαντίδη, για την καθοδήγηση που μου προσέφερε και το χρόνο που διέθεσε δίνοντάς μου χρήσιμες συμβουλές και οδηγίες για την ολοκλήρωση της πτυχιακής μου εργασίας. Παράλληλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές του Τμήματος Φυσικής, για τη συμβολή τους στην ολοκλήρωση των σπουδών μου και την μεταλαμπάδευση των γνώσεων τους στα χρόνια της φοίτησής μου στο Τμήμα.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στους γονείς μου για την οικονομική τους υποστήριξη, καθώς και τους συγγενείς και τους φίλους για την ηθική υποστήριξη σε όλο το διάστημα των σπουδών μου.

Πνευματικά δικαιώματα – δήλωση μη λογοκλοπής – δήλωση ανάληψης προσωπικής ευθύνης

Με πλήρη επίγνωση των συνεπειών του νόμου περί πνευματικών δικαιωμάτων, δηλώνω ενυπογράφως ότι είμαι αποκλειστικός/ή συγγραφέας της παρούσας Πτυχιακής Εργασίας, για την ολοκλήρωση της οποίας κάθε βοήθεια είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται λεπτομερώς σε αυτήν την Πτυχιακή Εργασία. Έχω αναφέρει πλήρως και με σαφείς αναφορές, όλες τις πηγές χρήσης δεδομένων, απόψεων, θέσεων και προτάσεων, ιδεών και λεκτικών αναφορών, είτε κατά κυριολεξία, είτε βάσει επιστημονικής παράφρασης. Αναλαμβάνω την προσωπική και ατομική ευθύνη ότι σε περίπτωση αποτυχίας στην υλοποίηση των ανωτέρω δηλωθέντων στοιχείων, είμαι υπόλογος έναντι λογοκλοπής, γεγονός που σημαίνει αποτυχία στην Πτυχιακή Εργασία μου και κατά συνέπεια ακύρωση αυτής. Δηλώνω, συνεπώς, ότι αυτή η Πτυχιακή Εργασία προετοιμάστηκε και ολοκληρώθηκε από εμένα προσωπικά και αποκλειστικά και ότι, αναλαμβάνω πλήρως όλες τις συνέπειες του νόμου στην περίπτωση κατά την οποία αποδειχθεί, διαχρονικά, ότι η εργασία αυτή ή τμήμα της δεν μου ανήκει διότι είναι προϊόν λογοκλοπής άλλης πνευματικής ιδιοκτησίας.

Όνομα και Επώνυμο Συγγραφέα (Με κεφαλαία)

Υπογραφή (μονογραφή)

Ημερομηνία (Ημέρα – Μήνας – Έτος)

Πρόλογος

Η παρούσα πτυχιακή εργασία αποτελεί έργο ολοκλήρωσης των σπουδών μου στο τμήμα φυσικής του Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου της Θράκης, στην Καβάλα. Πιο συγκεκριμένα, αποτελεί βιβλιογραφική και πειραματική εργασία, που περιγράφει την θεραπεία του καρκίνου με τη χρήση βορίου κατά την ακτινοβόληση ενός όγκου, ενώ παράλληλα παρουσιάζεται και η πειραματική προσέγγιση μέσω μιας προσομοίωσης, όπου ακτινοβολείτε ένας όγκος στον εγκέφαλο.

Το πρώτο μέρος της εργασίας αποτελείτε από την εισαγωγή, κατά την οποία γίνεται μια γενική ανάλυση της θεραπείας, ενώ στο πρώτο κεφάλαιο αναλύεται η χρησιμότητα του βορίου για την αντιμετώπιση των όγκων, καθώς και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά αυτού του χημικού στοιχείου. Έπειτα, στο δεύτερο κεφάλαιο αναλύονται τα είδη και οι διάφορες μορφές ακτινοβολίας που υπάρχουν, ενώ παράλληλα στο επόμενο κεφάλαιο παρουσιάζεται η χημική αντίδραση του βορίου κατά την ακτινοβόληση ενός όγκου. Στο τέταρτο και το πέμπτο κεφάλαιο της εργασίας παρουσιάζεται μια ολοκληρωμένη εικόνα της αντιμετώπισης των όγκων, καθώς γίνεται η ανάλυση της θεραπείας με τη χρήση βορίου από φυσικής άποψης, ενώ στη συνέχεια παρουσιάζεται η ανάγκη απεικόνισης του βορίου και η φασματοσκοπική ανάλυση για την απεικόνιση των ακτινών γ.

Τέλος, ακολουθεί η πειραματική προσέγγιση της εργασίας, κατά την οποία δημιουργήθηκε ένας κώδικας MCNP όπου για την οπτικοποίηση του χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα Vised. Έτσι, μέσα από τη προσομοίωση της ακτινοβόλησης ενός όγκου εγκέφαλου συλλέχθηκαν δεδομένα για τη δέσμη της ροής νετρονίων που προκύπτει αλλά και της ροής που φτάνει στον όγκο.

Κατάλογος συντμήσεων

BNCT	Boron Neutron Capture Therapy
BPA	Bisphenol A
BPH	Bisphenol H
PET	positron emission tomography
DNA	Deoxyribonucleic Acid
BNL	Brookhaven National Laboratory
MRI	Magnetic Resonance Imaging
LET	light-emitting diode
RBE	Relative biological effectiveness
PGRA	Postgraduate Research Award
HFR	Hedge Fund Research
RGRS	Relative growth rate

Πίνακα Περιεχομένων

Εισαγωγή 1

Κεφάλαιο 1ο **2**

Βόριο 2

1.1 Στάδια Θεραπείας 2

1.2 Ισότοπο Βορίου-10 3

1.3 Ιδανικές ιδιότητες των ενώσεων του Βορίου 6

Κεφάλαιο 2ο 9

Ακτινοβολίες 9

2.1 Ακτινοβολία με επιθερμικά νετρόνια 9

2.*1.1 Ακτινοβολία και ύλη* 9

2.1.2 Μορφές ακτινοβολιών 10

2.2 Σωματιδιακή ακτονοβολία 13

Κεφάλαιο 3ο 16

Χημική αντίδραση βορίου 16

3.1 Η αντίδραση 10B{n, α} 16

3.2 Απαριθμητές με χρήση του ^{10}B 17

3.3 Ιστορική αναδρομή 18

Κεφάλαιο 4ο 20

Φυσική και Ραδιοβιολογία 20

4.1 Θεραπεία σύλληψης νετρονίου βορίου – Φυσική 20

4.2 Ραδιοβιολογία 22

Κεφάλαιο 5ο 25

Επιταχυντής 25

5.1 BNCT και η ανάγκη για ανάλυση και απεικόνιση βορίου 25

5.2 BNCT και επιταχυντής 30
Κεφάλαιο 6ο 32
Ερευνητική προσέγγιση 32
Κεφάλαιο 7ο 32
Συμπεράσματα 38
Παράρτημα Α΄ - Αρχείο εξόδου 41

Λίστα εικόνων

Εικόνα 1.1 Απεικόνιση όγκου

Εικόνα 1.2 Περιοδικός πίνακας των στοιχείων

Εικόνα 1.3 Διάσπαση ενός πυρήνα βορίου, έπειτα από την ακτινοβόληση του με επιθερμικά νετρόνια

Εικόνα 4.1 Σχηματική απεικόνιση ακτινοβόλησης πυρήνα βορίου

Εικόνα 4.2 Ακτινοβόληση όγκου με τη χρήση βορίου

Εικόνα 4.3 Τριδιαάστατη απεικόνιση ακτινοβόλησης πυρήνα βορίου με επιθερμικα νετρόνια

Εικόνα 5.1 Μόριο φαρμάκου ^{10}B που χρησιμοποιείται στη θεραπεία δέσμευσης νετρονίων βορίου (BNCT). Τα άτομα αναπαρίστανται ως σφαίρες με συμβατική χρωματική κωδικοποίηση.

Εικόνα 5.3 Απεικόνιση μορίων

Εικόνα 5.4 Σύστημα BNCT που βασίζεται σε επιταχυντή υπό κατασκευή, που δείχνει ηλεκτροστατικό επιταχυντή πρωτονίων

(στα αριστερά) και γραμμή μεταφοράς δέσμης προς τον στόχο παραγωγής νετρονίων (στα δεξιά).

Εικόνα 6.1 Γεωμετρική διαμόρφωση της προτεινόμενης εγκατάστασης BNCT

Λίστα Σχημάτων

Σχήμα 3.1 Σχηματική κατανομή αποτιθεμένης ενέργειας

Σχήμα 5.2α Σχήμα στάθμης για την αντίδραση ^{10}B(n,α)^{7}Li.

Σχήμα 5.2β Φάσμα ενέργειας φωτονίων από δείγμα που περιέχει 5 ppm ^{10}B.

Σχήμα 6.1 Φασματική κατανομή ενέργειας

Λίστα Πινάκων

Πίνακας 6.1	Υπολογισμοί της ροής για το Fluent
Πίνακας 6.2	Υπολογισμοί της ροής με χρήση επιβραδυντή D2O
Πίνακας 6.3	Ροή νετρονίων με τη χρήση φίλτρου Ni-60
Πίνακας 6.4	Ροή νετρονίων με τη χρήση επιβραδυντή D_2O και φίλτρο Cd
Πίνακας 6.5	Ροή νετρονίων στο κεφάλι

Περίληψη

Η εργασία έχει θέμα τη θεραπεία του καρκίνου μέσω της σύλληψης νετρονίων βορίου (BNCT). Σκοπός αυτής της εργασίας, είναι να αναλυθεί η διαδικασία, σύμφωνα με την οποία επιτυγχάνεται η αντιμετώπιση των όγκων και τα πλεονεκτήματα που επιφέρει στην εξέλιξη του τομέα της ιατρικής πυρηνικής φυσικής. Ειδικότερα, αναλύεται η σημασία της χρήσης του βορίου αλλά και ο ρόλος του στην ακτινοβόληση που αποσκοπεί στην καταπολέμηση των όγκων. Η παρούσα πτυχιακή εργασία χωρίζεται σε δύο μέρη.

Στο πρώτο μέρος, το οποίο αποτελεί το γενικό μέρος της πτυχιακής παρουσιάζεται το θεωρητικό τμήμα της εργασίας. Αναλύονται ιδιαίτερα, οι έννοιες και τα φαινόμενα που προκύπτουν από φυσικής άποψης, όπως είναι η ακτινοβόληση κλπ.

Στο δεύτερο μέρος παρουσιάζεται η ερευνητική προσέγγιση της θεραπείας, η οποία αποτελείται από τη προσομοίωση με τη χρήση του προγράμματος MCNP4A, όπου μελετήθηκε και η διάταξη για την ακτινοβόληση των όγκων με τη χρήση της μεθόδου BNCT (Boron neutron capture therapy).

Η έρευνα βοήθησε στο να καταλήξουμε σε ορισμένα συμπεράσματα για τη λειτουργία του βορίου και τη χρησιμότητα του στην ακτινοβόληση των όγκων. Καταληκτικά, επισημαίνονται κάποιες προτάσεις για την αποδοτικότερη χρησιμότητα της θεραπείας.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΓΚΩΝ, ΝΕΤΡΟΝΙΩΝ ΒΟΡΙΟΥ, ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΗΣΗ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΦΥΣΙΚΗ.

Περίληψη στα αγγλικά

The paper deals with the Boron Neutron Capture Therapy for Tumors (BNCT)

The purpose of this work is to analyze the process, which the treatment of tumors is achieved and the advantages it brings to the development of the field of medical nuclear physics. In particular, the importance of the use of boron is analyzed, as well as its role in radiation aimed at fighting tumors. This work is divided into two parts.

In the first part, which is the general part of this work, about the theoretical part of this work. From a physical point of view, we get information such as radiation, etc.

The second part presents the research approach to treatment, which consists of simulation using the program MCNP4A, where the arrangement for irradiating tumors using the BNCT (Boron neutron capture therapy) method was also studied.

The research helped to reach some conclusions about the function of boron and the usefulness in the irradiation of tumors. Finally, some suggestions are highlighted for the most efficient use of the treatment.

KEY WORDS: TUMOR TREATMENT, BORON NEUTRONS, RADIATION, MEDICAL NUCLEAR PHYSICS

Εισαγωγή

Το BNCT είναι μια θεραπεία κατά του καρκίνου, όπου αποτελεί ένα συνδυασμό της σύγχρονης πυρηνικής φυσικής με τη σύγχρονη φαρμακευτική κυτταρική βιολογία.
Πιο συγκεκριμένα, είναι ένα είδος ακτινοθεραπείας για τον καρκίνο, που έχει την ικανότητα να απελευθερώνει τον υγιή ιστό των κυττάρων από τα καρκινικά κύτταρα που καλύπτεται, τα οποία και νεκρώνονται μετά την εφαρμογή της.

Η χρήση της θεωρείται απαραίτητη σε περιπτώσεις όγκων που βρίσκονται σε δυσμενή θέση είτε σε όγκους ανθεκτικούς στις παραδοσιακές θεραπείες.
Η θεραπεία αποτελείται από δύο βήματα:

- Ένα φαρμακευτικό προϊόν
- Την ακτινοβολία του ασθενούς με επιθερμικά/θερμικά νετρόνια συγκεκριμένης ενέργειας.

Από φυσικής άποψη, εστιάζουμε στο τομέα της ακτινοβολίας και ειδικότερα στην ικανότητα του μη ραδιενεργού σταθερού ισοτόπου ^{10}B να αλληλοεπιδρά με τις δέσμες νετρονίων.
Έτσι, παράγονται δυο σωματίδια υψηλής ενέργειας (ένα σωματίδιο άλφα και ένα ^{7}Li), τα οποία έχουν την ικανότητα να σκοτώνουν τα καρκινικά κύτταρα με ελάχιστη επίδραση στα υγιή κύτταρα.

Κεφάλαιο 1ο

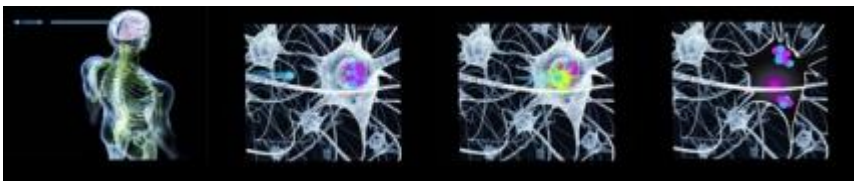
Βόριο

1.1 Στάδια Θεραπείας

Η θεραπεία δέσμευσης νετρονίων βορίου είναι ένα είδος ακτινοθεραπείας για τον καρκίνο, ιδιαίτερα υποσχόμενο σε περίπτωση όγκων που βρίσκονται σε δυσμενή θέση, όγκων ανθεκτικών στις παραδοσιακές θεραπείες ή/και διάσπαρτων κακοήθων νεοπλασματικών παθήσεων. Μεγάλη ελπίδα εναποτίθεται στην ικανότητά του να θεραπεύσει τη νόσο ή τουλάχιστον να βελτιώσει την ποιότητα ζωής του ασθενούς. [1]

Η θεραπεία αποτελείται από δύο βήματα.

- Πρώτον, ένα φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει μόρια που κατά προτίμηση διεισδύουν στα κακοήθη κύτταρα και δεν απορροφώνται από υγιή κύτταρα χορηγείται στον ασθενή. Τα μόρια επισημαίνονται με σταθερό ισότοπο βορίου, επομένως αναφέρονται ως φορείς βορίου.
- Στη συνέχεια, το σώμα του ασθενούς ακτινοβολείται με επιθερμικά νετρόνια κάποιας συγκεκριμένης ενέργειας. Τα θερμικά νετρόνια δεσμεύονται κατά προτίμηση από πυρήνες βορίου (διατομή δέσμευσης είναι πολλές φορές μεγαλύτερη από αυτή του άνθρακα, του υδρογόνου, του οξυγόνου και του αζώτου από τα οποία αποτελούνται κυρίως οι ιστοί). Έχοντας συλλάβει ένα νετρόνιο, ο πυρήνας του βορίου διασπάται σε έναν πυρήνα λιθίου και ένα σωματίδιο άλφα υψηλής ενέργειας. Και τα δύο προϊόντα αντίδρασης διασχίζουν την γειτονική ύλη αποθέτοντας την υψηλή τους ενέργεια στο μονοπάτι τους.[1]



Εικόνα 1.1: *Απεικόνιση όγκου*

1.2 Ισότοπο Βορίου-10

Το Βόριο συμβολίζεται με το γράμμα Β και αποτελεί το 13(III_A) χημικό στοιχείο του περιοδικού πίνακα που ταξινομείται στα μεταλλοειδή με ατομικό αριθμό 5. Στη φύση το βόριο αποτελείται από ένα μείγμα δύο σταθερών ισοτόπων με μαζικούς αριθμούς 10 και 11, όπου το ^{11}B εμφανίζεται με αναλογία ατόμων 80,1% και το ^{10}B με αναλογία ατόμων 19,9%. Παράλληλα, το βόριο έχει άλλα 13 γνωστά ισότοπα σε μικρότερη αναλογία καθώς η αναλογία τους σε σχέση με το κοίτασμα από το οποίο προέρχονται, δυσκολεύει τον προσδιορισμό του ατομικού του βάρους, το οποίο υπολογίζεται με οσο το δυνατόν μεγαλύτερη ακρίβεια σε 10,012939 για το ^{10}B και 11,009305 για το ^{11}B.
Ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό του ^{10}B είναι η ικανότητα του να απορροφά εύκολα νετρόνια χαμηλής ενέργειας. Η σύλληψη ενός νετρονίου από έναν πυρήνα αυτού του ισοτόπου έχει ως αποτέλεσμα την αποβολή ενός σωματιδίου άλφα σημαντικής ενέργειας, λίθιο-9 και γ φωτόνια, όπως φαίνεται και από τη παρακάτω πυρηνική αντίδραση:

$$^{10}B +^{1} n \rightarrow ^{9}Li +^{2} \alpha + \gamma \qquad \textbf{(1)}$$

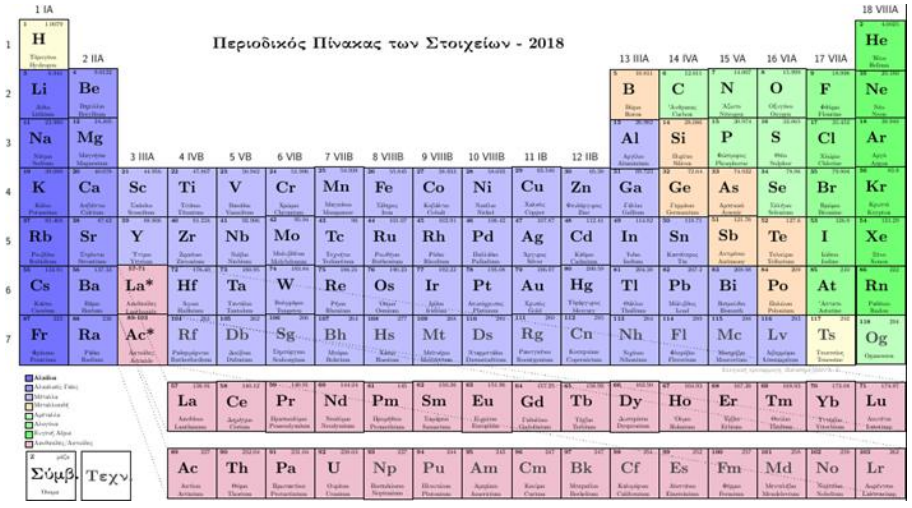
Το ^{10}B εξαιτίας αυτής του της ιδιότητας χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της καλής λειτουργίας των πυρηνικών αντιδραστήρων που λειτουργούν με θερμικά νετρόνια, στα συστήματα επείγουσας σβέσης, αλλά και ως θωράκιση για προστασία από πεδία θερμικών νετρονίων, αλλά και για ιατρικούς θεραπευτικούς σκοπούς. Πιο συγκεκριμένα, εκτός από τους πυρηνικούς αντιδραστήρες και την τεχνολογία θωράκισης έναντι νετρονίων το εμπλουτισμένο βόριο χρησιμοποιείται και για ραδιοθεραπεία με νετρόνια. Η αλληλεπίδραση του βορίου-10 με τα νετρόνια αποτελεί επίσης τη βάση μιας τεχνικής γνωστής ως θεραπεία δέσμευσης νετρονίων βορίου (BNCT) για τη θεραπεία ασθενών που πάσχουν από διάφορες μορφές καρκίνου.
Σε ένα σύντομο χρονικό διάστημα μετά τη χορήγηση ορισμένων ενώσεων βορίου σε έναν ασθενή, που δεν επιδέχεται άλλη μορφή θεραπείας (π.χ. σε εγκεφαλικούς όγκους), πραγματοποιείτε η ακτινοβόληση της περιοχής του όγκου με θερμικά νετρόνια.

Πιο συγκεκριμένα, ο ασθενής εκτίθεται σε μία δέσμη θερμικών νετρονίων κατάλληλης χαμηλής έντασης, τα οποία προκαλούν σχετικά μικρό τραυματισμό στον υγιή ιστό, που αποσκοπούν την απελευθέρωση ενός σωματιδίου άλφα που καταστρέφει τον ιστό του όγκου κάθε φορά που ένας πυρήνας βορίου-10 συλλαμβάνει ένα νετρόνιο. Όπως προέκυψε και στη πυρηνική αντίδραση που παρατέθηκε πιο πάνω (σχ.1), έπειτα από την αλληλεπίδραση των νετρονίων με τους πυρήνες του ^{10}B, παράχθηκε ακτινοβολία α μεγάλης ενέργειας και μικρής ακτινοβολίας, που αποσκοπεί στην καταστροφή του όγκου αφήνοντας όσο το δυνατόν αναλλοίωτο τον υγιή ιστό.

Λόγω της ευρείας χρήσης του ^{10}B σε ρόλο απορροφητή θερμικών νετρονίων στους πυρηνικούς αντιδραστήρες, έχουν δημιουργηθεί διάφορες διεργασίες παραγωγής του, οι οποίες διαχωρίζουν το φυσικό βόριο σε δυο από τα ισότοπα του, δηλαδή σε ^{10}B και ^{11}B. Με αυτό το τρόπο καταλήγουμε σε δυο κατηγορίες, ανάλογα με το προϊόν των διεργασιών που προκύπτει:

- Όταν το προϊόν περιέχει σχεδόν καθαρό ^{10}B ονομάζεται «εμπλουτισμένο» βόριο
- Όταν το υπόλειμμα περιέχει σχεδόν καθαρό ^{11}B και ονομάζεται «απεμπλουτισμένο» βόριο. [25]

Αντίθετα το ισότοπο ^{10}B από το ισότοπο ^{11}B δεν απορροφά νετρόνια και γι' αυτό χρησιμοποιείται από τη βιομηχανία ημιαγωγών σε συστήματα που πρέπει να αντέχουν σε προσβολή από ακτινοβολία νετρονίων.



Εικόνα 1.2: *Περιοδικός πίνακας των στοιχείων*

Το BNCT εξαρτάται κυρίως από την επιλεκτική πρόσληψη ^{10}B στα καρκινικά κύτταρα και από την κατανομή του μέσα στα κύτταρα. Οι χημικές ιδιότητες του βορίου και η ανάγκη διάκρισης διαφορετικών ισοτόπων καθιστούν τη διερεύνηση της συγκέντρωσης και κατανομής του ^{10}B ένα δύσκολο έργο. Περιγράφονται οι πιο προηγμένες τεχνικές μέτρησης και απεικόνισης του βορίου, τόσο επεμβατικές όσο και μη επεμβατικές. Η πιο πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για περαιτέρω διερεύνηση θα είναι η συμπληρωματική χρήση των διαφορετικών τεχνικών για τη λήψη των πληροφοριών που είναι υποχρεωτικές για το μέλλον αυτής της καινοτόμου θεραπευτικής μεθόδου. [13]

Το βόριο, το πέμπτο στοιχείο στον περιοδικό πίνακα των στοιχείων είναι ένα αμέταλλο και όπως ο γειτονικός του άνθρακας και το διαγώνιο σχετικό πυρίτιο, εμφανίζει έντονη τάση να σχηματίζει ομοιοπολικές μοριακές ενώσεις, αλλά διαφέρει σημαντικά από αυτές στο ότι έχουν ένα ηλεκτρόνιο σθένους λιγότερο από τον αριθμό τροχιακών σθένους, με αποτέλεσμα ανεπάρκεια ηλεκτρονίων, όπου αυτές οι ιδιότητες έχουν κυρίαρχη επίδραση στη χημεία του.

Στη βιολογία, το βόριο είναι απαραίτητο ιχνοστοιχείο για την ανάπτυξη ανώτερων φυτών. Ακόμη και σε οργανισμούς στους οποίους υπάρχει βόριο αλλά δεν έχει καθιερωθεί ως απαραίτητο (π.χ. ζώα και άνθρωποι) αυτό το στοιχείο έχει αναγνωριστεί ότι είναι ευεργετικό. Εκτός από τη φυσιολογία, οι ενώσεις του βορίου είναι υπό αξιολόγηση για τη θεραπεία του καρκίνου με τη θεραπεία δέσμευσης νετρονίων βορίου (BNCT). [14]

Για να κατανοήσουμε πλήρως την επίδραση και τα πλεονεκτήματα του BNCT έναντι άλλων μεθόδων επεξεργασίας, υπάρχει ανάγκη να μελετήσουμε τη συγκέντρωση, την υποκυτταρική κατανομή, τις μοριακές θέσεις στερέωσης, τη μεταφορά και τη δυναμική ανταλλαγής του βορίου σε μια ποικιλία βιολογικών δειγμάτων.

Σε αντίθεση με προηγούμενες ανασκοπήσεις που επικεντρώθηκαν σε φυσικές τεχνικές που ισχύουν για την απεικόνιση χημικών στοιχείων και των ισοτόπων τους σε βιολογικά δείγματα και τις ειδικές πτυχές για το βόριο, αυτή η ανασκόπηση απευθύνεται σε μεθόδους προσαρμοσμένες για BNCT, συμπεριλαμβανομένων την ποσοτική κατανομή του βορίου και των ενώσεων του βορίου σε μικροσκοπικό και μακροσκοπικό επίπεδο. [15]

1.3 Ιδανικές ιδιότητες των ενώσεων του Βορίου

Υπάρχουν τρεις γενεές ενώσεις βορίου επί του παρόντος και υπήρξε συνεχής βελτίωση σε κάθε γενιά αυτών των παραγόντων παροχής βορίου, έτσι ώστε αυτές οι ενώσεις βορίου να επιτυγχάνουν πιο επιλεκτική στόχευση του κυττάρου όγκου και να παρέχουν σχετικά χαμηλή τοξικότητα στο ζωντανό σύστημα.

α) Ενώσεις βορίου $1_{ης}$ γενιάς: Το βορικό οξύ και ορισμένα από τα παράγωγά του χρησιμοποιήθηκαν ως παράγοντες απελευθέρωσης στις κλινικές δοκιμές στίς δεκαετίες του 1950 και 1960. Ήταν στοιχειώδεις χημικές ενώσεις, χωρίς διακρίσεις, είχαν πενιχρή κατακράτηση όγκου και λάμβαναν χαμηλές αναλογίες όγκου/εγκεφάλου.

β) Ενώσεις Βορίου $2_{ης}$ Γενιάς : Η Bisphenol A (BPA) και η Bisphenol H (BPH) ήταν δύο άλλες ενώσεις βορίου που είχαν εμφανιστεί στη δεκαετία του 1960. Αυτές είχαν σημαντικά μικρότερη τοξικότητα, παρέμειναν περισσότερο σε ζωικούς όγκους σε σύγκριση με τα σχετικά μόρια και οι αναλογίες όγκου/εγκεφάλου καθώς και όγκου/βορίου αίματος ήταν μεγαλύτερη του ενός. Αυτές οι ενώσεις χρησιμοποιούνται επί του παρόντος σε πολλές έρευνες και κλινικές δοκιμές.

γ) Ενώσεις Βορίου $3_{ης}$ Γενιάς: Πρόκειται για σταθερή ομάδα βορίου ή συστάδα συνδεδεμένη μέσω μιας υδρολυτικά σταθερής σύνδεσης με ένα συστατικό ή τμήμα στόχευσης όγκου (φορείς βορίου) έχουν χρησιμοποιηθεί ως τμήμα στόχευσης όγκου. Οι ενώσεις του βορίου τρίτης γενιάς τείνουν να λειτουργούν πιο στοχεύμενα προς το συγκεκριμένο καρκινικό κύτταρο, π.χ., ο πυρήνας του καρκινικού κυττάρου και το DNA είναι ιδανικοί στόχοι σε αυτούς τους παράγοντες, όπου η ποσότητα του βορίου που απαιτείται για την παραγωγή θανατηφόρου αποτελέσματος μπορεί να μειωθεί σημαντικά εάν εντοπιστεί εντός ή κοντά. ο πυρήνας. Αυτές οι ενώσεις βρίσκονται ακόμη υπό ερευνητική διαδικασία. Το σύμπλεγμα BPA-φρουκτόζης χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία ασθενών με BNCT το 1994 για τη θεραπεία του γλοιοβλαστώματος [17].

Αναβάθμιση σε βελτιώσεις βορίου

Πρέπει να υπάρχει επαρκής αριθμός μορίων βορίου ενσωματωμένα στα καρκινικά κύτταρα για τη λύση τους. Έτσι, για να ενισχυθεί η πρόσληψη των ενώσεων του βορίου, επήλθαν αλλαγές στην οδό και στον ρυθμό έγχυσης, για παράδειγμα στη μέθοδο έγχυσης δοκιμάστηκε η ενδοφλέβια, ενδοαρτηριακή ή άμεση έγχυση στην εσωτερική καρωτιδική αρτηρία. Έγινε συνδυασμός βορίου με άλλα φάρμακα όπως η μαννιτόλη. Η πιο πολλά υποσχόμενη οδός που έχει εξελιχθεί κατά το χρονικό διάστημα δοκιμής του χρόνου είναι η χρήση τμήματος στόχευσης όγκου και η χορήγηση φαρμάκου σε νανοκλίμακα με χρήση λιποσωμάτων και νανοσωματιδίων [18]

Πηγή νετρονίων για BNCT

Τα νετρόνια για BNCT δεν πρέπει μόνο να παρέχονται με υψηλό ρυθμό ροής, αλλά πρέπει επίσης να έχουν τη σωστή ποσότητα ενέργειας. Η δέσμη ακτινοβολίας που κατευθύνεται στην κλίνη του όγκου θα πρέπει να έχει ελάχιστους μολυντές. Η πηγή νετρονίων για την επιθερμική ακτινοβολία παράγεται από πυρηνικούς αντιδραστήρες και πηγές νετρονίων που βασίζονται σε επιταχυντές (ABNS). Οι περισσότεροι από αυτούς τους πυρηνικούς αντιδραστήρες έχουν ή έχουν κλείσει ήδη, ή είναι στα πρόθυρα του κλεισίματος είτε έχουν σταματήσει τις δραστηριότητές τους για δοκιμές BNCT, μόνο λίγοι είναι ανοιχτοί.

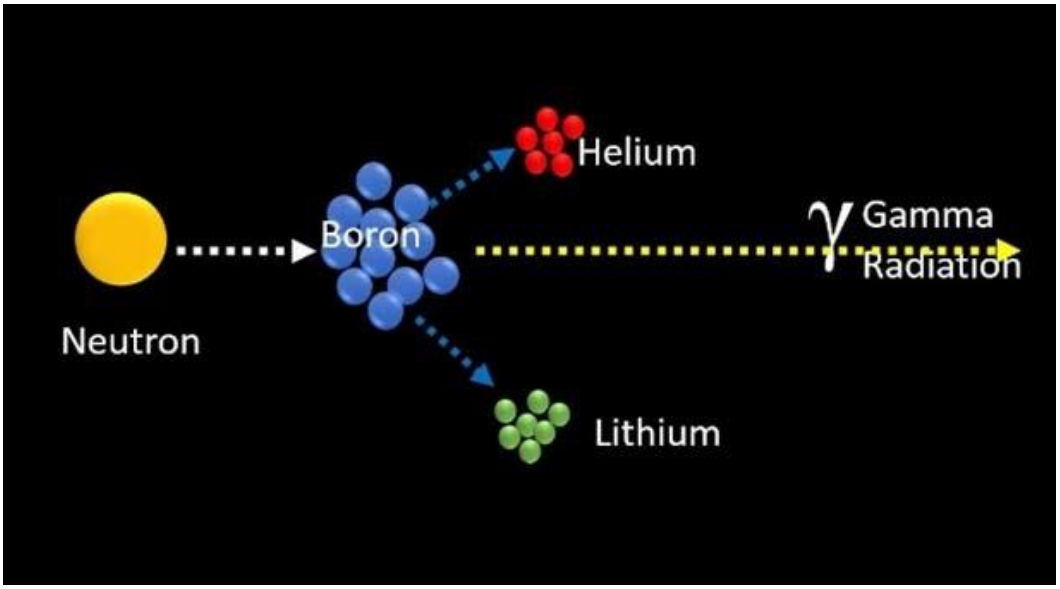
Η δέσμη νετρονίων που παράγεται από το ABNS έχει ροή χαμηλής έντασης σε σύγκριση με τις πηγές πυρηνικών αντιδραστήρων, αλλά υπάρχει η πιθανότητα παροχής των πηγών νετρονίων με τις επιθυμητές εντάσεις από πολλούς επιταχυντές. Επιπλέον, το ABNS είναι συμπαγές και λιγότερο ακριβό σε σύγκριση με τους πυρηνικούς αντιδραστήρες. Τα τμήματα ακτινοθεραπείας στα νοσοκομεία είναι ήσυχα και έμπειρα με επιταχυντές για πολλά χρόνια.

Ανάπτυξη στην απεικόνιση

Ένας σημαντικός παράγοντας που συχνά επισημαίνεται ως μειονέκτημα στο BNCT είναι η ετερογενής κατανομή βορίου εντός του όγκου, η οποία προκαλεί ασάφεια στις υπολογιζόμενες κατανομές δόσεων.

Η Τομογραφία Εκπομπών Ποζιτρονίων (PET) είναι ικανή να ποσοτικοποιήσει την πρόσληψη βορίου. Τα τελευταία χρόνια η παρακολούθηση της φαρμακολογικής και χημικής συμπεριφοράς του φορέα βορίου που χρησιμοποιεί PET έχει γίνει ένα επιπλέον ερέθισμα για το BNCT. Ήδη οι εικόνες σάρωσης 18F-BPA-PET έχουν χρησιμοποιηθεί συστηματικά κλινικά για την αξιολόγηση της κατανομής των μορίων βορίου σε ασθενείς από πολλούς ερευνητές.

Το BNCT ενσωματώνει τη θεμελιώδη αντίληψη εστίασης της χημειοθεραπείας και την ακαθάριστη ανατομική πρόταση εντοπισμού της παραδοσιακής ακτινοθεραπείας. Το μοναδικό εξαιρετικό χαρακτηριστικό του BNCT, είναι η ικανότητά του να καταθέτει μια τεράστια κλίση δόσης μεταξύ των καρκινικών κυττάρων και των φυσιολογικών κυττάρων [4]. Αυτό χρησιμεύει ως το σκεπτικό για την κλινική εφαρμογή του στη θεραπεία κακοήθων κυττάρων, εξοικονομώντας έτσι τα φυσιολογικά υγιή κύτταρα.



Εικόνα 1.3: *Διάσπαση ενός πυρήνα βορίου, έπειτα από την ακτινοβόληση του με επιθερμικά νετρόνια.*

Κεφάλαιο 2ο

Ακτινοβολίες

2.1 Ακτινοβολία με επιθερμικά νετρόνια

2.1.1 Ακτινοβολία και ύλη

Η ακτινοβολία είναι ενέργεια που κινείται από το ένα μέρος στο άλλο έχοντας κυματική ή σωματιδιακή μορφή, δηλαδή η κίνηση της μπορεί να περιγράφει από κύματα η σωματίδια. Έτσι, καταλήγουμε σε δυο τύπους ακτινοβολίας:

- Η **μη ιονίζουσα** ακτινοβολία, η οποια είναι ακτινοβολία χαμηλότερης ενέργειας που δεν είναι αρκετά ενεργητική ώστε να αποσπάσει ηλεκτρόνια από άτομα ή μόρια, είτε πρόκειται για ύλη είτε για ζωντανούς οργανισμούς. Ωστόσο, η ενέργειά του μπορεί να κάνει αυτά τα μόρια να δονούνται και με αυτό το τρόπο να παράγουν θερμότητα.
- Η **ιονίζουσα** ακτινοβολία είναι ένας τύπος ακτινοβολίας τέτοιας ενέργειας ώστε να μπορεί να αποσπάσει ηλεκτρόνια από άτομα ή μόρια, γεγονός που προκαλεί αλλαγές σε ατομικό επίπεδο όταν αλληλοεπιδρά με την ύλη, συμπεριλαμβανομένων και των ζωντανών οργανισμών.

Σε υψηλές δόσεις, η ιονίζουσα ακτινοβολία μπορεί να βλάψει κύτταρα ή όργανα στο σώμα μας ή ακόμα και να προκαλέσει θάνατο. Παρόλα αυτά σε σωστές χρήσεις και δόσεις και με τα απαραίτητα προστατευτικά μέτρα, αυτού του είδους η ακτινοβολία έχει πολλές ευεργετικές χρήσεις, όπως στην παραγωγή ενέργειας, στη βιομηχανία, στην έρευνα και στην ιατρική διάγνωση και θεραπεία διαφόρων ασθενειών, όπως ο καρκίνος.

Ανάλογα με τον τύπο των σωματιδίων ή των κυμάτων που απελευθερώνει ο πυρήνας για να γίνει σταθερός, υπάρχουν διάφορα είδη ραδιενεργής διάσπασης που οδηγούν σε ιονίζουσα ακτινοβολία.

Οι πιο συνηθισμένοι τύποι είναι τα σωματίδια άλφα, τα σωματίδια βήτα, οι ακτίνες γάμμα και τα νετρόνια. Με αυτό το τρόπο καταλήγουμε σε κάποιες διαφορετικές μεταξύ τους μορφές ακτινοβολίας, όπως είναι, οι άλφα, βήτα και γάμμα ακτινοβολία που προέρχεται από τα νετρόνια. Έτσι, καθώς αλληλοεπιδρά η ακτινοβολία με την ύλη, καταλήγουμε στην δημιουργία ζευγών ιόντων και φωτονίων.
Κατά αυτό το τρόπο με τη χρήση των απαριθμητών, οι οποίοι συλλέγουν τα ιόντα και τα πρωτόνια που παράχθηκαν παίρνουμε το λεγόμενο ηλεκτρικό παλμό στην έξοδο, με πλάτος ανάλογο της ενέργειας του σωματιδίου που προσπίπτει.

Επίσης, από τον αριθμό των παλμών που παράγονται στην έξοδο ανά μονάδα χρόνου, υπολογίζεται η ένταση της προσπίπτουσας ακτινοβολίας. Από την μελέτη των παραπάνω δεδομένων που προκύπτουν μπορούμε να πάρουμε επιπρόσθετες λεπτομέρειες για μια αλληλοεπιδρούσα ακτινοβολία, το είδος της ακτινοβολίας, την χρονική στιγμή της αλληλεπίδρασης και την ενέργεια που αποτέθηκε στον ανιχνευτή (ο απαριθμητής που συλλεγεί τα παράγωγα της αλληλεπίδρασης).

2.1.2 Μορφές ακτινοβολιών

Ακτινοβολία α

Κατά την **α διάσπαση** έχουμε την εκπομπή της α ακτινοβολίας, κατά την οποία οι αποσυντιθέμενοι πυρήνες απελευθερώνουν βαριά, θετικά φορτισμένα σωματίδια προκειμένου να γίνουν πιο σταθεροί. Αυτά τα σωματίδια δεν μπορούν να διεισδύσουν στο δέρμα μας, ώστε να προκαλέσουν κάποια βλάβη και συχνά μπορούν να περιοριστούν χρησιμοποιώντας έστω και ένα μόνο φύλλο χαρτιού. Ωστόσο, εάν τα υλικά που εκπέμπουν άλφα σωματίδια εισέρχονται στο σώμα με την αναπνοή, ακόμα και με το φαγητό ή το ποτό, μπορούν να εκθέσουν άμεσα σε κίνδυνο τους εσωτερικούς ιστούς και ως εκ τούτου, μπορεί να βλάψουν την υγεία.
Πιο συγκεκριμένα, το σωματίδιο α είναι ένας πυρήνας ηλίου, αποτελούμενος από δύο νετρόνια και δυο πρωτόνια.

Όταν πρόκειται για εκπομπή σωματιδίων άλφα από έναν μητρικό πυρήνα (βαρύ πυρήνα) ο μαζικός του αριθμός μειώνεται κατά 4 (A'=A – 4), με αποτέλεσμα να δημιουργηθεί ένας νέος πυρήνας, ο λεγόμενος θυγατρικός που είναι σταθερότερος στο χώρο. Δηλαδή ισχύει:

$$ {}^{A}_{Z}X \rightarrow {}^{A-4}_{Z-2}Y + {}^{4}_{2}He \qquad \textbf{(2)} $$

Αν παρατηρήσουμε τη ραδιενεργό διάσπαση-α ενός στοιχείου όπως το ουράνιο, θα καταλήξουμε στη παρακάτω σχέση:

$$ {}^{238}_{92}U \rightarrow {}^{234}_{90}Th + {}^{4}_{2}He \qquad \textbf{(3)} $$

Από αυτή τη σχέση, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι:

- Ο ατομικός αριθμός (δηλαδή ο αριθμός των πρωτονίων) του ουρανίου είναι ίσος με τον αντίστοιχο των παραγομένων στοιχείων (90+2 = 92), αυτό συμβαίνει λόγω της αρχής διατήρησης του φορτίου.

Σύμφωνα με την **αρχή διατήρησης του φορτίου**, το αλγεβρικό άθροισμα όλων των φορτίων που αποκτούν δυο σώματα τελικά είναι ίσο με το φορτίο που τελικά είχε το ένα, δηλαδή το άθροισμα όλων των ηλεκτρικών φορτίων οποιουδήποτε κλειστού συστήματος είναι σταθερό.

$$ Q = Q_1 + Q_2 \qquad \textbf{(4)} $$

- Επίσης όπως γνωρίζουμε ο μαζικός αριθμός, δηλαδή το σύνολο των νετρονίων και των πρωτονίων ενός πυρήνα ουρανίου είναι ίσος με τον αντίστοιχο μαζικό αριθμό των παραγόμενων στοιχείων (238=234+4), αυτό συμβαίνει εξαιτίας της διατήρησης του συνολικού αριθμού των νουκλεονίων.

Σύμφωνα με την **αρχή διατήρησης του συνολικού αριθμού των νουκλεονίων**, ο θυγατρικός πυρήνας έχει μαζικό αριθμό μειωμένο κατά 4 σε σχέση με το μαζικό αριθμό του μητρικού πυρήνα.

Κατά την α διάσπαση, η μάζα του μητρικού πυρήνα είναι μεγαλύτερη από το άθροισμα των μαζών του θυγατρικού πυρήνα και του σωματίου α. Αυτή η διαφορά στις μάζες τους, παρατηρείται ως κινητική ενέργεια του θυγατρικού πυρήνα και του σωματίου α.

Ακτινοβολία β

Στην ακτινοβολία βήτα, οι πυρήνες απελευθερώνουν μικρότερα σωματίδια, όπως είναι τα ηλεκτρόνια που είναι πιο διεισδυτικά σε σχέση με τα σωματίδια άλφα. Έτσι, εκπέμπεται από τον πυρήνα είτε ένα ηλεκτρόνιο (διάσπαση β-) είτε ένα ποζιτρόνιο (διάσπαση β+). Με αυτό το τρόπο, έχουμε τη διάσπαση του πυρήνα σε έναν άλλο πυρήνα με παράλληλη εκπομπή ηλεκτρονίου.

Η εκπομπή ενός ηλεκτρονίου, όπως φαίνεται και στη σχέση παρακάτω, οφείλεται στη διάσπαση ενός νετρονίου σε ένα πρωτόνιο (p) ένα ηλεκτρόνιο (e) και ένα αντινετρίνο (ν_e)

$$^{1}_{0}n \rightarrow {}^{1}_{1}p + e^{-} + \bar{\nu}_e \qquad \textbf{(5)}$$

Συνεπώς, στο θυγατρικό πυρήνα ο ατομικός αριθμός (Z) αυξάνεται κατά 1, ενώ αντίστοιχα ο N μειώνεται κατά 1, επομένως ο αριθμός των νουκλεονίων A δε μεταβάλλεται.

Η παραπάνω ραδιενεργός διάσπασή που περιγράψαμε παραπάνω παρουσιάζεται και από τη διάσπαση του $^{14}_{6}C$ που ακολουθεί:

$$^{14}_{6}C \rightarrow {}^{14}_{7}N + e^{-} + \bar{\nu}_e \qquad \textbf{(6)}$$

Ακτινοβολία γ

Οι ακτίνες γάμμα έχουν διάφορες εφαρμογές, καθώς πρόκειται για μια ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία, παρόμοια με τις ακτίνες X και έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία του καρκίνου. Ορισμένες ακτίνες γάμμα περνούν απευθείας από το ανθρώπινο σώμα χωρίς να προκαλούν βλάβη στον ανθρώπινο οργανισμό, ενώ σε άλλες περιπτώσεις απορροφώνται από το σώμα και πιθανώς να προκαλέσουν κάποια βλάβη.

Η ένταση των ακτινών γάμμα μπορεί να μειωθεί, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος που υπάρχει με τη χρήση τοιχωμάτων μεγαλύτερου πάχους, όπως είναι σκυρόδεμα ή ο μόλυβδος. Αυτός είναι ο λόγος που οι τοίχοι των αιθουσών θεραπείας ακτινοθεραπείας στα νοσοκομεία για καρκινοπαθείς είναι τόσο χοντροί.

Συνήθως, όταν ένας πυρήνας υποστεί α ή β διάσπαση, μεταστοιχειώνεται σε άλλο θυγατρικό πυρήνα, ο οποίος βρίσκεται σε μία διεγερμένη ενεργειακή στάθμη.

Ο νέος πυρήνας που σχηματίστηκε, μεταπίπτει σε μία χαμηλότερη ενεργειακή στάθμη με ταυτόχρονη εκπομπή ενός ή περισσότερων φωτονίων. Με αυτό το τρόπο οι ακτίνες ή αλλιώς τα σωματίδια γ έχουν πολύ υψηλότερες ενέργειες συγκριτικά με αυτές των φωτονίων του ορατού φωτός.

Κατά την εκπομπή της ακτινοβολίας γ, ούτε ο ατομικός ούτε ο μαζικός αριθμός του πυρήνα δεν μεταβάλλεται. Συχνά, όταν ένας ραδιενεργός πυρήνας διασπάται, ο θυγατρικός πυρήνας μπορεί να είναι κι αυτός ασταθής. Έτσι, συμβαίνει μια σειρά διαδοχικών διασπάσεων, μέχρι να καταλήξουμε σε ένα σταθερό πυρήνα.

Διεισδυτική ικανότητα των ακτινοβολιών α, β, γ

Τα σωματίδια α, β και γ, όπως αναλύσαμε και παραπάνω, εκπέμπονται, αντίστοιχα από τις α, β και γ διασπάσεις των πυρήνων. Όπως παρατηρήθηκε, η ειδοποιός τους διαφορά, είναι η διεισδυτική ικανότητα που έχει το κάθε σωματίδιο με την ύλη. Πιο συγκεκριμένα, τα σωματίδια α έχουν την ικανότητα να διαπερνάνε μέχρι και ένα λεπτό φύλλο χαρτιού, σε αντίθεση με τα σωματίδια β, που η διεισδυτική τους ικανότητα τους επιτρέπει να διαπερνούν φύλλα αλουμινίου μέχρι λίγων εκατοστών. Τέλος τα σωματίδια γ, έχουν την ικανότητα να διαπερνάνε μέχρι και συγκεκριμένα εκατοστά μόλυβδου.

2.2 Σωματιδιακή ακτονοβολία

Όταν αναφερόμαστε στη σωματιδιακή ακτινοβολία, εννοούμε τα ποσά της ενέργειας που μεταφέρονται μέσω των σωματιδίων. Πιο συγκεκριμένα, τέτοια σωματίδια είναι τα πρωτόνια, τα νετρόνια και τα ηλεκτρόνια, τα οποία αποτελούν τα δομικά στοιχεία όλων των ατόμων ενός στοιχείου του περιοδικού πίνακα, ενώ παράλληλα, μέσα σε αυτά τα σωματίδια εντάσσονται τα ποζιτρόνια και τα σωματίδια άλφα.

Με τον όρο ποζιτρόνια, χαρακτηρίζουμε τα σωματίδια που έχουν ίδια μάζας με τα ηλεκτρόνια, αλλά έχουν αντίθετο φορτίο (θετικά), εκπεμπόμενα από συγκεκριμένους ραδιενεργούς πυρήνες.

Τα σωματίδια α, είναι παράγωγα της σύζευξης δυο νετρονίων και δυο πρωτονίων, προερχόμενα από πυρήνα ασταθών ραδιενεργών στοιχειών. Πιο αναλυτικά, τα σωματίδια α είναι στοιχεία με μικρή διεισδυτική ικανότητα, που παρόλα αυτά έχουν την ικανότητα να μεταφέρουν μεγάλα ποσά ενέργειας.
Με τον όρο μικρή διεισδυτική ικανότητα, στη συγκεκριμένη περίπτωση, εκφράζουμε την αδυναμία των σωματιδίων άλφα να διαπεράσουν το εξωτερικό ιστό του δέρματος. Παρόλα αυτά, όταν παρατηρηθούν στο εσωτερικό ενός οργανισμού, η πιθανότητες εμφάνισης βιολογικών επιπτώσεων είναι πολύ μεγαλύτερες. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τα σωματίδια άλφα μπορούν να επηρεάσουν τον υγιή ιστό ενός κυττάρου εφόσον μεταφέρουν όλη την ενέργεια τους σε πολύ μικρό ποσοστό κυττάρων με αποτέλεσμα την πρόκληση σοβαρής βλάβης όχι μόνο σε αυτά αλλά και στο DNA. [25]
Σε αντίθεση, τα σωματίδια βήτα είναι σωματίδια που έχουν είτε αρνητικό είτε θετικό φορτίο, με μεγαλύτερη διεισδυτική ικανότητά από αυτή που έχουν τα σωματίδια α. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, να προκαλούν λιγότερο έντονες βιολογικές βλάβες στον οργανισμό, παρόλο που έχουν μεγαλύτερο εύρος κίνησης, καθώς η πορεία τους μπορεί να παρεμποδιστεί ακόμα και από το ύφασμα των ρούχων. Επίσης, τα σωματίδια β έχουν την ικανότητα να διαπερνάνε τον ιστό του δέρματος, όμως μόλις βρεθούν στο εσωτερικό του οργανισμού προκαλούν σοβαρές βιολογικές επιπτώσεις.

Ο Einstein ερμήνευσε το φωτοηλεκτρικό φαινόμενο, σύμφωνα με το οποίο κάθε φωτόνιο μεταφέρει όλη την ενέργειά του σε ένα και μόνο ηλεκτρόνιο κάθε φορά. Στη περίπτωση που η ενέργεια αυτή επαρκεί για να αντισταθμίσει την έλξη που δέχεται το ηλεκτρόνιο από τον πυρήνα του, τότε το ηλεκτρόνιο απελευθερώνεται, ενώ σε διαφορετική περίπτωση εκπέμπει την ακτινοβολία που απορροφήθηκε στο περιβάλλον.

Πιο συγκεκριμένα, περιγράφεται η διαδικασία, με την οποία ένα ηλεκτρόνιο εγκαταλείπει την εξωτερική στιβάδα ενός ατόμου, καθώς αυτό προσλαμβάνει την ολική ενέργεια του φωτονίου που αλληλεπίδρασε με τον κρύσταλλο. Με αυτό το τρόπο, η απομάκρυνση του ηλεκτρονίου καθώς αυτό αλληλεπιδρά με ένα σωματίδιο άλφα, αφήνει ένα κενό στη στιβάδα σθένους που λέγεται οπή. Το φωτοηλεκτρικό φαινόμενο αποτελεί την κυρίαρχη μορφή αλληλεπίδρασης ενός φωτονίου, όταν πρόκειται για φωτόνια χαμηλής ενέργειας.
Μια άλλη περίπτωση, κατά την οποία μπορεί να παρατηρηθεί το φωτοηλεκτρικό φαινόμενο είναι για φωτόνια που αλληλεπιδρούν με πυρήνες υψηλού ατομικού αριθμού.

Το φαινόμενο Compton ή σκέδαση Compton, περιγράφει τη σκέδαση ενός φωτονίου από ένα ελεύθερο ατομικό ηλεκτρόνιο, κατά την οποία το φωτόνιο δεν εξαφανίζεται μετά τη σκέδαση του αλλά αλλάζει κατεύθυνση και ενέργεια. Με αυτό το τρόπο, χάνεται ένα μέρος της αρχικής ενέργειας του φωτονίου (hv) και μεταφέρεται στο ανακλώμενο ηλεκτρόνιο, καθώς η υπόλοιπη ενέργεια καταλήγει στο σκεδαζόμενο φωτόνιο (hv') και δίνεται από τη παρακάτω σχέση, όπου $\alpha = \frac{hv}{m_o c^2}$ **(7)** :

$$hv' = hv \frac{1}{1 + \alpha(1 - cos\theta)} \qquad \textbf{(8)}$$

Οι επιτρεπτές τιμές της ενέργειας, που μπορεί να έχει το ηλεκτρόνιο είναι από το μηδέν εώς ένα κομμάτι της αρχικής ενέργειας του φωτονίου, δηλαδή από 100 keV εώς 10000 keV. Η σκέδαση Compton συντελεί ένα βασικό κομμάτι της ραδιοβιολογίας, εφόσον αποτελεί τη κύρια διαδικασία κατά την αλληλεπίδραση των ιστών με τις ακτίνες-γ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^{Ο}

Χημική αντίδραση βορίου

3.1 Η αντίδραση 10B{n, α}

Η αντίδραση του ^{10}B(n, α), όπου βλέπουμε και παρακάτω χρησιμοποιείται συχνά για την ανίχνευση των νετρονίων.

$$ {}^{10}_{5}B + n \rightarrow \begin{cases} Li + a \\ Li^{*} + a \end{cases} \quad \textbf{(9)} $$

Από τη παραπάνω σχέση προκύπτουν δυο αντιδράσεις, οι οποίες περιγράφουν δυο διαφορετικές καταστάσεις. Στην πρώτη αντίδραση, βρισκόμαστε στην βασική, ενώ στην δεύτερη βρισκόμαστε σε διεγερμένη κατάσταση. Μέσα από αυτή την αντίδραση παρατηρούμε, ότι το κοινό σημείο και των δυο αντιδράσεων, είναι ο σχηματισμός του λιθιου στα παραγόμενα στοιχεία και των δυο αντιδράσεων, είτε πρόκειται για την βασική είτε για την διεγερμένη κατάσταση.

Κατά την αλληλεπίδραση του βορίου με νετρόνια χαμηλής ενέργειας, δηλαδή με θερμικά νετρόνια που έχουν ενέργεια ίση 0,025 eV το μεγαλύτερο ποσοστό των αντιδράσεων της τάξεως του 94% καταλήγει στη διεγερμένη κατάσταση, ενώ μόνο ένα μικρό ποσοστό περίπου 6% καταλήγει στην βασική. Παρόλα αυτά και στις δύο περιπτώσεις η θερμότητα της αντίδρασης είναι μεγάλη, σε σύγκριση πάντα με την ενέργεια των νετρονίων που είναι ίση με 0,5 eV. Στην περίπτωση της διεγερμένης κατάστασης, η θερμότητα δεν ξεπερνάει τα 2,31 MeV, σε αντίθεση με τη βασική κατάσταση, όπου η θερμότητα φτάνει στα 2,792 MeV,
Έτσι, καταλήγουμε στο συμπέρασμα, ότι η κινητική ενέργεια των προϊόντων εξαρτάται από τη θερμοκρασία της αντίδρασης.

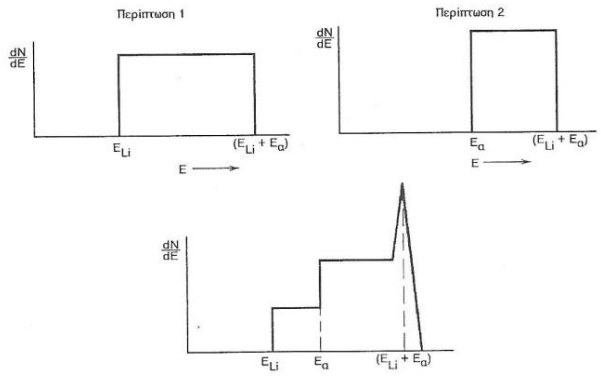
3.2 Απαριθμητές με χρήση του ^{10}B

Ο απαριθμητής βραδέων νετρονίων, χρησιμοποιείται ως στόχος που έχει την ικανότητα να μετατρέπει τα βραδέα νετρόνια σε φορτισμένα σωματίδια. Η διαδικασία αυτή, επιτυγχάνεται με τη χρήση του φυσικού ή ακόμα και εμπλουτισμένου βόριου, με το οποίο η απόδοση του απαριθμητή στα νετρόνια είναι πολύ μεγαλύτερη, σχεδόν πενταπλάσια.

Σε κάποιες περιπτώσεις, τα προϊόντα της αντίδρασης δεν εναποθέτουν όλη τους την κινητική ενέργεια στον απαριθμητή, αυτό οφείλεται στις διαστάσεις του σωλήνα, καθώς είναι παραπλήσιες με την εμβέλεια των προϊόντων της αντίδρασης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός παλμού με μικρότερο ύψος.

Από την έλλειψη ορμής των νετρονίων παίρνουμε πληροφορίες για την φορά της κίνησης τους, η οποία γίνεται σε αντίθετες διευθύνσεις. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, ότι κατά τη σύγκρουση του σωματιδίου α με τα τοιχώματα του σωλήνα, το Lί θα κατευθυνθεί μακριά από αυτά και επομένως, θα αυξηθούν οι πιθανότητες να μεταφερθεί η ολική ενέργεια που κατέχει στο αέριο. Η αντίδραση αυτή, μπορεί να πραγματοποιηθεί σε διάστημα μεταξύ του μηδενός έως και το σημείο της μέγιστης εμβέλειας των α σωματιδίων. Έτσι, η ενέργεια, που μεταφέρεται στο αέριο από (ELi + Ο) γίνεται (ELi + Εα), όπου μέσα σε αυτό το διάστημα η κατανομή της ενέργειας θα είναι σχεδόν ομοιόμορφη.Στην αντίθετη περίπτωση, που το Li συγκρουστεί στα τοιχώματα του σωλήνα, το σωματίδιο α μεγαλύτερη πιθανότητα να εναποθέσει όλη του την ενέργεια στο αέριο και οι απώλειες που προκύπτουν εξαιτίας των τοιχωμάτων, αφορούν μόνο ένα από τα προϊόντα της αντίδρασης.

Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, η ενέργεια μεταβληθεί από (Εα+Ο) ως το σημείο (Εα+ELi). Ο συνδυασμός της κατανομής της εναποτιθέμενης ενέργειας προκύπτει από το άθροισμα των δυο περιπτώσεων που αναλύσαμε παραπάνω.



Σχήμα 3.1: *Σχηματική κατανομή αποτιθεμένης ενέργειας*

3.3 Ιστορική αναδρομή

Η ιστορία του BNCT μπορεί να αναχθεί στο 1935 (τρία χρόνια αφότου ο Chadwick ανακάλυψε τα νετρόνια το 1932, όταν οι Taylor και Goldhaber [3] περιέγραψαν την αντίδραση της σύλληψης θερμικών νετρονίων από τον πυρήνα βορίου ^{10}B· [3]

Ο προκύπτων πυρήνας ^{11}B διασπάται σε ένα σωματίδιο άλφα (^{4}He) και σε έναν πυρήνα ^{7}Li:

$$^{10}B + nth \rightarrow [\,^{11}B] \rightarrow \alpha + {}^{7}Li + 2{,}31\ MeV \qquad \textbf{(10)}$$

Το 1936 ο Locher [4] πρότεινε τη χρήση της παραπάνω αντίδρασης δέσμευσης νετρονίων για τη θεραπεία καρκινικών όγκων. Το 1951 ο Sweet [5] πρότεινε τη θεραπεία των πιο κακοήθων όγκων του εγκεφάλου με BNCT. Οι πρώτες κλινικές δοκιμές πραγματοποιήθηκαν στο Εθνικό Εργαστήριο Brookhaven (BNL) σε πολυμορφικά γλοιώματα, ενώ αμέσως μετά έγιναν κάποιες κλινικές δοκιμές και στο Τεχνολογικό Ινστιτούτο της Μασαχουσέτης (MIT).

Θερμικά νετρόνια ενέργειας μικρότερης των 0,4 eV ελήφθησαν από ερευνητικούς αντιδραστήρες που λειτουργούν από τα ιδρύματα. Ως φορέας βορίου χρησιμοποιήθηκε μη εκλεκτικός βόρακας.

Οι δοκιμές σταμάτησαν το 1961 λόγω των μη ικανοποιητικών επιπτώσεων, δηλαδή:

- νετρόνια διείσδυσαν μάλλον ασθενώς στους ιστούς
- βόριο συσσωρεύεται όχι μόνο σε κακοήθη κύτταρα, αλλά και στο αίμα
- ορισμένα κακοήθη κύτταρα κατάφεραν να επιβιώσουν ακόμη και μετά την εφαρμογή των υψηλότερων δόσεων που επιτρέπονται από την άποψη της ανοχής των υγιών ιστών
- το τριχωτό της κεφαλής και τα αιμοφόρα αγγεία του εγκεφάλου υπέστησαν βλάβες.

Συμπέρασμα αυτών των δοκιμών ήταν ότι χρειαζόταν καλύτερος φορέας βορίου

Επόμενες κλινικές δοκιμές, που πραγματοποιήθηκαν από τον Hatanaka [6] στην Ιαπωνία το 1968, ο οποίος εισήγαγε την BSH, μια νέα ένωση βορίου με καλύτερη εκλεκτικότητα και ικανότητα συγκέντρωσης σε κακοήθη κύτταρα.

Η Hatanaka αύξησε επίσης τη διείσδυση νετρονίων εκτελώντας τη διαδικασία BNCT σε ανοιχτό τριχωτό της κεφαλής.

Τα αποτελέσματα ήταν καλύτερα, ωστόσο το ποσοστό επιβίωσης που λήφθηκε δεν διέφερε από αυτό που ελήφθη με τη συμβατική θεραπεία. Ούτε με αυτή την ένωση βορίου τα θερμικά νετρόνια δεν κατάφεραν να θεραπεύσουν όγκους που εντοπίζονται πιο βαθιά.

Στο επόμενο βήμα η ενέργεια νετρονίων αυξήθηκε στην επιθερμική περιοχή (0,4 eV – 10 keV). Μια αυξημένη διείσδυση νετρονίων μεταφράστηκε σε λιγότερη βλάβη στους επιφανειακούς ιστούς και σε υψηλότερη δόση που εναποτίθεται σε όγκους που βρίσκονται σε βάθος.

Οι εξελίξεις στην τεχνολογία φορέων βορίου οδήγησαν στην ανάπτυξη του BPA-f (βοροφαινυλαλανίνη-φρουκτόζη), ενός μορίου ικανού να διεισδύσει στις κυτταρικές μεμβράνες και με αυτόν τον τρόπο να τοποθετεί άτομα βορίου μέσα στα κύτταρα. [6]

Νέα φάση κλινικών δοκιμών ξεκίνησε το 1994, που τόνωσε το ενδιαφέρον της Ευρώπης για αυτή τη μέθοδο θεραπείας, καθώς από το 1996 η θεραπεία BNCT δοκιμάστηκε στο Petten (Ολλανδία) και σε ορισμένα κέντρα στη Φινλανδία.

Όπως και σε κάθε άλλη θεραπεία ακτινοθεραπείας, οι σύγχρονοι υπολογιστές και οι εξελίξεις στις τεχνολογίες ιατρικής απεικόνισης (MRI, PET και παρόμοια) έχουν βελτιώσει σημαντικά τον προγραμματισμό θεραπείας BNCT.

Τα τρέχοντα θέματα έρευνας για το BNCT περιλαμβάνουν:

- βελτιώσεις ποιότητας δέσμης νετρονίων,
- ακριβή δοσιμετρία νετρονίων,
- νέους φορείς βορίου,
- εναλλακτικές πηγές επιθερμικών νετρονίων (1 eV – 10 keV) βαθιάς διείσδυσης. [7]

Κεφάλαιο 4ο

Φυσική και Ραδιοβιολογία

4.1 Θεραπεία σύλληψης νετρονίου βορίου - Φυσική

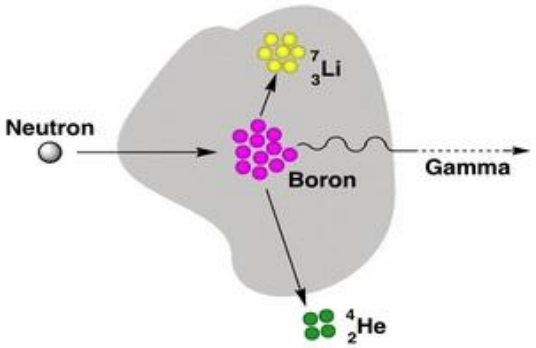
Σταθεροί πυρήνες βορίου ^{10} B που εισάγονται σε κακοήθη κύτταρα ακτινοβολούνται με νετρόνια χαμηλής ενέργειας. Η ενέργεια νετρονίων επιλέγεται ανάλογα με το βάθος στο οποίο βρίσκονται τα προς καταστροφή κύτταρα. [2]

- Τα θερμικά νετρόνια (ενέργεια < 0,05 eV) μπορούν να χρησιμοποιηθούν κοντά στην εξωτερική επιφάνεια του σώματος
- με πιο βαθιά διεισδυτικά επιθερμικά νετρόνια (ενέργεια από 1 eV έως 10.000 eV) - για όγκους που εντοπίζονται πιο βαθιά.

Τα νετρόνια που διασχίζουν τους ιστούς του σώματος επιβραδύνουν. Μόλις η ενέργειά τους πέσει στη θερμική περιοχή, η διατομή αντίδρασης δέσμευσης σε βόριο αυξάνεται δραματικά. Έχοντας συλλάβει ένα νετρόνιο, ο σταθερός πυρήνας ^{10} B μετατρέπεται σε ένα άλλο σταθερό πυρήνα ^{11} B, ο οποίος σχεδόν αμέσως διασπάται κατά μήκος μιας από τις ακόλουθες διαδρομές:

$$^{10}\mathrm{B} + n_{th} \rightarrow {}^{4}\mathrm{He}^{2+} + {}^{7}\mathrm{Li}^{3+} + 2{,}79\ \mathrm{MeV}\ (6\%) \qquad \textbf{(11)}$$

$$^{10}\mathrm{B} + n_{th} \rightarrow {}^{4}\mathrm{He}^{2+} + {}^{7}\mathrm{Li}^{3+} + 2{,}31\ \mathrm{MeV} + \gamma\ (0{,}48\ \mathrm{MeV})\ (94\%) \qquad \textbf{(12)}$$



Εικόνα 4.1
Σχηματική απεικόνιση ακτινοβόλησης πυρήνα βορίου

Και τα δύο σωματιδιακά προϊόντα αντίδρασης (^{7} Li και α-σωματίδιο) μεταφέρουν την ενέργειά τους στον περιβάλλοντα ιστό με υψηλό ρυθμό Γραμμικής Μεταφοράς Ενέργειας (LET), έτσι σταματούν ήδη μετά από 5 και 9 μm, αντίστοιχα. Τέτοιες μικρές περιοχές είναι συγκρίσιμες με το μέγεθος πολλών κακοήθων κυττάρων.[1]
Στην περίπτωση, όπου τα άτομα βορίου έχουν εισαχθεί επιλεκτικά μόνο σε κακοήθη κύτταρα, η δόση υψηλής γραμμικής μεταφοράς ενέργειας ακτινοβολίας που είναι θανατηφόρα για τα κύτταρα, θα εντοπιστεί μόνο σε αυτά τα κύτταρα, με αποτέλεσμα ο περιβάλλον υγιής ιστός θα παραμείνει ανέπαφος.

Το Boron Neutron Capture Therapy είναι μια πολλά υποσχόμενη θεραπεία σε περιπτώσεις καρκίνων ανθεκτικών σε παραδοσιακές θεραπείες, όπως είναι οι χημειοθεραπείες και οι χειρουργικές επεμβάσεις. Χαρακτηριστικά παραδείγματα τέτοιων μορφών καρκίνων αποτελούν τα γλοιοβλαστωμάτα και τα μελανώματα,

- Το γλοίωμα είναι ένας πολύ κακοήθης καρκίνος του εγκεφάλου που συνήθως ο χρόνος επιβίωσης του ασθενούς υπολογίζεται σε μικρό χρονικό διάστημα κάποιων μηνών.
- Το μελάνωμα είναι η πιο σοβαρή και επιθετική μορφή καρκίνου του δέρματος. γνωστός για τις συχνές του μεταστάσεις στον εγκέφαλο και μπορεί να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε σημείο του δέρματος, από το τριχωτό της κεφαλής έως τις παλάμες και τις πατούσες.

Οι καρκίνοι και των δύο αυτών τύπων είναι συνήθως διάσπαρτοι και φτωχοί σε οξυγόνο, γεγονός που καθιστά τόσο τη χειρουργική επέμβαση όσο και τη χημειοθεραπεία δύσκολες αν όχι μη πρακτικές. Η χημειοθεραπεία των γλοιωμάτων είναι επίσης αναποτελεσματική λόγω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. [2]

Η επιλεκτική εναπόθεση θανατηφόρου ακτινοβολίας μικρής εμβέλειας μόνο μέσα σε κακοήθη κύτταρα μπορεί να είναι μια αποτελεσματική τεχνική για τη θεραπεία τέτοιων καρκίνων, ωστόσο δεν έχουν ακόμη ξεπεραστεί όλες οι αδυναμίες της τεχνικής BNCT. Τα βασικά ζητήματα είναι ότι εξακολουθεί να είναι δύσκολο να δημιουργηθούν και να ελεγχθούν δέσμες νετρονίων θεραπευτικής ποιότητας.[2]

4.2 Ραδιοβιολογία

Η αξιολόγηση της απαιτούμενης δόσης είναι μια αρκετά περίπλοκη εργασία, καθώς τα προϊόντα της αντίδρασης $^{10}B(n, \alpha)^{7}Li$ περιλαμβάνουν φωτόνιο, α-σωματίδιο και πυρήνα ανάκρουσης.

Άλλες αντιδράσεις των νετρονίων με υγιείς ιστούς περιλαμβάνουν:

$^{14}N(n, p)^{14}C$ **(13)**

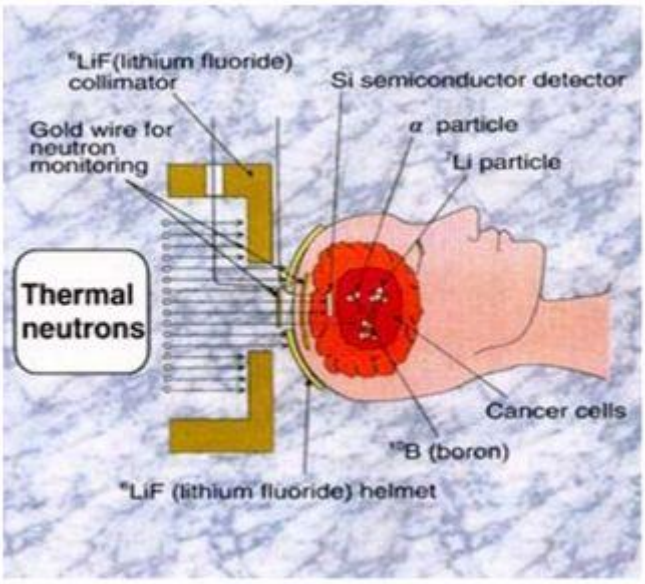
$^{1}H(n, \gamma)^{2}D$ **(14)**

$^{14}N + n_{th} \rightarrow {}^{14}C + {}^{1}H + 0{,}626\ MeV$ **(15)**

$^{1}H + n_{th} \rightarrow {}^{2}D + \gamma\ \gamma(\gamma 2{,}2\ MeV)$ **(16)**

Όλα τα προϊόντα αντίδρασης μπορεί να αλληλεπιδράσουν τόσο με κακοήθη κύτταρα όσο και με υγιή κύτταρα. Σύμφωνα με την κοινή προσέγγιση για τη δοσιμετρία στο BNCT, λαμβάνονται υπόψη τα ακόλουθα τέσσερα συστατικά της κατατεθείσας δόσης:

- πρωτόνια της αντίδραση $^{14}N(n, p)^{14}C$ (υψηλή ακτινοβολία LET)
- πρωτόνια από τη σκέδαση γρήγορων νετρονίων (υψηλή ακτινοβολία LET)
- α-σωματίδια από την αντίδραση $^{10}B(n, \alpha)^{7}Li$ και από διασπάσεις πυρήνων ^{4}He (ακτινοβολία υψηλής LET)
- γ-φωτόνια από την αντίδραση $^{1}H(n, \gamma)^{2}D$ και έρχονται με δέσμη νετρονίων (χαμηλή ακτινοβολία LET). [8]



Εικόνα 4.2 *Ακτινοβόληση όγκου με τη χρήση βορίου*

Όσο υψηλότερη ακτινοβολία LET, τόσο μεγαλύτερη είναι η βιολογική επίδραση (σε σύγκριση με την ακτινοβολία της ίδιας ενέργειας που εναποτίθεται κατά μήκος μιας μεγαλύτερης διαδρομής). Αυτή η εξάρτηση περιγράφεται από τη Σχετική Βιολογική Αποτελεσματικότητα (RBE), μια παράμετρο της ιοντίζουσας ακτινοβολίας που ορίζεται ως η ακόλουθη αναλογία: δόση της ακτινοβολίας αναφοράς που παράγει το ίδιο βιολογικό αποτέλεσμα προς τη δόση της δεδομένης ακτινοβολίας. [8]

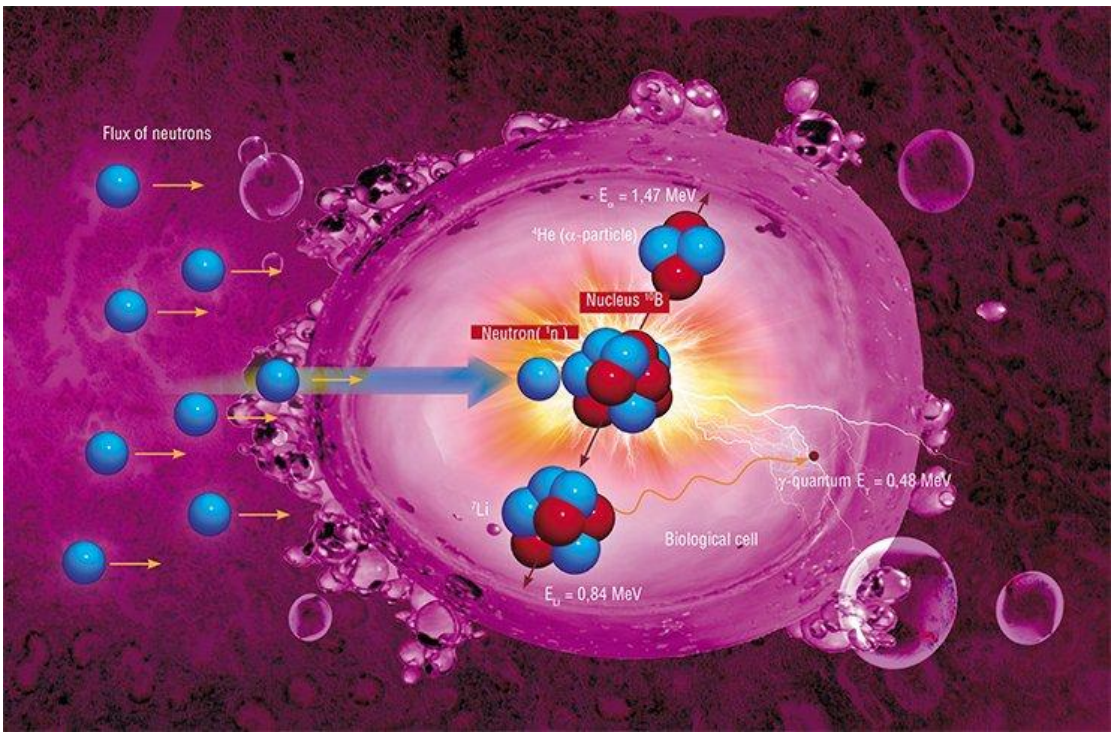
Η θεραπεία BNCT εκθέτει τόσο τα κακοήθη όσο και τα υγιή κύτταρα σε μικτό πεδίο ακτινοβολίας συστατικών υψηλού και χαμηλού LET, ακόμα κι αν η δέσμη επιθερμικών νετρονίων ήταν ιδανική. Επομένως, το βασικό πλεονέκτημα της θεραπείας είναι η ικανότητά της να συσσωρεύει επιλεκτικά ^{10}B σε κακοήθη κύτταρα σε όσο το δυνατόν υψηλότερη συγκέντρωση από ό,τι σε γειτονικά υγιή κύτταρα. Οι φορείς βορίου πρέπει να είναι ουσίες χαμηλής τοξικότητας που λαμβάνονται επιλεκτικά από κακοήθη κύτταρα [9]

Η θεραπεία δέσμευσης νετρονίων βορίου (BNCT) έχει μια μοναδική ιδιότητα της εκλεκτικής ακτινοβολίας βαρέων σωματιδίων σε κύτταρα όγκου. Το BNCT μπορεί να σχηματίσει μεγάλες διαβαθμίσεις δόσης μεταξύ των καρκινικών κυττάρων και των φυσιολογικών κυττάρων, ακόμη και αν οι δύο τύποι κυττάρων αναμειγνύονται στο όριο του όγκου. [10]
Αυτή η ιδιότητα καθιστά δυνατή τη χρήση του BNCT για προ-ακτινοβοληµένους τοπικά υποτροπιάζοντες όγκους. Οι ρηχές, τοπικά υποτροπιάζουσες βλάβες έχουν αντιμετωπιστεί με τη συγκεκριμένη θεραπεία λόγω της κακής διείσδυσης των νετρονίων στο ανθρώπινο σώμα.

Το BNCT έχει χρησιμοποιηθεί σε κλινικές μελέτες για υποτροπιάζοντα κακοήθη γλοιώματα και καρκίνους κεφαλής και τραχήλου χρησιμοποιώντας δέσμες νετρονίων που προέρχονται από ερευνητικούς αντιδραστήρες, αν και απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση λόγω του μικρού αριθμού ασθενών. [11]

Το BNCT για κοινούς καρκίνους θα είναι διαθέσιμο σε ιατρικά ιδρύματα που είναι εξοπλισμένα με σύστημα BNCT που βασίζεται σε επιταχυντές. Πολλαπλοί μεταστατικοί όγκοι του πνεύμονα έχουν διερευνηθεί ως μία από τις νέες υποψήφιες θεραπείες, επειδή το BNCT μπορεί να χορηγήσει θεραπευτικές δόσεις ακτινοβολίας στους όγκους, ενώ εξοικονομεί τον φυσιολογικό πνευμονικό ιστό.

Απαιτούνται περαιτέρω βασικές και κλινικές μελέτες για να προχωρήσουμε σε μια εποχή θεραπείας που βασίζεται σε επιταχυντές, όπου οι περισσότεροι ασθενείς που πάσχουν από ανθεκτικούς καρκίνους θα λαμβάνουν θεραπεία.[12]



Εικόνα 4.3 *Τριδιαάστατη απεικόνιση ακτινοβόλησης πυρήνα βορίου με επιθερμικα νετρόνια*

Κεφάλαιο 5ο

Επιταχυντής και φασματοσκοπία

5.1 BNCT και η ανάγκη για ανάλυση και απεικόνιση βορίου

Το BNCT όπως είδαμε και παραπάνω συντελεί μια βιολογικά στοχευμένη μορφή ακτινοθεραπείας, η οποία εκμεταλλεύεται την ικανότητα του μη ραδιενεργού ισοτόπου ^{10} B να συλλαμβάνει θερμικά νετρόνια με πολύ μεγάλη πιθανότητα (διατομή: 3837 barn), που οδηγεί στην πυρηνική αντίδραση:

$$^{10}B(n, \alpha,\gamma)^{7}Li \quad \textbf{(17)}$$

Αυτή η αντίδραση παράγει ακτίνες γάμμα 478 keV, σωματίδια He-4 και ιόντα ανάκρουσης Li-7, με τα δύο τελευταία να έχουν ιδιότητες υψηλής γραμμικής μεταφοράς ενέργειας (LET) και υψηλή σχετική βιολογική αποτελεσματικότητα (RBE) σε σχέση με την ακτινοβολία φωτονίων.

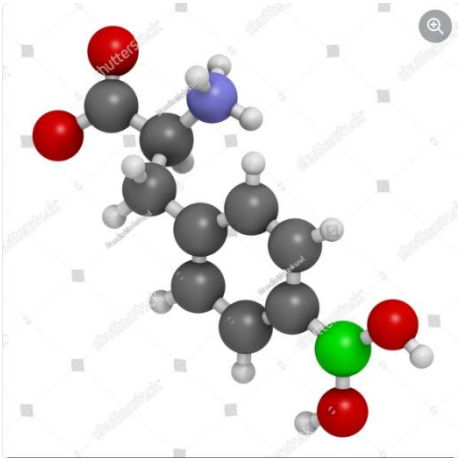
Το εύρος αυτών των σωματιδίων στον ιστό περιορίζεται στα 8 και 4 μm, αντίστοιχα, γεγονός που περιορίζει τις επιδράσεις τους σε μία διάμετρο κυττάρου. Επομένως, εάν το ^{10} B μπορεί να χορηγηθεί επιλεκτικά σε καρκινικά κύτταρα, το μικρό εύρος των φορτισμένων σωματιδίων με υψηλό LET προσφέρει τη δυνατότητα για στοχευμένη ακτινοβόληση μεμονωμένων καρκινικών κυττάρων. [20]

Για να αναπτυχθεί περαιτέρω το BNCT προς μια κλινική μέθοδο, πρέπει να εφαρμοστεί μια δυαδική θεραπεία στην οποία ένα φάρμακο, ευαίσθητο στη στόχευση καρκινικών κυττάρων, παρέχει επιλεκτικά το ισότοπο ^{10} B, και στο οποίο, μια υψηλή ένταση θερμικών νετρονίων παρέχεται στη θέση του όγκου., που συχνά θα είναι σε βάθος. Τέτοιες δέσμες ακτινοβολίας παράγουν μια πολύπλοκη κατανομή δόσης στον ιστό, που προκύπτει από προσπίπτοντα γρήγορα νετρόνια, προσπίπτουσες ακτίνες γάμμα και άλλα συστατικά που παράγονται από τη σύλληψη θερμικών νετρονίων στον ακτινοβολούμενο όγκο. Το κύριο συστατικό δόσης προέρχεται από την αντίδραση $^{10}B(n, \alpha)$ ^{7} Li και στην πραγματικότητα δεν μπορεί να περιγραφεί από τη συμβατική έννοια της απορροφούμενης δόσης επειδή η ενέργεια που απελευθερώνεται στην ύλη από τα α-σωματίδια και τα σωματίδια λιθίου είναι ανομοιογενή.

Το εύρος αυτών των σωματιδίων είναι μικρό, επομένως η κλινική αποτελεσματικότητα της θεραπείας είναι εγγυημένη μόνο εάν το βόριο βρίσκεται μέσα σε ένα κύτταρο όγκου και βέλτιστα κοντά σε μια ευαίσθητη περιοχή του καρκινικού κυττάρου, δηλαδή στον πυρήνα του κυττάρου. [20][21]

Ως εκ τούτου, είναι κρίσιμης σημασίας η απαίτηση να είναι επιτρεπτή η διερεύνηση της φυσιολογικής και φαρμακολογικής συμπεριφοράς των ^{10} B στον ασθενή. Οι χρησιμοποιούμενες μέθοδοι θα πρέπει να είναι κατάλληλες για την ακριβή μέτρηση της συγκέντρωσης ^{10} B σε ιστό, αίμα και ούρα καθώς και για τη μικροσκοπική χωρική κατανομή του σε κυτταρικό ή υποκυτταρικό επίπεδο. Στην ιδανική περίπτωση, αυτές οι μέθοδοι θα πρέπει να είναι μη επεμβατικές. Ωστόσο, πολύ λίγες μέθοδοι που έχουν αναπτυχθεί πληρούν αυτά τα κριτήρια: οι περισσότερες είναι επεμβατικές, αν και όχι απαραίτητα καταστροφικές. Μεταξύ των διαφόρων δυνατών τεχνικών, αυτές που βασίζονται στις ατομικές ιδιότητες του στοιχείου στόχου (δηλαδή, περιλαμβάνουν τα ηλεκτρονικά κελύφη του ατόμου) μπορεί να είναι χρήσιμες για στοιχειακή ποσοτικοποίηση, αλλά δεν μπορούν να κάνουν διάκριση μεταξύ των ισοτόπων ^{10} B ή ^{11} B. Μερικές από τις τεχνικές χρησιμοποιούν το ^{10} B προϊόντα πυρηνικής αντίδρασης για τη μέτρηση της συγκέντρωσης και της χωρικής κατανομής των ^{10} B στο αίμα, στον μακροσκοπικό ιστό, ακόμη και σε κυτταρικό επίπεδο

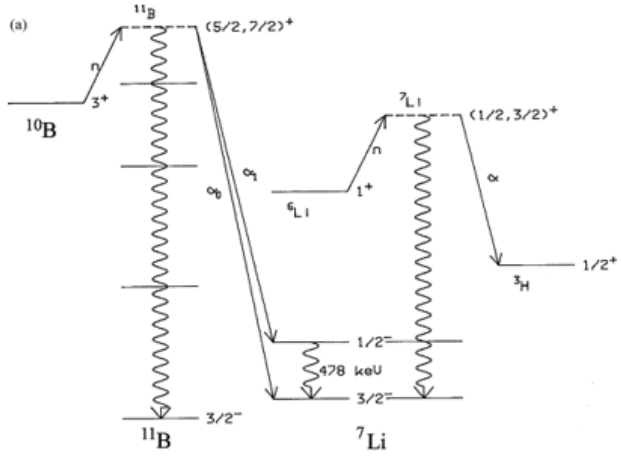
Μέθοδοι που βασίζονται στη φασματομετρία μάζας ή σε πυρηνικές διεργασίες (π.χ. η πυρηνική αντίδραση ^{10} B(n, α, γ) ^{7}Li) είναι κατάλληλα για BNCT. Μια περαιτέρω προσέγγιση είναι η δυνατότητα όχι μόνο να εξετάσουμε απευθείας το ισότοπο ^{10} B αλλά και να διερευνήσουμε τη φυσική και φαρμακολογική συμπεριφορά των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την κλινική BNCT. [21]



Εικόνα 5.1 *Μόριο φαρμάκου ^{10}B που χρησιμοποιείται στη θεραπεία δέσμευσης νετρονίων βορίου (BNCT). Τα άτομα αναπαρίστανται ως σφαίρες με συμβατική χρωματική κωδικοποίηση.*

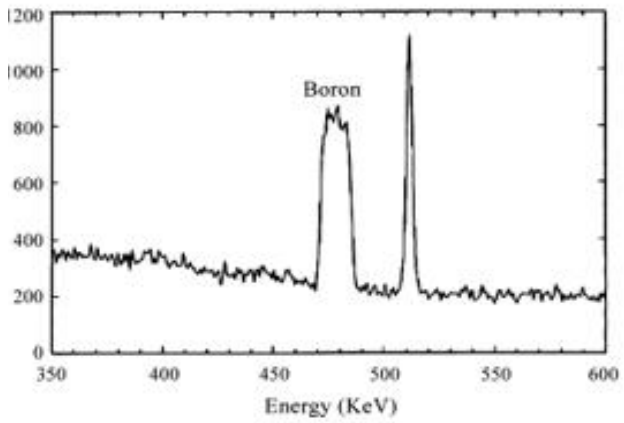
Φασματοσκοπία ακτινών γάμμα

Η Φασματοσκοπία ακτίνων γ είναι η ποσοτική μελέτη των ενεργειακών φασμάτων πηγών ακτίνων γ. Η άμεση ανάλυση ακτινών γάμμα (PGRA) είναι μια γρήγορη μέθοδος για τη μέτρηση του μέσου όρου ^{10} Β-περιεκτικότητας μακροσκοπικών δειγμάτων. Η μέθοδος χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση της συγκέντρωσης ^{10} Β σε δείγματα για τη θεραπεία δέσμευσης νετρονίων βορίου εδώ και πολλά χρόνια. Η αρχή του PGRA βασίζεται στη φασματοσκοπία ακτίνων γάμμα μετά τη σύλληψη νετρονίων σε ^{10} Β. Η ανάκρουση ^{7} πυρήνων Li από την αντίδραση ^{10} Β(n, α) ^{7} Li διασπάται στη βασική κατάσταση των ^{7} Li με την εκπομπή 478 keV φωτόνια. Ο ρυθμός εκπομπής των φωτονίων είναι ανάλογος με τον ρυθμό αντίδρασης της αντίδρασης σύλληψης νετρονίων και επομένως φέρει πληροφορίες για τη συγκέντρωση ^{10} Β. Μεταξύ άλλων δυνατοτήτων, οι πυρηνικοί αντιδραστήρες παρέχουν τις πιο συνηθισμένες πηγές νετρονίων. Συχνά, απαιτούνται συστήματα φιλτραρίσματος για την παραγωγή μιας δέσμης νετρονίων με την κατάλληλη ποιότητα. [22]



Σχήμα 5.2α

Σχήμα στάθμης για την αντίδραση ^{10} B(n,α) ^{7} Li.



Σχήμα 5.2β

Φάσμα ενέργειας φωτονίων από δείγμα που περιέχει 5 ppm ^{10} B.

Για παράδειγμα, στον αντιδραστήρα υψηλής ροής στο Petten, τα νετρόνια από έναν οριζόντιο σωλήνα ακτινικής δέσμης (HB 7) φιλτράρονται μέσω ενός συστήματος πολυανακλαστικού καθρέφτη εστίασης πριν φτάσουν στη θέση στόχο.

Μόνο τα θερμικά νετρόνια ικανοποιούν την προϋπόθεση για ολική ανάκλαση στα κάτοπτρα νετρονίων, καθώς το σύστημα είναι κλειστό για άμεση μετάδοση.
Έτσι τα επιθερμικά νετρόνια, τα ταχέα νετρόνια και τα φωτόνια από τον αντιδραστήρα απορροφώνται από το μεγαλύτερο μέρος των κατόπτρων νετρονίων, ενώ τα μεταδιδόμενα θερμικά νετρόνια εστιάζονται στον στόχο. Αυτό αποδίδει μια πυκνότητα ροής στη θέση στόχο 2×10^{7} cm^{-2} s^{-1} με αναλογία Cd περίπου 1000 και συνιστώσα φωτονίου στη δέσμη 0,01 $Gy\ h^{-1}$. Ένας ρυθμιστής μειώνει τη διατομή της δέσμης πάνω από το στόχο σε 2 cm × 2 cm. [22]
Η περιοχή κάτω από τη διευρυμένη γραμμή Doppler, που προέρχεται από τη μετάβαση των 478 keV στη βασική κατάσταση των ^{7}Li (7 α), αντιπροσωπεύει τη συγκέντρωση ^{10}B. Άλλα στοιχεία που υπάρχουν στο δείγμα εκπέμπουν επίσης φωτόνια μετά τη σύλληψη νετρονίων, το πιο σχετικό είναι το φωτόνιο των 2,2 MeV από την αντίδραση ^{1}H(n, γ). Ο ρυθμός μέτρησης αυτής της γραμμής υδρογόνου μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως συσκευή παρακολούθησης ροής νετρονίων. Στο Petten, χρησιμοποιήθηκαν ^{10}B δείγματα αναφοράς για την παρακολούθηση της δέσμης νετρονίων. [22][23].
Η προετοιμασία του δείγματος είναι αρκετά απλή. Για υγρά δείγματα (π.χ. αίμα, ούρα) ένας σταθερός όγκος (1,00 ml) εγχέεται σε ένα τυπικό φιαλίδιο και στη συνέχεια ζυγίζεται. Τα δείγματα ιστών απλώς ζυγίζονται. Τα φιαλίδια τοποθετούνται σε έναν εναλλάκτη δειγμάτων, ο οποίος επιτρέπει αυτόματες μετρήσεις 24 δειγμάτων σε μία εκτέλεση. Ένας τυπικός χρόνος μέτρησης είναι 5 λεπτά ανά δείγμα, για SD περίπου 0,5 ppm ^{10}B. Το PGRA έχει εφαρμοστεί στον ποιοτικό έλεγχο των ενώσεων BSH και BPA, σε μελέτες πρόσληψης βορίου, φαρμακοκινητικές μελέτες και μετρήσεις συγκέντρωσης βορίου στο αίμα κατά τη διάρκεια BNCT ασθενών.
Το τελευταίο είναι ένα σημαντικό εργαλείο για την προσαρμογή του προγραμματισμού θεραπείας του ασθενούς και τη δοσιμετρία κατά τη διάρκεια του BNCT. Η μετρούμενη συγκέντρωση ^{10}B από το BPA στο αίμα ενός ασθενούς χρησιμοπιείται για την προσαρμογή της υποθετικής εξιδανικευμένης φαρμακοκινητικής καμπύλης στην πραγματική κατάσταση.

Αυτό επιτρέπει μια αναπροσαρμογή μεταξύ των ακτινών του υπολογιζόμενου χρόνου έκθεσης (από τον προγραμματισμό θεραπείας), κατά τη διάρκεια μιας θεραπείας BNCT σύμφωνα με την πραγματική συγκέντρωση βορίου στο αίμα του ασθενούς. Για να γίνει μια τέτοια προσαρμογή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, είναι υποχρεωτική μια πολύ γρήγορη αναλυτική μέθοδος, όπως συμβαίνει με το PGRA. [23]

Η παρούσα εγκατάσταση PGRA στο HFR παρέχει γρήγορες (περίπου 5 λεπτά ανά δείγμα), ακριβείς (τυπική απόκλιση περίπου 0,5 ppm) και μη καταστροφικές μετρήσεις ^{10} συγκεντρώσεων B έως 1 ppm, κατάλληλες για μεγάλο αριθμό μακροσκοπικών δειγμάτων (0,4 –1,0 ml) ιστού, αίματος και ούρων. Ο κύριος περιορισμός αυτής της μεθόδου, το σχετικά μεγάλο μέγεθος δείγματος, μπορεί να μειωθεί περαιτέρω με τη βελτίωση της θωράκισης και της γεωμετρίας της εγκατάστασης για τη μείωση του φόντου στα φάσματα των ακτίνων γάμμα.

Το PGRS μετρά την ολοκληρωμένη συγκέντρωση ^{10} B μέσα σε ένα δείγμα, επομένως δεν μπορεί να δείξει καμία ανομοιογένεια των ^{10}B-συγκέντρωση σε ένα πιθανώς ανομοιογενές δείγμα. Τέτοιες ανομοιογένειες μπορεί να είναι σχετικές στο BNCT καθώς ο όγκος ιστού που μπορεί να μετρηθεί με PGRS είναι πολύ μεγαλύτερος από τον όγκο που ακτινοβολείται με μια αντίδραση δέσμευσης νετρονίων βορίου.

Περαιτέρω εφαρμογή του PGRA για BNCT περιλαμβάνει τη δυνατότητα *in vivo* φασματοσκοπίας ακτινών γάμμα του ασθενούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

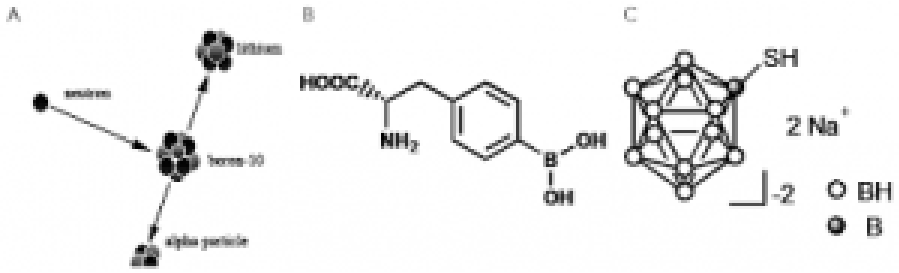
Το τηλεσκόπιο ακτίνων γάμμα μπορεί να παρέχει *in vivo* δοσιμετρία και μέτρηση 10 συγκεντρώσεων B, κατά μέσο όρο σε όγκο αρκετών cm^3 και σε χρονικό διάστημα περίπου 2 λεπτών. Αυτή η μέθοδος, ωστόσο, χρειάζεται περαιτέρω βελτίωση για εφαρμογή σε κλινική ρουτίνα. [23]

5.2 BNCT και επιταχυντής

Στους ασθενείς που υποβάλλονται σε BNCT χορηγείται ένα αντιδραστήριο με βάση το βόριο, που συχνά εγχέεται ενδοφλεβίως, το οποίο συσσωρεύεται στα καρκινικά κύτταρα. Όταν ένα σταθερό ισότοπο βορίου (βόριο-10) του αντιδραστηρίου χτυπηθεί από μια δέσμη νετρονίων στα καρκινικά κύτταρα, συλλαμβάνει νετρόνια, γεγονός που προκαλεί πυρηνική αντίδραση και δημιουργία ενεργητικού ηλίου (σωματίδιο άλφα) και πυρήνων λιθίου. Οι πυρήνες εναποθέτουν την ενέργειά τους μέσα στο κύτταρο του όγκου, προκαλώντας βλάβη και κυτταρικό θάνατο.

Ο όγκος στοχεύεται με την επιλεκτική εισαγωγή του αντιδραστηρίου βορίου στα καρκινικά κύτταρα και όχι με την στόχευση της δέσμης στα κύτταρα, όπως σε άλλες θεραπείες ακτινοβολίας, στις οποίες ο υγιής ιστός μπορεί να υποστεί βλάβη ως αποτέλεσμα. Η υψηλή βιολογική αποτελεσματικότητα αυτής της διαδικασίας και η στοχευμένη με ακρίβεια κυτταρική βλάβη είναι τα κύρια πλεονεκτήματα του BNCT στην κλινική θεραπεία. [24]

Η αποτελεσματικότητα του BNCT εξαρτάται κυρίως από τη συγκέντρωση βορίου και την κατανομή του σε στοχευμένα καρκινικά κύτταρα. Σημαντική πρόοδος έχει σημειωθεί τα τελευταία χρόνια στη βελτιστοποίηση των ενώσεων του βορίου και στον έλεγχο της συσσώρευσής τους στα καρκινικά κύτταρα.



Εικόνα 5.3
Απεικόνιση μορίων

Πρόσφατα, ο πιο κοινός φορέας βορίου - βορονοφαινυλαλανίνη (BPA) - με σήμανση φθόριο-18 (F-BPA) αναπτύχθηκε και εφαρμόστηκε με επιτυχία για την παρακολούθηση της φαρμακοκινητικής του BPA με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET), η οποία επιτρέπει τη συλλογή πληροφοριών που αφορούν τον όγκο καθώς και αξιολόγηση της συσσώρευσης βορίου τόσο στον όγκο όσο και στον φυσιολογικό ιστό. [24]

Ένας άλλος λόγος για το ανανεωμένο ενδιαφέρον για το BNCT είναι μια πρόσφατη τεχνολογική ανακάλυψη που έγινε στην παραγωγή νετρονίων με συμπαγή επιταχυντή, η οποία επιτρέπει την εγκατάσταση επιταχυντών σε νοσοκομεία και ερευνητικά κέντρα για τον καρκίνο. Μόλις πριν από μια δεκαετία, το BNCT έπρεπε συνήθως να εκτελείται σε ερευνητικούς αντιδραστήρες ικανούς να προσφέρουν την απαιτούμενη ένταση και

ποιότητα δέσμης νετρονίων για την ακτινοβόληση των ασθενών. Η ανάγκη να πάτε σε μια εγκατάσταση ακτινοβολίας, όπως ένας πρύτανης έρευνας, επηρέασε αρνητικά τη δημόσια αποδοχή αυτής της θεραπείας. Χάρη στις πρόσφατες εξελίξεις στην τεχνολογία των επιταχυντών και στις επιλογές παραγωγής νετρονίων που βασίζονται σε επιταχυντές, οι ασθενείς μπορούν τώρα να υποβληθούν σε BNCT σε νοσοκομειακό περιβάλλον, όπως και σε πιο συμβατικές θεραπείες. [24]

Εικόνα 5.4

Σύστημα BNCT που βασίζεται σε επιταχυντή υπό κατασκευή, που δείχνει ηλεκτροστατικό επιταχυντή πρωτονίων (στα αριστερά) και γραμμή μεταφοράς δέσμης προς τον στόχο παραγωγής νετρονίων (στα δεξιά).

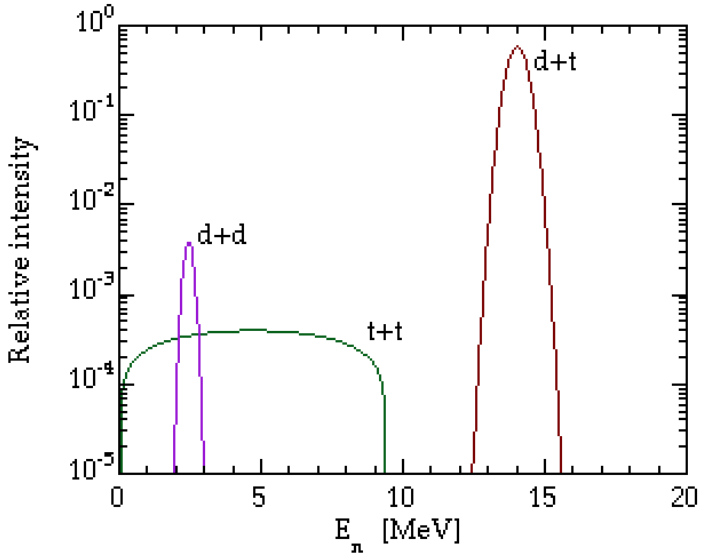
Κεφάλαιο 6ο

Ερευνητική προσέγγιση

Κατά τη πειραματική προσέγγιση της εργασίας μελετήθηκε ένας όγκος εγκεφάλου. Τέτοιου είδους όγκοι είναι δύσκολο να αντιμετωπιστούν με χειρουργικές επεμβάσεις, καθώς τα θερμικά και επιθερμικά νετρόνια παίζουν σημαντικό ρόλο στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Τα θερμικά νετρόνια αντιμετωπίζουν εύκολα όγκους που εντοπίζονται στην επιφάνεια του ιστού, σε αντίθεση με το επιθερμικά νετρόνια που χρησιμοποιούνται για όγκους που βρίσκονται σε βάθος.

Στη παρούσα μελέτη δημιουργήθηκε ένας κώδικας MCNP για την γεωμετρία της προσομοίωσης, όπου για την οπτικοποίηση της χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα VISED.

Πιο συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκε φάσμα γεννήτριας από δευτέριο δευτέριο ενέργειας από 2 MeV έως 3MeV, όπως φαίνεται και στο παρακάτω σχήμα, από όπου προέκυψαν οι τιμές της ενέργειας και της σχετικής έντασης που χρησιμοποιήθηκαν στο κώδικα.



Σχήμα 6.1 *Φασματική κατανομή ενέργειας*

Για τη γεωμετρική απεικόνιση του κώδικα και τον καθορισμό των κατάλληλων υλικών έγιναν αρκετές δοκιμές στις διαστάσεις, τα πάχη και τα ίδια τα υλικά, ώστε να επιτευχθεί το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα. Σκοπός της προσομοίωσης είναι να αυξηθούν τα επιθερμικά νετρόνια που είναι μεγαλύτερης ενέργειας, ώστε μέχρι να φτάσουν στο σημείο του όγκου να γίνουν θερμικά, δηλαδή να χάσουν ένα μέρος της ενέργειας τους.

Στο πρώτο κομμάτι της εργασίας παρουσιάζονται οι μετρήσεις για τον υπολογισμό της ροής της δέσμης των νετρονίων που εξέρχονται από τον επιταχυντή. Κατά τη πρώτη δοκιμή, χρησιμοποιώντας ως υλικά το fluental, το μόλυβδο και τον άνθρακα προέκυψαν τα παρακάτω πειραματικά δεδομένα, καθώς μεταβάλαμε τις διαστάσεις των υλικών σε κάθε μέτρηση, ξεκινώντας για το fluental και τα υπόλοιπα υλικά από τη θέση -49.

Πίνακας 6.1 *Υπολογισμοί της ροής για το Fluental*

d	θερμικά	Επιθερμικά	Ταχέα	Σφάλμα	Επιθερμικά/ταχέα	Επιθερμικά/ Θερμικά
-49	4,10E-07	7,58E-05	4,45E-03	0,0009	1,71E-02	1,85E+02
-48	4,92E-07	9,80E-05	3,21E-03	0,0014	3,05E-02	1,99E+02
-47	5,34E-07	1,15E-04	2,43E-03	0,0015	4,74E-02	2,15E+02
-46	6,44E-07	1,30E-04	0	0,0016	6,86E-02	2,02E+02
-45	6,52E-07	1,42E-04	0	0,0021	9,41E-02	2,19E+02
-44	6,95E-07	1,52E-04	0	0,0024	1,00E-01	2,18E+02
-43	7,48E-07	1,58E-04	1,01E-03	0,0025	1,56E-01	2,11E+02
-42	7,36E-07	1,61E-04	8,39E-04	0,003	1,91E-01	2,18E+02
-41	8,90E-07	1,61E-04	7,01E-04	0.0033	2,30E-01	1,81E+02
-40	8,07E-07	1,59E-04	5,88E-04	0,0035	2,71E-01	1,97E+02
-39	9,11E-07	1,60E-04	4,97E-04	0,0038	3,23E-01	1,76E+02
-38	8,38E-07	1,57E-04	4,15E-04	0,0041	3,79E-01	1,88E+02
-37	9,29E-07	1,52E-04	3,55E-04	0,0045	4,29E-01	1,64E+02
-34	9,43E-07	1,36E-04	2,23E-04	0,0054	6,08E-01	1,44E+02
-31	9,60E-07	1,18E-04	1,43E-04	0,0065	8,23E-01	1,23E+02
-30	1,05E-06	1,10E-04	1,23E-04	0,0068	8,96E-01	1,05E+02
-29	1,01E-06	1,05E-04	1,05E-04	0,007	9,95E-01	1,04E+02
-28	1,10E-06	1,00E-04	9,17E-05	0,0075	1,09E+00	9,08E+01
-27	9,97E-07	9,38E-05	7,98E-05	0,0078	1,18E+00	9,41E+01
-26	1,09E-06	8,81E-05	6,87E-05	0,0082	1,28E+00	8,09E+01
-25	1,23E-06	8,44E-05	6,00E-05	0,0086	1,41E+00	6,87E+01
-22	1,18E-06	7,05E-05	4,00E-05	0,0098	1,76E+00	5,98E+01
-19	2,08E-06	5,80E-05	2,69E-05	0,0112	2,16E+00	2,79E+01
-16	2,69E-06	4,89E-05	1,80E-05	0,0134	2,71E+00	1,82E+01

Παρατηρούμε από τα αποτελέσματα ότι στις θέσεις -42, -41, και -39 το αποτέλεσμα είναι σχεδόν το ίδιο και στα όρια του στατιστικού σφάλματος. Παράλληλα όμως στα αντίστοιχα αποτελέσματα για τα ταχέα νετρόνια σημειώνονται σημαντικές διαφορές δηλαδή από 1.00E-3 πέφτει στο 6.58E-4. Αυτό μας δείχνει ότι στην πραγματικότητα δεν είναι αρκετό αυτό το υλικό για να μειώσει την ροή των ταχέων νετρονίων οπότε πρέπει να προστεθεί ακόμα κάτι είτε σαν φίλτρο είτε σαν επιβραδυντής.

Με βάση τα παραπάνω, χρησιμοποιήθηκε μαζί με το fluental ένας ακόμη επιβραδυντής από βαρύ ύδωρ (D_2O), με σκοπό την καλύτερη δυνατή ροή των επιθερμικών νετρονίων. Από τα δεδομένα που συλλέξαμε μεταβάλλοντας το πάχος του επιβραδυντή κατά 0,5cm κάθε φορά, διαπιστώσαμε, όπως φαίνεται και στον πίνακα 7.1, πως αυτό το υλικό από μόνο του δεν είναι αρκετό ώστε να μειώσει την ροή των ταχέων νετρονίων.

Πίνακας 6.2 *Υπολογισμοί της ροής με χρήση επιβραδυντή D_2O*

Πάχος D20	Θερμικά	Επιθερμικά	Ταχέα	Σφάλμα	Επιθερμικά/Θερμικά	Επιθερμικά/ταχέα
0,5	8,84E-07	1,61E-04	3,81E-04	0,0043	181,76	4,22E-01
1	1,17E-06	1,67E-04	3,49E-04	0,0045	142,62	4,79E-01
1,5	1,00E-06	1,74E-04	3,17E-04	0,0047	172,96	5,48E-01
2	1,41E-06	1,78E-04	2,89E-04	0,0048	126,10	6,16E-01
2,5	1,59E-06	1,81E-04	2,62E-04	0,0051	113,62	6,91E-01
3	1,70E-06	1,81E-04	2,36E-04	0,0051	106,74	7,69E-01
3,5	2,30E-06	1,81E-04	2,13E-04	0,0054	78,64	8,51E-01
4	2,85E-06	1,80E-04	1,91E-04	0,0054	63,31	9,44E-01
4,5	3,11E-06	1,80E-04	1,74E-04	0,0056	57,87	1,04E+00
5	4,25E-06	1,76E-04	1,57E-04	0,0061	41,44	1,12E+00
5,5	4,61E-06	1,74E-04	1,41E-04	0,006	37,61	1,23E+00

Προκειμένου να ληφθεί μια κατάλληλη δέσμη νετρονίων προσθέσαμε μαζί με τον επιβραδυντή D_2O και ένα φίλτρο από Ni-60, ώστε να βελτιώσουμε την αναλογία των επιθερμικών νετρονίων ως προς τα ταχέα. Έτσι, αφήνοντας σταθερό το πάχος του επιβραδυντή στα 0,5cm και αυξάνοντας μόνο το πάχος του φίλτρου Ni-60 κατά 0,5cm σε κάθε μέτρηση, συλλέξαμε τα παρακάτω πειραματικά δεδομένα.

Πίνακας 6.3 *Ροή νετρονίων με τη χρήση φίλτρου Ni-60*

Πάχος Ni-60	θερμικά	Επιθερμικά	Ταχέα	Σφάλμα	Επιθερμικά/Θερμικά	Επιθερμικά/ταχέα
0,5	8,48E-07	1,51E-04	3,56E-04	0,0049	178,1	1,78E+02
1	7,91E-07	1,43E-04	3,32E-04	0,0052	180,9	1,81E+02
1,5	6,38E-07	1,35E-04	3,09E-04	0,0053	212,0	2,12E+02
2	5,53E-07	1,31E-04	2,88E-04	0,0055	237,0	2,37E+02
2,5	5,21E-07	1,20E-04	2,69E-04	0,0055	230,4	2,30E+02
3	4,67E-07	1,16E-04	2,52E-04	0,0055	248,0	2,48E+02
3,5	4,56E-07	1,12E-04	2,37E-04	0,0058	244,5	2,45E+02
4	4,23E-07	1,06E-04	2,23E-04	0,0059	251,3	2,51E+02
4,5	3,98E-07	9,97E-05	2,09E-04	0,006	250,2	2,50E+02
5	3,72E-07	9,55E-05	1,96E-04	0,0061	256,7	2,57E+02
5,5	3,54E-07	9,02E-05	1,83E-04	0,0063	255,0	2,55E+02
6	3,89E-07	8,38E-05	1,71E-04	0,0063	215,5	2,16E+02
6,5	3,22E-07	8,10E-05	1,58E-04	0,0064	251,4	2,51E+02
7	3,12E-07	7,74E-05	1,51E-04	0,0066	248,0	2,48E+02
7,5	3,18E-07	7,27E-05	1,40E-04	0,0067	228,5	2,29E+02
8	3,23E-07	6,83E-05	1,31E-04	0,0068	211,1	2,11E+02
8,5	3,00E-07	6,56E-05	1,24E-04	0,0069	218,4	2,18E+02
9	3,36E-07	6,25E-05	1,15E-04	0,007	186,3	1,86E+02
9.5	3,12E-07	5,92E-05	1,10E-04	0,0072	189,7	1,90E+02
10	3,06E-07	5,49E-05	1,03E-04	0,0074	179,1	1,79E+02
10.5	3,42E-07	5,31E-05	9,56E-05	0,0078	155,5	1,56E+02
11	3,35E-07	5,09E-05	9,04E-05	0,0078	152,1	1,52E+02

Από το παραπάνω πίνακα παρατηρούμε πως με τη χρήση του φίλτρου Ni-60 έχει βοηθήσει στη μείωση της ροής των ταχέων νετρονίων. Παρόλα αυτά τα θερμικά νετρόνια, όπως φαίνεται και στη δεύτερη στήλη του πίνακα δεν έχουν μειωθεί όσο θα θέλαμε εφόσον ο λόγος των επιθερμικών προς τα θερμικα νετρονία δεν είναι ο επιθυμητός.

Για αυτό το λόγο αντικαταστήσαμε το υλικό του φίλτρου με κάδμιο (Cd), μεταβάλλοντας σε κάθε μέτρηση το πάχος του επιβραδυντή και το πάχος του φίλτρου. Έτσι, ξεκινώντας από 4,5cm D_2O και 0,5cm Cd προέκυψαν τα παρακάτω πειραματικά δεδομένα του πίνακα 7.3

Πίνακας 6.4 *Ροή νετρονίων με τη χρήση επιβραδυντή D_2O και φίλτρο Cd*

Πάχος	Θερμικά νετρόνια	Επιθερμικά νετρόνια	Ταχέα νετρόνια	Επιθερμικά/Θερμικά	Επιθερμικά/ταχέα
4,5+0,5	2,63E-07	1,72E-04	1,70E-04	654,78	1,01E+00
5,5+1	2,53E-07	1,45E-04	1,28E-04	575,08	1,13E+00
5+1	2,54E-07	1,43E-04	1,35E-04	562,00	1,06E+00
5+0,5	2,83E-07	1,58E-04	1,46E-04	558,30	1,08E+00
4,5+0,3	2,49E-07	1,78E-04	1,75E-04	714,86	1,02E+00
4,5+0,2	2,80E-07	1,81E-04	1,78E-04	647,98	1,02E+00
4,5+0,1	2,65E-07	1,83E-04	1,79E-04	693,43	1,03E+00

Από τις δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν τα αποτελέσματα δείχνουν ότι 0,1cm από κάδμιο (Cd) και 4,5 cm από βαρύ ύδωρ (D_2O) ως επιβραδυντή ταχέων νετρονίων μας δίνουν την επιθυμητή ροή νετρονίων.

Το δεύτερο κομμάτι της εργασίας εστιάζει στον υπολογισμό της ροής των νετρονίων που φτάνουν στο κεφάλι. Έτσι, προέκυψαν οι μετρήσεις της ροής στο κεφάλι από το δέρμα μέχρι το κέντρο του εγκεφάλου ανά μισό εκατοστό.

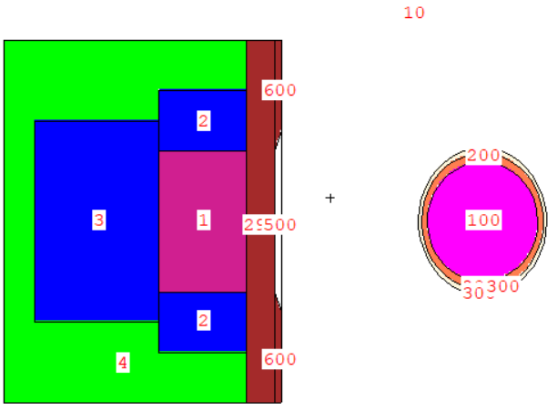
Πίνακας 6.5 *Ροή νετρονίων στο κεφάλι*

Απόσταση	Θερμικά	Επιθερμικά	Ταχέα	Επιθερμικά/Θερμικά	Επιθερμικά/ταχέα
10	1,46E-05	4,74E-05	3,63E-05	3,24E+00	1,30E+00
9,5	2,90E-05	6,28E-05	3,50E-05	2,17E+00	1,79E+00
9	3,93E-05	5,92E-05	3,29E-05	1,51E+00	1,80E+00
8,5	4,06E-05	5,06E-05	2,74E-05	1,25E+00	1,85E+00
8	4,87E-05	5,43E-05	2,50E-05	1,11E+00	2,18E+00
7,5	5,36E-05	4,81E-05	2,33E-05	8,98E-01	2,06E+00
7	6,00E-05	4,27E-05	2,05E-05	7,12E-01	2,08E+00
6,5	6,34E-05	3,50E-05	1,92E-05	5,52E-01	1,82E+00
6	6,54E-05	3,25E-05	1,77E-05	4,96E-01	1,83E+00
5,5	6,54E-05	2,63E-05	1,55E-05	4,01E-01	1,69E+00
5	6,15E-05	2,56E-05	1,33E-05	4,17E-01	1,93E+00
4,5	5,99E-05	2,31E-05	1,27E-05	3,86E-01	1,83E+00
4	5,79E-05	1,96E-05	1,17E-05	3,38E-01	1,68E+00
3,5	5,40E-05	1,80E-05	9,57E-06	3,34E-01	1,89E+00
3	5,09E-05	1,57E-05	8,98E-06	3,07E-01	1,74E+00
2,5	4,57E-05	1,64E-05	8,15E-06	3,59E-01	2,01E+00
2	4,18E-05	1,34E-05	7,04E-06	3,20E-01	1,90E+00
1,5	4,00E-05	1,23E-05	5,79E-06	3,07E-01	2,12E+00
1	3,56E-05	1,20E-05	5,43E-06	3,37E-01	2,20E+00
0,5	3,14E-05	1,06E-05	4,79E-06	3,36E-01	2,20E+00
0	2,83E-05	8,38E-06	4,42E-06	2,97E-01	1,90E+00

Από τα παραπάνω παρατηρούμε, πως μέχρι τα 7,5cm τα επιθερμικά νετρόνια ήταν περισσότερα από τα θερμικά δίνοντας μια θετική αναλογία μεταξύ τους. Από εκεί και πέρα παρατηρούμε συνεχή μείωση των επιθερμικών νετρονίων. Αυτό ήταν αναμενόμενο, εφόσον τα επιθερμικά νετρόνια μέχρι να φτάσουν στο σημείο του όγκου χάνουν ενέργεια, οπότε μετατρέπονται σε θερμικά νετρόνια μικρότερης ενέργειας. Όσο πιο κοντά φτάνουμε στο κέντρο του εγκεφάλου τόσο αυξάνεται η διαφορά μεταξύ των επιθερμικών και των θερμικών νετρονίων.

Επομένως η τελική γεωμετρική διαμόρφωση του κώδικα αποτελείται από:

1. Fluental, που ξεκινάει από τη θέση -52 και φτάνει ως την θέση -38, άρα διαθέτει πάχος 14cm. Το υλικό αυτό, διαμορφώνει το φάσμα της ενέργειας των νετρονίων σε κατάλληλο εύρος επιθερμικής ενέργειας. (κελί 1).
2. Βαρύ Ύδωρ (D_2O) πάχους 4,5cm για το κελί 299 και 1cm για το κελί 600, που λειτουργεί ως επιβραδυντή για τη μείωση των ταχέων νετρονίων (κελί 299+600).
3. Μόλυβδος (Pb), πάχους 20cm για το κελί 3, καθώς φτάνει από τη θέση -72 ως τη θέση -52 και 14cm για το κελί 2 από τη θέση -52 ως τη θέση -38. Ο μόλυβδος χρησιμοποιείται σαν φίλτρο ακτινών γ. (κελί 2+3).
4. Άνθρακα (C), που ξεκινάει από τη θέση -38 και φτάνει ως την θέση -77, άρα διαθέτει πάχος 39cm και χρησιμοποιείται για την μείωση της δόσης νετρονίων και του ρυθμού δόσης εκτός στόχου (κελί 4).
5. Κάδμιο (Cd), πάχους 0,1cm καθώς διαθέτει μεγάλη διατομή απορρόφησης θερμικών νετρονίων χαμηλής ενέργειας χωρίς να απορροφούν σημαντικό μέρος των επιθερμικών. (κελί 298).



Εικόνα 6.1 *Εικόνα Γεωμετρική διαμόρφωση της προτεινόμενης εγκατάστασης BNCT*

Κεφάλαιο 7ο
Συμπεράσματα

Η θεραπεία δέσμευσης νετρονίων βορίου (BNCT) είναι μια μη επεμβατική θεραπευτική τεχνική για τη θεραπεία επεμβατικών κακοήθων όγκων. Βασίζεται στη χρήση νετρονίων για τη δημιουργία ενεργητικών σωματιδίων άλφα για την καταστροφή των κυττάρων εντός του όγκου, αλλά όχι στον περιβάλλοντα ιστό.

Κατά τη πειραματική προσέγγιση, χρησιμοποιήθηκαν 14cm fluental, 39cm C, 20cm + 14cm Pd, 4,5cm και άλλα 1cm D_2O. Για να επιτύχουμε τη καλύτερη δυνατή ροή νετρονίων, χρειάστηκε να μειώσουμε τη ροή των ταχέων νετρονίων. Για αυτό το λόγο, προσθέσαμε ακόμα έναν επιβραδυντή D_2O πάχους 0,5cm. Πράγματι, σημειώθηκε μείωση στη ροή των ταχέων νετρονίων, παρόλα αυτά δεν προέκυψαν τα επιθυμητά αποτελέσματα, καθώς το υλικό αυτό από μόνο του δεν ήταν αρκετό. Έτσι, οδηγηθήκαμε στο συμπέρασμα πως χρειάζεται να προστεθεί μαζί με τον επιβραδυντή D_2O και ένα φίλτρο, ώστε να αυξηθούν τα επιθερμικά νετρόνια, χρησιμοποιώντας σαν φίλτρο το υλικό Ni-60 πάχους 0,5cm. Όμως, κατά τις μετρήσεις που λάβαμε μεταβάλλοντας σταδιακά το πάχος του φίλτρου, συμπεράναμε πως το Ni-60 δεν ήταν το ιδανικό φίλτρο που χρειαζόμασταν. Αντικαθιστώντας λοιπόν, το υλικό του φίλτρου με Cd (κάδμιο) πάχους 0,1cm και μεταβάλλοντας τον επιβραδυντή D_2O σε πάχος 4,5cm καταφέραμε να λάβουμε την καταλληλότερη ροή νετρονίων. Εφόσον, μειώθηκε η ροή των ταχέων νετρονίων και αυξήθηκε η ροή των επιθερμικών, πετύχαμε τον επιθυμητό λόγο των επιθερμικών νετρονίων ως προς τα ταχέα. Καταληκτικά, συμπεραίνουμε, πως με την αύξηση των επιθερμικών νετρονίων παρατηρούμε και μεταβολές στη ροή των θερμικών και των ταχέων νετρονίων, εφόσον τόσο τα θερμικά όσο και τα επιθερμικά νετρόνια που εξέρχονται σταδιακά μειώνονται. Με τη χρήση των φίλτρων, επιτυγχάνουμε την αύξηση των επιθερμικών νετρονίων, καθώς αποτελούν νετρόνια μεγάλης ενέργειας. Με αυτό το τρόπο, μέχρι η δέσμη νετρονίων που εξέρχεται από τον επιταχυντή μέχρι να φτάσει στο σημείο του όγκου, τα επιθερμικά νετρόνια θα έχουν χάσει ένα μέρος της ενέργειας τους και έτσι θα έχουν μετατραπεί σε θερμικά νετρόνια μικρότερης ενέργειας.

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Floberg J., The physics of boron neutron capture therapy: an emerging and innovative treatment for glioblastoma and melanoma
2. Chadwick, J., (1932), Proc. Roy. Soc. Lond. A, 136, 692-708
3. Taylor, H. J., Goldhaber M (1935), Nature (Lond.), 135, 341–348
4. Locher, G. L., (1936), Amer. J. Roentgenol. Radium Ther., 36, 1–13
5. Sweet, W. H. (1951), The uses of nuclear disintegration in the diagnosis and treatment of brain tumor, New England Journal of Medicine, 245 (23): 875–8, doi: 10.1056/NEJM19511206245230
6. H. Hatanaka, (1986), Clinical experience of boron-neutron capture therapy for gliomas – a comparison with conventional chemo-immuno-radiotherapy, In: H. Hatanaka ed Boron Neutron Capture Therapy for Tumours. Nishimura Co., Niigata 349-379 http: //www. osaka-u. ac. jp/en/news/ResearchRelease/2013/09/20130906_1
7. Coderre JA, Morris GM. The radiation biology of boron neutron capture therapy. Radiat Res 1999;151:1–18
8. Morris GM, Coderre JA, Hopewell JW., et al. Response of the central nervous system to boron neutron capture irradiation: evaluation using rat spinal cord model. Radiother Oncol 1994;32:249–55
9. Morris GM, Coderre JA, Hopewell JW., Micca PL, Rezvani M. Response of rat skin to boron neutron capture therapy with p-boronophenylalanine or borocaptate sodium. Radiother Oncol 1994;32:144–53
10. Locher GL (1936) Biological effects and therapeutic possibilities of neutron. Am J Roentgenol Radium Ther 36:1–13
11. Coderre JA, Morris GM (1999) The radiation biology of boron neutron capture therapy. Radiat Res 151:1–18
12. Soloway AH, Hatanaka H, Davis MA (1967) Penetration of brain and brain tumor. VII. Tumor-binding sulfhydryl boron compound. J Neurosurg 9:200–209

13. Therapeutic success of boron neutron capture therapy (BNCT) mediated by a chemically non-selective boron agent in an experimental model of oral cancer: a new paradigm in BNCT radiobiology Radiat Res(2006)

14. Application of boron neutron capture therapy to the treatment of anaplastic thyroid carcinoma: current status and future perspectives Curr Opin Endocrinol Diab (2005)

15. Effectiveness of BNCT for recurrent head and neck malignancies
Appl Radiat Isot(2004)

16. Barth RF, Soloway AH, Fairchild RG, Brugger RM. Boron neutron capture therapy for cancer, realities and prospects. Cancer. 1992;7:2995–3007.

17. Diaz AZ. Assessment of the results from the phase I/II boron neutron capture therapy trials at the brookhaven national laboratory from a clinician's point of view. J Neurooncol. 2003;62:101–09

18. Moss RL. Critical review, with an optimistic outlook, on Boron Neutron Capture [3] Therapy (BNCT) Appl Radiat Isotopes [Internet] 2014

19. Effectiveness of BNCT for recurrent head and neck malignancies
Appl Radiat Isot(2004)

20. Improving boron isotope ratio measurement precision with quadrupole inductively coupled plasma-mass spectrometry Spetrochim Acta-PartB (2000)

The EORTC boron neutron capture therapy (BNCT) group: achievements and future projects Eur J Cancer, 38 (2002), pp. S31-S34

21. Techniques for boron determination and their application to the analysis of plant and soil samples Plant Soil, 193 (1997), pp. 121-148

22. First BNCT treatment of a skin melanoma in Argentina: dosimetric analysis and clinical outcome Appl Radiat Isot, 61 (2004), pp. 1101-1105

23. Moss RL. Critical review, with an optimistic outlook, on Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) *Appl Radiat Isotopes [Internet]* 2014

24. Barth, Rolf F.; Soloway, Albert H.; Fairchild, Ralph G. (15 Feb 1990). «Boron Neutron Capture Therapy of Cancer». *Cancer Research* **50** (4): 1061–1070. PMID 2404588.

Παράρτημα-Α΄

Αρχείο εξόδου

```
1mcnpx    version 2.4.0 ld=Thu Aug 01 08:00:01 MST 2002
04/10/25 12:10:00

******************************************************************************
*************   probid =   04/10/25 12:10:00
 IN=BNCTA3

 ***************************************************
 *                                                 *
 *            Copyright Notice for MCNPX           *
 *                                                 *
 * This program was prepared by the Regents of the *
 * University of California at Los Alamos National *
 * Laboratory (the University) under contract number *
 * W-7405-ENG-36 with the U.S. Department of Energy *
 * (DOE).  The University has certain rights in the *
 * program pursuant to the contract and the program *
 * should not be copied or distributed outside your *
 * organization.   All rights in the program are    *
 * reserved by the DOE and the University.  Neither *
 * the U.S. Government nor the University makes any *
 * warranty, express or implied, or assumes any     *
 * liability or responsibility for the use of this  *
 * software.                                        *
 *                                                 *
 ***************************************************
    1-       c cell card
    2-       1      1  -2.9  1 -2 -3 4 -5 6          $1  -2.9
    3-       2      2  -8.91  11 -12 -13 14 -15 16 (-1:2:3:-4:5:-6)
    4-                      (-51:52:53:-54:55:-56)
    5-                       (-21:22:23:-24:25:-26)
    6-       3      2  -8.91  (21 -22 -23 24 -25 26)
    7-       4      3  -2.27  31 -32 -33 34 -35 36 (-11:12:13:-14:15:-16)
    8-                         (-21:22:23:-24:25:-26)
    9-       6       5  -9.8  51 -52 -53 54 -55 56
   10-       298     7 -8.64 -217 (41)
   11-       299     18 -0.98 -218 (41)
   12-       100     100 -1.04 -100
   13-       200     200 -1.61 -200 100
   14-       300     300 -1.09 -300 200
   15-       500       0 -500 300
   16-       600      18  -0.98 -600 500
   17-       10      0 -1000 #3 (-31:32:33:-34:35:-36)
   18-                  (41)(-51:52:53:-54:55:-56)
   19-                 217 218 300 600
   20-       999     0 1000
   21-
   22-       c
   23-       1    pz  -10
   24-       2    pz   10
   25-       3    py   -38.00    $$$$$$$
   26-       4    py  -52
   27-       5    px   7
   28-       6    px  -7
   29-       11    pz  -13
   30-       12    pz   13
   31-       13    py   -38   $$$$$$
   32-       14    py  -52
```

```
33-       15    px   13
   34-       16    px  -13
   35-       21    pz  -10
   36-       22    pz   10
   37-       23    py  -52
   38-       24    py  -72
   39-       25    px   10
   40-       26    px  -10
   41-       31    pz  -18
   42-       32    pz   18
   43-       33    py   -38 $$$$$$$
   44-       34    py  -77
   45-       35    px   18
   46-       36    px  -18
   47-       41 trc 0 -52 0 0 1.5 0 7 0.01
   48-       51    pz  -10
   49-       52    pz   10
   50-       53    py   -47
   51-       54    py   -46
   52-       55    px   10
   53-       56    px  -10
   54-       217 trc 0 -33.5 0 0 0.1 0 18 17.99 $$$
   55-       218 trc 0 -38 0 0 4.5 0 18 17.99 $$$
   56-       500 trc 0 -33.4 0 0 1 0 7 9   $$$$$$
   57-       600 trc 0 -33.4 0 0 1 0 18 17.999  $$$$$
   58-       700 s 0 -8.38 0 0.5
 warning.  this surface has been replaced by a surface of type sy
   59-       800 s 0 -7.38 0 0.5
 warning.  this surface has been replaced by a surface of type sy
   60-       900 s 0 -6.38 0 0.5
 warning.  this surface has been replaced by a surface of type sy
   61-       61    pz  -18
   62-       62    pz   18
   63-       63    py   143
   64-       64    py   140
   65-       65    px   18
   66-       66    px  -18
   67-       100 sq 0.0277778 0.0123456 0.0236686 0 0 0 -1 0.0 0.0 1.0
   68-       200 sq 0.0216263 0.0104123 0.0145159 0 0 0 -1 0.0 0.0 0.0
   69-       300 sq 0.0187652 0.0094260 0.0129133 0 0 0 -1 0.0 0.0 0.0
   70-       1000 so 300
   71-
   72-       c
   73-       mode  n p
 warning.  photonuclear physics may be needed (phys:p).
   74-       imp:n 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 0
   75-       imp:p 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 0
   76-       sdef  POS=0 -52.01 0  par=1 ERG=d1
   77-       si1 0 1.77 1.87 1.93 2.06 2.37 2.67 2.73 2.80 2.93
   78-       sp1 0 1.13e-5 3.3e-5 1.65e-4 5.88e-4 3.66e-3 6.32e-4 1.61e-4
   79-             3.39e-5 1.05e-5
   80-       f5:n 0 -31.9 0 1  $$$$$
   81-       e0 0 1e-9 0.3e-6 0.1 9
   82-       m1 13027 -0.432 9019 -0.559 3007 -0.009 $fluental
   83-       m2 82208 1  $Pb
   84-       m7 48000 1
   85-       m3 6012.21c 1  $c
```

```
   86-       m4 1001 -0.114 3006 -0.001 3007 -0.012 8016 -0.399 6012 -
0.474 $polu LI
 warning.  material   4 is not used in the problem.
   87-       m5 83209 1
   88-       m6 13027 1
 warning.  material   6 is not used in the problem.
   89-       m11 1001 -0.116 6012 -0.612 8016 -0.222 5010 -0.05
 warning.  material  11 is not used in the problem.
   90-       m18 1002 -0.2 8016 -0.8
   91-       m22 1001 -0.0144 8016 -0.0866 83209 -0.9
 warning.  material  22 is not used in the problem.
   92-       m44 26000 1
 warning.  material  44 is not used in the problem.
   93-       m55 28060 1
 warning.  material  55 is not used in the problem.
   94-       m77 22000 1
 warning.  material  77 is not used in the problem.
   95-       m100  1001.60c -0.107  6000.60c -0.145  7014.60c -0.022
   96-             8016.60c -0.712 11023.60c -0.002 15031.60c -0.004
   97-             16000.60c -0.002 17000.60c -0.003 19000.60c -0.003
   98-       c SKULL (ICRU 46 Skeleton, Whole Cranium dens=1.610)
   99-       m200  1001.60c -0.050  6000.60c -0.212  7014.60c -0.040
  100-             8016.60c -0.435 11023.60c -0.001 12000.60c -0.002
  101-             15031.60c -0.081 16000.60c -0.003 20000.60c -0.176
  102-       c SCALP (ICRU 46 Adult Skin dens=1.090)
  103-       m300  1001.60c -0.100  6000.60c -0.204  7014.60c -0.042
  104-             8016.60c -0.645 11023.60c -0.002 15031.60c -0.001
  105-             16000.60c -0.002 17000.60c -0.003 19000.60c -0.001
  106-       c AIR (Medical Physics Air)
  107-       m400  6000.60c -0.00012  7014.60c -0.75527
 warning.  material 400 is not used in the problem.
  108-             8016.60c -0.23178  20000.60c -0.01283
  109-       mt100     lwtr.01t
  110-       mt200     lwtr.01t
  111-       mt300     lwtr.01t
  112-       ctme 1
  113-       cut:n j 1e-9
 warning.  neutron energy cutoff >0 in this neutron-photon problem.
  114-       c nps 31050000

 surface      1   and surface     21   are the same.     21   will be
deleted.

 surface      1   and surface     51   are the same.     51   will be
deleted.

 surface      2   and surface     22   are the same.     22   will be
deleted.

 surface      2   and surface     52   are the same.     52   will be
deleted.

 surface      3   and surface     13   are the same.     13   will be
deleted.

 surface      3   and surface     33   are the same.     33   will be
deleted.
```

```
surface      3   and surface    218.3 are the same.    218.3 will be
deleted.

 surface      4   and surface     14   are the same.     14   will be
deleted.

 surface      4   and surface     23   are the same.     23   will be
deleted.

 surface      4   and surface     41.3 are the same.     41.3 will be
deleted.

 surface     25   and surface     55   are the same.     55   will be
deleted.

 surface     26   and surface     56   are the same.     56   will be
deleted.

 surface     31   and surface     61   are the same.     61   will be
deleted.

 surface     32   and surface     62   are the same.     62   will be
deleted.

 surface     35   and surface     65   are the same.     65   will be
deleted.

 surface     36   and surface     66   are the same.     66   will be
deleted.

 surface    217.2 and surface    500.3 are the same.    500.3 will be
deleted.

 surface    217.2 and surface    600.3 are the same.    600.3 will be
deleted.

 surface    217.3 and surface    218.2 are the same.    218.2 will be
deleted.

 surface    500.2 and surface    600.2 are the same.    600.2 will be
deleted.

 warning.    20 surfaces were deleted for being the same as others.

 warning.     2 energy bins of tally   5 are below energy cutoff.

 warning.  there are only neutron tallies in this problem.

 warning.    8016.  c and   8016.60c are both called for.

1particles and energy limits
print table 41

                          minimum       table         maximum
   particle type          energy        energy        energy

    1  n  neutron       1.0000E-09    2.0000E+01    1.0000E+37
    2  p  photon        1.0000E-03    1.0000E+05    1.0000E+37
```

```
1LAHET physics options:
print table 41

 lca    ielas   ipreq  iexisa  ichoic   jcoul  nexite   npidk   noact
icem
 lca        2       1       1      23       1       1       0       1
0

 lcb    flenb(i),i=1,6
ctofe       flim0
 lcb    3.4900E+03  3.4900E+03  2.4900E+03  2.4900E+03  8.0000E+02
8.0000E+02 -1.0000E+00 -1.0000E+00

 lea     ipht     icc  nobalc  nobale   ifbrk  ilvden   ievap   nofis
 lea        1       4       1       0       1       0       0       1

 leb    yzere       bzere       yzero       bzero
 leb    1.5000E+00  8.0000E+00  1.5000E+00  1.0000E+01

1cells
print table 60

                     atom        gram
neutron     photon       photon wt
        cell  mat    density     density     volume       mass     pieces
importance  importance  generation

     1     1    1  8.15867E-02 2.90000E+00 3.92000E+03 1.13680E+04      0
1.0000E+00  1.0000E+00  -1.000E+00
     2     2    2  2.57992E-02 8.91000E+00 5.54400E+03 4.93970E+04      0
1.0000E+00  1.0000E+00  -1.000E+00
     3     3    2  2.57992E-02 8.91000E+00 8.00000E+03 7.12800E+04      0
1.0000E+00  1.0000E+00  -1.000E+00
     4     4    3  1.13917E-01 2.27000E+00 3.30800E+04 7.50916E+04      0
1.0000E+00  1.0000E+00  -1.000E+00
     5     6    5  2.82400E-02 9.80000E+00 0.00000E+00 0.00000E+00      0
1.0000E+00  1.0000E+00  -1.000E+00
     6   298    7  4.62857E-02 8.64000E+00 1.01731E+02 8.78956E+02      1
1.0000E+00  1.0000E+00  -1.000E+00
     7   299   18  8.81202E-02 9.80000E-01 4.57790E+03 4.48634E+03      1
1.0000E+00  1.0000E+00  -1.000E+00
     8   100  100s 1.03192E-01 1.04000E+00 0.00000E+00 0.00000E+00      0
1.0000E+00  1.0000E+00  -1.000E+00
     9   200  200s 1.01357E-01 1.61000E+00 0.00000E+00 0.00000E+00      0
1.0000E+00  1.0000E+00  -1.000E+00
    10   300  300s 1.04909E-01 1.09000E+00 0.00000E+00 0.00000E+00      0
1.0000E+00  1.0000E+00  -1.000E+00
    11   500    0  0.00000E+00 0.00000E+00 0.00000E+00 0.00000E+00      0
1.0000E+00  1.0000E+00  -1.000E+00
    12   600   18  8.81202E-02 9.80000E-01 8.15710E+02 7.99396E+02      1
1.0000E+00  1.0000E+00  -1.000E+00
    13    10    0  0.00000E+00 0.00000E+00 0.00000E+00 0.00000E+00      0
1.0000E+00  1.0000E+00  -1.000E+00
    14   999    0  0.00000E+00 0.00000E+00 0.00000E+00 0.00000E+00      0
0.0000E+00  0.0000E+00  -1.000E+00
```

```
total                                    5.60393E+04 2.13301E+05

 warning.  surface    700 is not used for anything.

 warning.  surface    800 is not used for anything.

 warning.  surface    900 is not used for anything.

 warning.  surface     63 is not used for anything.

 warning.  surface     64 is not used for anything.


 random number control    0.921214029660160E+14

    minimum source weight = 1.0000E+00    maximum source weight =
1.0000E+00

        22 warning messages so far.
1cross-section tables
print table 100

     table    length

                        tables from file endf60

   1001.60c    2267  1-h-1 from endf-vi.1
mat 125      11/25/93
   3007.60c   13230  3-li-7 from endf-vi
mat 328      02/24/94
   6000.60c   19671  6-c-nat from endf-vi.1
mat 600      11/25/93
   7014.60c   54631  7-n-14 from special lanl endf-6 evaluation
mat 725      11/25/93
   8016.60c   53944  8-o-16 from endf/b-vi
mat 8    25              11/25/93
   9019.60c   91247  9-f-19 from endf-vi
mat 925      08/30/94
                   temperature = 2.5852E-08 adjusted to 2.5300E-08
  11023.60c   45974  11-na-23 from endf/b-vi.1
mat1125      11/25/93
  12000.60c   50759  12-mg-nat from endf/b-vi
mat1200      11/25/93
  15031.60c    5427  15-p-31 from endf/b-vi
mat1525      11/25/93
  16000.60c   82522  16-s-nat from endf/b-vi
mat1600      11/25/93
  17000.60c   19304  17-cl-nat from endf/b-vi
mat1700      11/25/93
  19000.60c   21725  19-k-nat from endf/b-vi
mat1900      11/25/93
  20000.60c   70501  20-ca-nat from endf/b-vi
mat2000      11/25/93

                        tables from file la150n

 particle-production data for ipt=  9 being expunged from   1002.24c
 particle-production data for ipt= 32 being expunged from   1002.24c
```

```
1002.24c    6035  n + 1-h-2 endf/b-vi.6 apt la150 njoy 99
mat 128      03/23/00
 particle-production data for ipt=  9 being expunged from   8016.24c
 particle-production data for ipt= 31 being expunged from   8016.24c
 particle-production data for ipt= 34 being expunged from   8016.24c
   8016.24c  134205  n + 8-o-16 endf/b-vi.6 apt la150 njoy 99
mat 825      06/19/00
 particle-production data for ipt=  9 being expunged from  13027.24c
 particle-production data for ipt= 31 being expunged from  13027.24c
 particle-production data for ipt= 32 being expunged from  13027.24c
 particle-production data for ipt= 34 being expunged from  13027.24c
  13027.24c  141686  n + 13-al-27 endf/b-vi.6 apt la150 njoy 99
mat1325      03/20/00
 particle-production data for ipt=  9 being expunged from  82208.25c
 particle-production data for ipt= 31 being expunged from  82208.25c
 particle-production data for ipt= 32 being expunged from  82208.25c
 particle-production data for ipt= 34 being expunged from  82208.25c
  82208.25c  220484  n +82-pb-208 endf/b-vi.6l apt la150 njoy 99
mat8237      06/20/00
 particle-production data for ipt=  9 being expunged from  83209.24c
 particle-production data for ipt= 31 being expunged from  83209.24c
 particle-production data for ipt= 32 being expunged from  83209.24c
 particle-production data for ipt= 34 being expunged from  83209.24c
  83209.24c  128225  n +83-bi-209 endf/b-vi.6 apt la150 njoy 99
mat8325      03/16/00

                        tables from file 100xs

   6012.21c   27011  6-c-12 from pgy 100 mev library (c100n6)
mat 612      09/01/95
                   temperature = 2.5852E-08 adjusted to 2.5300E-08

                        tables from file rmccs

  48000.51c    4652  njoy
(  1281)     03/10/80

 warning.   48000.51c lacks gamma-ray production cross sections.

                        tables from file tmccs

   lwtr.01t   10193  hydrogen in light water at 300 degrees kelvin
1001     0     010/22/85

                        tables from file mcplib02

   1000.02p     623
01/15/93
   3000.02p     623
01/15/93
   6000.02p     623
01/15/93
   7000.02p     623
01/15/93
   8000.02p     623
01/15/93
   9000.02p     623
01/15/93
```

```
  11000.02p     635
01/15/93
  12000.02p     643
01/15/93
  13000.02p     643
01/15/93
  15000.02p     643
01/15/93
  16000.02p     643
01/15/93
  17000.02p     643
01/15/93
  19000.02p     643
01/15/93
  20000.02p     651
01/15/93
  48000.02p     695
01/15/93
  82000.02p     755
01/15/93
  83000.02p     755
01/15/93

  total     1214780

 neutron cross sections outside the range from 1.0000E-09 to 1.0000E+37
mev are expunged.

 warning.     2 cross sections modified by free gas thermal treatment.

 maximum photon energy set to  100.0 mev (maximum electron energy)

                        tables from file el03

   1000.03e    2329
6/6/98
   3000.03e    2331
6/6/98
   6000.03e    2333
6/6/98
   7000.03e    2333
6/6/98
   8000.03e    2333
6/6/98
   9000.03e    2333
6/6/98
  11000.03e    2337
6/6/98
  12000.03e    2337
6/6/98
  13000.03e    2337
6/6/98
  15000.03e    2339
6/6/98
  16000.03e    2339
6/6/98
  17000.03e    2339
6/6/98
```

```
19000.03e    2343
6/6/98
  20000.03e    2343
6/6/98
  48000.03e    2357
6/6/98
  82000.03e    2373
6/6/98
  83000.03e    2373
6/6/98

 warning.  material    2 has been set to a conductor.

 warning.  material    7 has been set to a conductor.

 warning.  material    3 has been set to a conductor.

 warning.  material    5 has been set to a conductor.
1decimal words of dynamically allocated storage

     general                 0
     tallies              3324
     bank                70401
     cross sections    1214781

     total                   0     =           0 bytes


************************************************************************
*****************************************
 dump no.    1 on file runtpr       nps =         0     coll =
0     ctm =    0.00     nrn =              0


        28 warning messages so far.
1problem summary

      run terminated when it had used    1 minutes of computer time.
+
04/10/25 12:11:01
      c cell card
probid =   04/10/25 12:10:00

 neutron creation       tracks   weight        energy            neutron
loss           tracks   weight        energy
                                (per source particle)
(per source particle)

 source              596403    1.0000E+00    2.2315E+00          escape
594813    9.9457E-01    8.7211E-01
 nucl. interaction        0    0.            0.                  energy
cutoff          252    2.7452E-04    1.7458E-13
 particle decay           0    0.            0.                  time
cutoff              0    0.            0.
 weight window            0    0.            0.                  weight
window            0    0.            0.
 cell importance          0    0.            0.                  cell
importance          0    0.            0.
```

```
weight cutoff            0    1.2453E-04    1.8266E-09          weight
cutoff         1338    1.2667E-04    2.1895E-09
 energy importance       0    0.            0.                   energy
importance        0    0.            0.
 dxtran                  0    0.            0.                   dxtran
0    0.            0.
 forced collisions       0    0.            0.                   forced
collisions        0    0.            0.
 exp. transform          0    0.            0.                   exp.
transform           0    0.            0.
 upscattering            0    0.            2.2631E-09
downscattering           0    0.            1.3582E+00
 photonuclear            0    0.            0.                   capture
0    5.1554E-03    1.1183E-03
 (n,xn)                  0    0.            0.                   loss to
(n,xn)           0    0.            0.
 prompt fission          0    0.            0.                   loss to
fission          0    0.            0.
 delayed fission         0    0.            0.                   nucl.
interaction        0    0.            0.
                                                                  particle
decay           0    0.            0.
 tabular boundary        0    0.            0.                   tabular
boundary         0    0.            0.
 tabular sampling        0    0.            0.
     total           596403    1.0001E+00    2.2315E+00
total           596403    1.0001E+00    2.2315E+00

   number of neutrons banked                        0        average time
of (shakes)              cutoffs
   neutron tracks per source particle     1.0000E+00          escape
1.0549E+03          tco   1.0000E+34
   neutron collisions per source particle 1.9858E+01          capture
6.0581E+03          eco   1.0000E-09
   total neutron collisions                11843273          capture or
escape 1.0807E+03          wc1  -5.0000E-01
   net multiplication             1.0000E+00 0.0000          any
termination   1.0876E+03          wc2  -2.5000E-01

 photon creation        tracks   weight        energy            photon
loss            tracks   weight        energy
                                (per source particle)
(per source particle)

 source                  0    0.            0.                   escape
15238    2.5552E-02    1.6389E-02
 nucl. interaction       0    0.            0.                   energy
cutoff           0    0.            4.3978E-05
 particle decay          0    0.            0.                   time
cutoff              0    0.            0.
 weight window           0    0.            0.                   weight
window           0    0.            0.
 cell importance         0    0.            0.                   cell
importance          0    0.            0.
 weight cutoff           0    0.            0.                   weight
cutoff           0    0.            0.
 energy importance       0    0.            0.                   energy
importance       0    0.            0.
```

```
dxtran                    0    0.            0.                    dxtran
0    0.            0.
 forced collisions        0    0.            0.                     forced
collisions        0    0.            0.
 exp. transform           0    0.            0.                     exp.
transform           0    0.            0.
 from neutrons       456847    7.6601E-01    3.0670E-01           compton
scatter          0    0.            1.6803E-01
 bremsstrahlung      108433    1.8181E-01    6.7142E-03           capture
889019    1.4906E+00    1.5160E-01
 p-annihilation        1616    2.7100E-03    1.3848E-03           pair
production        808    1.3550E-03    4.9504E-03
 photonuclear             0    0.            0.
photonuclear abs         0    0.            0.
 electron x-rays          0    0.            0.
 1st fluorescence    280527    4.7036E-01    2.5038E-02
 2nd fluorescence     57642    9.6649E-02    1.1707E-03
 (gamma,xgamma)           0    0.            0.
 tabular sampling         0    0.            0.
     total           905065    1.5175E+00    3.4101E-01
total           905065    1.5175E+00    3.4101E-01

  number of photons banked                    623730        average time
of (shakes)              cutoffs
   photon tracks per source particle      1.5175E+00          escape
4.0545E+02          tco   1.0000E+34
   photon collisions per source particle  4.1978E+00          capture
1.8247E+01          eco   1.0000E-03
   total photon collisions                 2503557          capture or
escape 2.4773E+01          wc1  -5.0000E-01
                                                             any
termination   2.4750E+01          wc2  -2.5000E-01

 computer time so far in this run     1.02 minutes            maximum
number ever in bank        18
 computer time in mcrun               0.97 minutes            bank
overflows to backup file       0
 source particles per minute           6.1219E+05            dynamic
storage         0 words,          0 bytes.
 random numbers generated              148391196            most random
numbers used was    13179 in history   317109

 range of sampled source weights = 1.0000E+00 to 1.0000E+00
1neutron     activity in each cell
print table 126

                 tracks     population   collisions   collisions
number        flux        average      average
        cell    entering                               * weight
weighted     weighted   track weight   track mfp
                                                     (per history)
energy       energy     (relative)      (cm)

     1     1      726175       428761      2577041    4.3127E+00
6.1887E-02   1.1772E+00   9.9797E-01   3.7455E+00
     2     2      732532       339757      1003259    1.6759E+00
2.4790E-02   8.6225E-01   9.9725E-01   5.9288E+00
```

```
     3     3     1203814       596403      2373051    3.9718E+00
4.4307E-02   1.3393E+00   9.9869E-01   6.2323E+00
     4     4     1096628       546533      5264963    8.8068E+00
1.4470E-02   7.7780E-01   9.9818E-01   3.0727E+00
     5     6           0            0            0    0.0000E+00
0.0000E+00   0.0000E+00   0.0000E+00   0.0000E+00
     6   298      100787        86119         6883    1.1241E-02
1.6732E-02   4.5995E-01   9.8949E-01   3.3169E+00
     7   299      190456       134533       420760    7.0177E-01
8.5073E-03   4.7001E-01   9.9516E-01   3.5712E+00
     8   100        4357         2411       122263    1.3888E-01
5.8370E-05   1.7568E-01   7.5476E-01   7.9841E-01
     9   200        8983         3640        30361    3.9478E-02
1.8796E-04   3.2326E-01   8.6443E-01   1.3162E+00
    10   300        9302         4737        14242    2.0583E-02
4.7238E-04   4.1923E-01   9.3667E-01   1.3720E+00
    11   500       32606        32340            0    0.0000E+00
1.7499E-02   4.9490E-01   9.9124E-01   0.0000E+00
    12   600       68199        63759        30450    5.0581E-02
1.4186E-02   4.6462E-01   9.9171E-01   3.5777E+00
    13    10      603863       595368            0    0.0000E+00
1.7279E-02   8.6509E-01   9.9711E-01   0.0000E+00

     total       4777702      2834361     11843273    1.9730E+01
1photon      activity in each cell
print table 126

                tracks     population   collisions   collisions
number         flux        average      average
        cell    entering                              * weight
weighted     weighted   track weight   track mfp
                                                    (per history)
energy       energy     (relative)      (cm)

     1     1       36332       464962      1606678    2.6939E+00
2.6101E-01   2.6101E-01   1.0000E+00   2.7756E+00
     2     2      164006       236018       434365    7.2831E-01
8.7932E-01   8.7932E-01   1.0000E+00   1.2588E+00
     3     3      133668       208748       391984    6.5725E-01
9.7631E-01   9.7631E-01   1.0000E+00   1.3918E+00
     4     4        5409         5448        13024    2.1838E-02
6.7215E-01   6.7215E-01   1.0000E+00   5.2916E+00
     5     6           0            0            0    0.0000E+00
0.0000E+00   0.0000E+00   0.0000E+00   0.0000E+00
     6   298       20822        21647        21921    3.6755E-02
4.2742E-01   4.2742E-01   1.0000E+00   7.6019E-01
     7   299       30804        28367        33050    5.5416E-02
2.5719E-01   2.5719E-01   1.0000E+00   8.1373E+00
     8   100         452          875          800    1.3416E-03
1.0734E+00   1.0734E+00   1.0010E+00   1.2707E+01
     9   200        1478         1135          681    1.1418E-03
8.8029E-01   8.8029E-01   1.0007E+00   7.7066E+00
    10   300        1726         1230          213    3.5714E-04
8.1879E-01   8.1879E-01   1.0006E+00   1.0711E+01
    11   500        5719         5712            0    0.0000E+00
4.7429E-01   4.7429E-01   1.0000E+00   0.0000E+00
    12   600        5714         5689          841    1.4101E-03
5.6794E-01   5.6794E-01   1.0000E+00   1.1477E+01
```

```
    13    10       16074        15363            0    0.0000E+00
6.3366E-01   6.3366E-01   1.0001E+00   0.0000E+00

     total        422204       995194      2503557    4.1978E+00
1summary of photons produced in neutron collisions

        cell      number of      weight per     energy per     avg photon
mev/gm per    weight/neut    energy/neut
                   photons       source neut    source neut      energy
source neut     collision      collision

     1     1        454543       7.62141E-01    2.96704E-01    3.89304E-
01    2.61000E-05    1.76720E-01    6.87977E-02
     2     2           235       3.94011E-04    1.03551E-03
2.62813E+00    2.09630E-08    2.35100E-04    6.17873E-04
     3     3          1430       2.39767E-03    6.31578E-03
2.63413E+00    8.86052E-08    6.03670E-04    1.59015E-03
     4     4            54       9.05428E-05    3.45627E-04
3.81727E+00    4.60273E-09    1.02810E-05    3.92454E-05
     5     6             0       0.00000E+00    0.00000E+00
0.00000E+00    0.00000E+00    0.00000E+00    0.00000E+00
     6   298             0       0.00000E+00    0.00000E+00
0.00000E+00    0.00000E+00    0.00000E+00    0.00000E+00
     7   299             1       1.67672E-06    3.66229E-06
2.18420E+00    8.16320E-10    2.38928E-06    5.21867E-06
     8   100           451       7.59047E-04    1.77524E-03
2.33877E+00    1.77524E-03    5.46548E-03    1.27825E-02
     9   200           105       1.76055E-04    4.12640E-04
2.34381E+00    4.12640E-04    4.45961E-03    1.04525E-02
    10   300            28       4.69481E-05    1.11886E-04
2.38318E+00    1.11886E-04    2.28088E-03    5.43574E-03
    11   500             0       0.00000E+00    0.00000E+00
0.00000E+00    0.00000E+00    0.00000E+00    0.00000E+00
    12   600             0       0.00000E+00    0.00000E+00
0.00000E+00    0.00000E+00    0.00000E+00    0.00000E+00
    13    10             0       0.00000E+00    0.00000E+00
0.00000E+00    0.00000E+00    0.00000E+00    0.00000E+00
    14   999             0       0.00000E+00    0.00000E+00
0.00000E+00    0.00000E+00    0.00000E+00    0.00000E+00
       total        456847       7.66006E-01    3.06705E-01    4.00394E-
01


  energy      number of        number       cum number      weight of
weight       cum weight
 interval      photons        frequency    distribution      photons
frequency    distribution

   20.000             0      0.00000E+00    0.00000E+00    0.00000E+00
0.00000E+00    0.00000E+00
   15.000             0      0.00000E+00    0.00000E+00    0.00000E+00
0.00000E+00    0.00000E+00
   10.000             2      4.37783E-06    4.37783E-06    3.35255E-06
4.37666E-06    4.37666E-06
    9.000            11      2.40781E-05    2.84559E-05    1.84390E-05
2.40716E-05    2.84483E-05
```

```
    8.000            28      6.12897E-05    8.97456E-05    4.69372E-05
6.12752E-05    8.97235E-05
    7.000           139      3.04259E-04    3.94005E-04    2.33048E-04
3.04238E-04    3.93961E-04
    6.000           116      2.53914E-04    6.47919E-04    1.95258E-04
2.54903E-04    6.48865E-04
    5.000           230      5.03451E-04    1.15137E-03    3.86471E-04
5.04527E-04    1.15339E-03
    4.000           275      6.01952E-04    1.75332E-03    4.61313E-04
6.02232E-04    1.75562E-03
    3.000           220      4.81562E-04    2.23488E-03    3.68857E-04
4.81533E-04    2.23716E-03
    2.000          3496      7.65245E-03    9.88734E-03    5.86201E-03
7.65269E-03    9.88985E-03
    1.000         79884      1.74859E-01    1.84747E-01    1.33943E-01
1.74859E-01    1.84749E-01
    0.500         14459      3.16495E-02    2.16396E-01    2.42439E-02
3.16498E-02    2.16399E-01
    0.100        357869      7.83345E-01    9.99742E-01    6.00046E-01
7.83343E-01    9.99742E-01
    0.010           118      2.58292E-04    1.00000E+00    1.97847E-04
2.58284E-04    1.00000E+00
    0.000             0      0.00000E+00    1.00000E+00    0.00000E+00
0.00000E+00    1.00000E+00

   total         456847      1.00000E+00                   7.66006E-01
1.00000E+00
1tally   5        nps =   596403
          tally type 5    particle flux at a point detector.
units   1/cm**2
          particle(s): neutron

 detector located at x,y,z = 0.00000E+00-3.19000E+01 0.00000E+00
      energy
    0.0000E+00   0.00000E+00 0.0000
    1.0000E-09   0.00000E+00 0.0000
    3.0000E-07   2.64525E-07 0.0575
    1.0000E-01   1.83430E-04 0.0091
    9.0000E+00   1.78537E-04 0.0072
      total      3.62231E-04 0.0063

 detector located at x,y,z = 0.00000E+00-3.19000E+01 0.00000E+00
 uncollided neutron flux
      energy
    0.0000E+00   0.00000E+00 0.0000
    1.0000E-09   0.00000E+00 0.0000
    3.0000E-07   0.00000E+00 0.0000
    1.0000E-01   6.04072E-11 1.0000
    9.0000E+00   3.50011E-06 0.0039
      total      3.50017E-06 0.0039

 detector score diagnostics                 cumulative          tally
cumulative
                                           fraction of         per
fraction of
   times average score     transmissions     transmissions       history
total tally
```

```
        1.00000E-01         722885             0.54242        4.35090E-05
0.12011
        1.00000E+00         505694             0.92187        9.14324E-05
0.37253
        2.00000E+00          49918             0.95933        4.18750E-05
0.48813
        5.00000E+00          33578             0.98452        6.17528E-05
0.65861
        1.00000E+01          10332             0.99227        4.26879E-05
0.77646
        1.00000E+02           6343             0.99703        7.77122E-05
0.99099
        1.00000E+03             41             0.99706        3.20560E-06
0.99984
        1.00000E+38              0             0.99706        0.00000E+00
0.99984
  1st 200 histories           3913             1.00000        5.65329E-08
1.00000

 average tally per history = 3.62231E-04            largest score =
7.64611E-02
 (largest score)/(average tally) = 2.11084E+02      nps of largest score
=   324311

 score contributions by cell
       cell    misses      hits    tally per history    weight per hit
     1     1   1918261    658779       7.70232E-05         6.97303E-05
     2     2    843136    160123       1.09963E-05         4.09574E-05
     3     3   2877355     92099       5.48068E-06         3.54911E-05
     4     4   5205228     59735       3.49511E-06         3.48957E-05
     6   298       546      5192       1.20982E-05         1.38971E-03
     7   299     98400    322360       2.38413E-04         4.41091E-04
     8   100    121352       757       6.13083E-08         4.83018E-05
     9   200     28009      2321       2.29979E-07         5.90953E-05
    10   300     10951      3284       5.96375E-07         1.08307E-04
    12   600      2396     28054       1.38375E-05         2.94172E-04
       total  11105634   1332704       3.62231E-04         1.62103E-04

 score misses
   russian roulette on pd                    0
   psc=0.                                36972
   russian roulette in transmission   11065653
   underflow in transmission              1471
   hit a zero-importance cell                0
   energy cutoff                          1538
1analysis of the results in the tally fluctuation chart bin (tfc) for
tally   5 with nps =    596403    print table 160


 normed average tally per history  = 3.62231E-04          unnormed
average tally per history  = 3.62231E-04
 estimated tally relative error    = 0.0063               estimated
variance of the variance  = 0.0006
 relative error from zero tallies  = 0.0012               relative error
from nonzero scores  = 0.0062

 number of nonzero history tallies =      318862          efficiency for
the nonzero tallies  = 0.5346
```

```
history number of largest  tally  =      343380          largest
unnormalized history tally = 1.17328E-01
 (largest  tally)/(average tally)  = 3.23902E+02          (largest
tally)/(avg nonzero tally)= 1.73172E+02

 (confidence interval shift)/mean  = 0.0001              shifted
confidence interval center  = 3.62253E-04


 if the largest  history score sampled so far were to occur on the next
history, the tfc bin quantities would change as follows:

      estimated quantities           value at nps           value at
nps+1           value(nps+1)/value(nps)-1.

      mean                             3.62231E-04            3.62428E-04
0.000541
      relative error                   6.26836E-03            6.28828E-03
0.003178
      variance of the variance         5.72444E-04            6.18796E-04
0.080973
      shifted center                   3.62253E-04            3.62253E-04
0.000002
      figure of merit                  2.61238E+04            2.59585E+04
-0.006327

 the estimated slope of the 200 largest  tallies starting at  3.58537E-02
appears to be decreasing at least exponentially.
 the large score tail of the empirical history score probability density
function appears to have no unsampled regions.



================================================================================
============================================================

           results of 10 statistical checks for the estimated answer for
the tally fluctuation chart (tfc) bin of tally   5

 tfc bin     --mean--      ---------relative error---------      ----
variance of the variance----      --figure of merit--     -pdf-
 behavior    behavior      value   decrease   decrease rate      value
decrease   decrease rate       value     behavior     slope

 desired      random       <0.05      yes      1/sqrt(nps)       <0.10
yes        1/nps           constant    random      >3.00
 observed     random        0.01      yes          yes            0.00
yes         yes            constant    random      10.00
 passed?        yes          yes      yes          yes             yes
yes         yes               yes        yes         yes


================================================================================
============================================================
```

this tally meets the statistical criteria used to form confidence intervals: check the tally fluctuation chart to verify.
the results in other bins associated with this tally may not meet these statistical criteria.

estimated asymmetric confidence interval(1,2,3 sigma): 3.5998E-04 to 3.6452E-04; 3.5771E-04 to 3.6679E-04; 3.5544E-04 to 3.6906E-04
estimated symmetric confidence interval(1,2,3 sigma): 3.5996E-04 to 3.6450E-04; 3.5769E-04 to 3.6677E-04; 3.5542E-04 to 3.6904E-04

fom = (histories/minute)*(f(x) signal-to-noise ratio)**2 = (6.122E+05)*(2.066E-01)**2 = (6.122E+05)*(4.267E-02) = 2.612E+04
1status of the statistical checks used to form confidence intervals for the mean for each tally bin

tally result of statistical checks for the tfc bin (the first check not passed is listed) and error magnitude check for all bins

5 passed the 10 statistical checks for the tally fluctuation chart bin result
missed all bin error check: 12 tally bins had 5 bins with zeros and 2 bins with relative errors exceeding 0.05

the 10 statistical checks are only for the tally fluctuation chart bin and do not apply to other tally bins.

the tally bins with zeros may or may not be correct: compare the source, cutoffs, multipliers, et cetera with the tally bins.

warning. 1 of the 1 tallies had bins with relative errors greater than recommended.
1tally fluctuation charts

tally 5

nps	mean	error	vov	slope	fom
32000	3.5794E-04	0.0269	0.0112	5.4	20042
64000	3.5868E-04	0.0183	0.0045	10.0	22356
96000	3.5394E-04	0.0148	0.0028	10.0	24792
128000	3.5623E-04	0.0132	0.0026	9.6	24518
160000	3.5759E-04	0.0118	0.0019	10.0	25061
192000	3.5938E-04	0.0110	0.0017	8.2	24820
224000	3.6056E-04	0.0102	0.0014	10.0	25202
256000	3.6009E-04	0.0095	0.0012	10.0	25694
288000	3.6024E-04	0.0090	0.0011	10.0	25629
320000	3.6033E-04	0.0085	0.0010	10.0	25608
352000	3.5998E-04	0.0081	0.0011	10.0	25703
384000	3.6076E-04	0.0078	0.0010	10.0	25728
416000	3.6098E-04	0.0075	0.0009	10.0	26045
448000	3.6135E-04	0.0072	0.0008	10.0	26137
480000	3.6108E-04	0.0070	0.0007	10.0	25985
512000	3.6094E-04	0.0068	0.0007	10.0	26153
544000	3.6141E-04	0.0065	0.0006	10.0	26216
576000	3.6162E-04	0.0064	0.0006	10.0	26129
596403	3.6223E-04	0.0063	0.0006	10.0	26124

```
********************************************************************************
*****************************************
 dump no.    2 on file runtpr       nps =    596403     coll =
14346830     ctm =    0.97     nrn =      148391196


        29 warning messages so far.


 run terminated when it had used    1 minutes of computer time.

 computer time =    1.02 minutes

 mcnpx    version 2.4.0 Thu Aug 01 08:00:01 MST 2002
04/10/25 12:11:01     probid =   04/10/25 12:10:00
```