

České vysoké učení technické v Praze
Fakulta biomedicínského inženýrství



Disertační práce

září, 2019

Lukáš Opálka

České vysoké učení technické v Praze
Fakulta biomedicínského inženýrství
Katedra přírodovědných oborů

On-line mapování sekundární radiace v průběhu hadronové terapie

Disertační práce

Ing. Lukáš Opálka

Kladno, září, 2019

Doktorský studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Školitel: Ing. Jan Jakůbek, Ph.D.

Školitel specialista: Ing. Stanislav Pospíšil, DrSc.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem disertační práci s názvem

„On-line mapování sekundární radiace v průběhu hadronové terapie“

vypracoval samostatně a použil k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v příloženém seznamu k práci.

Nemám žádný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu §60 Zákona č.121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon.)

V Kladně 11.9.2019

.....

Podpis

Poděkování

Děkuji vedoucímu mé disertační práce Ing. Janu Jakůbkovi, Ph.D. za odborné vedení mé práce, za poskytnutí mnoha cenných odborných rad a připomínek a za ochotu a čas strávený při konzultacích. Mé poděkování patří i Ing. Stanislavu Pospíšilovi, DrSc. za cenné rady a financování mého projektu a Dr. Márii Martišíkové za umožnění experimentu na přístroji hadronové terapie v Heidelberg Ion-beam Therapy Center. Dále děkuji doc. Ing. Carlosi Granjovi, Ph.D. za poskytnuté konzultace a odborné rady, které přispěli k úspěšnému dokončení disertační práce.

Abstrakt

Hadronová terapie používá pro ozařování nádorové tkáně iontový svazek, což umožňuje velice přesné zacílení radiační dávky do objemu nádoru. Pro správný odhad dávky dodané do tkáně obklopující cílový objem, je třeba vzít v úvahu také radiační příspěvek sekundárního záření, které je generované primárními ionty.

Hlavní fyzikální procesy, které se vyskytují při interakci těžkých částic s látkou nebo tkání jsou známy. Nicméně v reálné situaci jsou tyto procesy probíhající při ozařování velice složité, což komplikuje analytické výpočty účinku ozařování. Nástroje používané pro plánování terapie zahrnují zjednodušené modely a numerické aproximace. Z tohoto důvodu je důležité navrhnout experimentální metodu s vysokou přesností pro ověřování takových modelů v rámci fantomů nebo dokonce skutečných biologických vzorků.

Pixelový detektor Timepix se zdá být téměř ideálním nástrojem pro přesnou charakterizaci neznámého radiačního pole a monitorování distribuce dávky. Umožňuje online vizualizaci stop částic, jejich energetických ztrát a směru letu.

Tato disertační práce shrnuje mnou realizovaný výzkum a navrhuje metody určení spektrální a směrové charakteristiky neznámých radiačních polí vznikajících při hadronové terapii a také jeho složení. Výsledky zahrnují vyhodnocení radiačního pole vytvořeného interakcí primárního terapeutického svazku s malým PMMA terčíkem, měření čistoty primárního svazku a ověření zacílení terapeutického svazku za pomoci detekce sekundárního záření.

Měření byla prováděna s pomocí protonového a uhlíkového terapeutického svazku na zařízení hadronové terapie (HIT) v Heidelbergu.

Klíčová slova: Hadronová terapie, pixelový detektor Timepix, sekundární záření

Abstract

Hadron therapy uses ion beams for irradiation of cancerous tissue taking the advantage of highly localized dose deposition in the target tumor. For the correct estimation of the dose deposited in the tissue surrounding the target it is necessary to consider also the contribution of secondary radiation generated by primary ions.

The main physical processes that occur in material or tissue irradiated by hadron beams are known. In real situations the biological processes involved are very complex making analytical computations impossible. The tools used for therapy planning incorporate simplified models and numerical approximations. An experimental method for high precision verification of such models within phantoms or even real biological samples is needed.

The pixel detector Timepix appears to be almost ideal tool for precise characterization of the radiation field and monitoring of the dose distribution. It allows online high resolution visualization of particles tracks, their energy losses and directions.

This dissertation gives review of the research and proposes methods for measurement of composition, spectral and directional characterization of the mixed-radiation fields in hadron therapy. Results include evaluation of the radiation field generated by interaction of the primary ion beam with small PMMA target, measurement of the purity of the primary ion beam and verification of targeting of therapeutic beam by tracking of the secondary radiation.

Measurements were performed with a therapeutic proton and carbon beam at the Heidelberg Ion Beam Therapy Center (HIT).

Key words: Hadron therapy, pixel detector Timepix, secondary radiation

Obsah

PROHLÁŠENÍ	I
PODĚKOVÁNÍ	II
ABSTRAKT	III
ABSTRACT	IV
OBSAH	V
SEZNAM OBRÁZKŮ	VII
SEZNAM TABULEK	XII
SEZNAM ZKRATEK	XIV
AUTOROVY PUBLIKACE	XV
ÚVOD	16
1 HADRONOVÁ TERAPIE	17
1.1 Radiobiologický účinek ozařování	17
1.2 Hlubková dávková distribuce a dolet částic	19
1.3 Urychlovač částic a jejich transport	21
1.3.1 Cyklotron	21
1.3.2 Synchrotron	21
1.3.3 Vedení svazku.....	22
1.4 Ozařovací módy.....	23
1.4.1 Pasivní rozptyl	23
1.4.2 Aktivní rozptyl.....	25
1.4.3 Gantry	25
1.5 PET verifikace	26
1.6 Rozdíl mezi ozařováním protony a ¹² C.....	28
1.6.1 Dosah částic vs. jejich energie	28
1.6.2 Fragmentace za Braggovým vrcholem	29
1.7 Heidelberg Ion-Beam Therapy Center (HIT)	30
2 HYBRIDNÍ POLOVODIČOVÉ DETEKTORY	32
2.1 Polovodičové detektory	32
2.2 Detektor Timepix.....	32
2.2.1 Polovodičový senzor.....	32
2.2.2 Readout čip (čtecí elektronika).....	33
2.2.3 Energetická kalibrace detektoru.....	34
2.2.4 Pixelman	36
2.2.4.1 Plugin - Track processing.....	37
2.2.5 Konfigurace a uspořádání detektorů Timepix.....	38
2.2.6 Využití pixelového detektoru Timepix při zobrazování	39

2.2.6.1	Transmisní RTG.....	40
2.2.6.2	Fázově citlivé zobrazování.....	40
2.2.6.3	Neutronová transmisní radiografie.....	41
2.2.7	Tracking s detektorem Timepix.....	42
2.2.7.1	Charge sharing efekt.....	42
2.2.7.2	Charakteristické tvary clusterů.....	43
2.2.7.3	Parametry clusterů používané pro analýzu.....	44
EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....		47
3	POROVNÁNÍ LET DETEKOVANÝCH ČÁSTIC SE SIMULACÍ.....	47
3.1	Uspořádání kalibračního měření pro určení LET.....	47
3.2	Vyhodnocení detekovaných clusterů.....	48
4	SEKUNDÁRNÍ ZÁŘENÍ VZNIKAJÍCÍ V MALÉM TERČÍKU.....	52
4.1	Uspořádání měřicí sestavy.....	52
4.2	Třídění detekovaných clusterů.....	52
4.3	Vyhodnocení detekovaného záření.....	54
5	MĚŘENÍ ČISTOTY SVAZKU.....	56
5.1	Uspořádání experimentu.....	56
5.1.1	Parametry detektoru.....	57
5.1.2	Parametry terapeutického svazku.....	58
5.2	Vyhodnocování detekovaných clusterů.....	58
5.3	Výsledné složení svazku.....	60
5.3.1	LET spektra pro pozici detektoru v bodě 0 – 50 mm od osy svazku.....	62
5.3.2	Profily svazku pro jednotlivé částice.....	71
5.3.3	Určení typu částic.....	77
5.4	Zhodnocení naměřených výsledků.....	84
6	ZPĚTNÁ PROJEKCE DRÁHY PRIMÁRNÍHO SVAZKU.....	86
6.1	Nastavení detektoru Timepix.....	86
6.2	Parametry terapeutického svazku.....	88
6.3	Experimentální uspořádání sestavy.....	89
6.4	Analýza naměřených dat a rekonstrukce primárního svazku.....	90
6.5	Zhodnocení naměřených výsledků.....	94
7	ZÁVĚR.....	96
REFERENCE.....		98

Seznam obrázků

- Obr. 1. Graf závislost relativní dávky na hloubce ve vodě pro fotony generované zařízením LINAC (černá křivka), fotony emitované radioizotopem ^{60}Co (zelená křivka) a ionty ^{12}C , které jsou urychleny na energii 200 MeV/n a 270 MeV/n (červené křivky).[1]..... 20
- Obr. 2. Schéma cyklotronu a synchrotronu. [3]..... 22
- Obr. 3. Degradér slouží ke změně energie terapeutického svazku. Skládá se z grafitu o 154 stupních tloušky a mění energii vstupující do pacienta v rozsahu 100 až 226 MeV.[11] 23
- Obr. 4. Princip pasivního rozptylu terapeutického svazku hadronové terapie.[1]..... 24
- Obr. 5. Rozšířené Braggovo maximum (SOBP) u terapeutického svazku. [12] 24
- Obr. 6. Princip aktivního rozptylu terapeutického svazku u hadronové terapie.[1] ... 25
- Obr. 7. Gantry pro svazek těžkých nabitých částic v zařízení hadronové terapie v Heidelbergu.[15]..... 26
- Obr. 8. (a) – radioizotop emituje pozitron, který následně anihiluje s elektronem a vznikají dva fotony o energii 511 keV, (b) kolem pacienta je znázorněn prstenec detektorů určený pro detekci anihilačních fotonů. Na základě koincidence detekovaných fotonů lze určit místo jejich vzniku. [18]..... 27
- Obr. 9. Porovnání Braggových křivek pro protony o energii 160 MeV a uhlíková jádra o energii 300 MeV/n (celková energie 3,6 GeV). Zobrazené hodnoty jsou simulovány pomocí softwaru SRIM. [7]..... 29
- Obr. 10. Znázorněné dávky při ozařování protony a ^{12}C . U ^{12}C je patrná zvýšená dávka za Braggovým maximem způsobená fragmentačními zbytky. [21] 30
- Obr. 11. Schéma zařízení HIT. 1 – Iontové zdroje, 2 – lineární urychlovač, 3 – synchrotron, 4 – Beam line, 5 – ozařovna s fixním výstupem ozařovače, 6 – polohovací systém, 7 – gantry, 8 – ozařovna s gantry. Modrá přerušovaná šipka znázorňuje Beam line do experimentální místnosti s fixním výstupem ozařovače. [22] 31
- Obr. 12. Propojení vyčítací elektroniky a senzoru ionizujícího záření u detektoru Timepix, technikou Bump-bonding.[26]..... 32
- Obr. 13. Schéma pixelového detektoru Timepix a jednotlivé signály v readout čipu. Červenou plnou a červenou přerušovanou křivkou jsou znázorněny dva ukázkové různě velké signály vystupující ze zesilovače. Hnědou křivkou je znázorněn práh

	(threshold). Modrá křivka znázorňuje dobu, po kterou dochází ke sběru náboje. Černé křivky znázorňují jednotlivé používané módy.[28]	34
Obr. 14.	Kalibrační křivka pro pixelový detektor Timepix.[29].....	35
Obr. 15.	Java GUI Pixelmana.	36
Obr. 16.	Plugin Threshold Equalization.....	37
Obr. 17.	Plugin Track processing.....	38
Obr. 18.	Velkoplošný detektor WidePIX složený z jednotlivých detektorů Timepix. Vlevo detektor o velikosti 10 x 10 čipů (6,5 megapixelů), vpravo detektor o velikost 4 x 5 čipů (1,3 megapixelů).[33]	39
Obr. 19.	3D voxelový detektor. Vlevo se nachází detektor sestavený ze tří čipů Timepix. Vpravo je pak schématické uspořádání tohoto detektoru.[32]	39
Obr. 20.	Snímek pánve a páteře myši pořízený detektorem o velikosti 2 x 2 čipy (512 x 512 pixelů) pomocí rentgenky s wolframovým terčíkem, mikrofokusovým spotem při 40 kV. Malý kruhový výřez vlevo dole při zvětšení ukazuje vysoký kontrast a rozlišení této zobrazovací metody, kdy jsou patrné chlupy na její kůži.[34]	40
Obr. 21.	Princip fazově citlivého zobrazování a hlava termityta zobrazená pomocí této metody.[34][37].....	41
Obr. 22.	Nábojnice do startovací pistole. Obrázek vlevo je její fotografie, uprostřed je vytvořen RTG snímek a vpravo snímek pomocí neutronového svazku. [34].....	42
Obr. 23.	Četnost výskytu různých velikostí clusterů v závislosti na energii částic (fotonů) pro dvě různé hodnoty Bias napětí. [30]	43
Obr. 24.	Ukázka velikosti Charge Sheringu v závislosti na hloubce interakce. [34] 43	
Obr. 25.	Ukázka základních událostí zaznamenaných pixelovým detektorem Timepix. a) fotony o energii 60 keV z ^{241}Am , b) elektrony generovány z ^{90}Sr , c) alfa částice o energii 5,5 MeV emitovány ^{241}Am , d) protony o energii 11 MeV vstupující do detektoru pod úhlem 85° . [40].....	44
Obr. 26.	Určení linearitu u clusteru.....	45
Obr. 27.	Určení kulatosti clusteru.	45
Obr. 28.	Uspořádání experimentu pro ověření určení správné délky clusteru následného LET.....	48

Obr. 29.	Ukázka určení délky clusteru a délky dráhy letu částice detektorem. Pro protonový svazek o energii 221 MeV. Úhel mezi osou svazku a rovinou detektrou je 60°.	49
Obr. 30.	Výsledné porovnání naměřených LET spekter detektorem Timepix se simulací SRIM.	50
Obr. 31.	Schéma a reálný obrázek uspořádání experimentu pro detekci sekundárního záření vznikajícího v PMMA terčiku s využitím pixelového detektoru Timepix.	52
Obr. 32.	Znázornění úhlu vstupu částice do detektoru (horní obrázek) a úhlu orientace clusteru zaznamenaného detektorem (spodní obrázek).	53
Obr. 33.	Výsledné LET spektrum vybraných clusterů zaznamenané detektorem Timepix.	54
Obr. 34.	LET spektra vygenerovaná Monte Carlo simulací pro sekundární záření vycházející z PMMA terčiku pod uhlím 33° až 45°.	55
Obr. 35.	LET spektra detekovaných částic s ukázkou průměrných tvarů clusterů. Detektor byl umístěn ve vzdálenosti 20 mm od osy svazku.	56
Obr. 36.	Schéma uspořádání experimentu pro měření čistoty terapeutického svazku.	57
Obr. 37.	A – pohled ze shora na detektor se zaznamenaným clusterem, B – pohled na detektor z boku.	59
Obr. 38.	Určení rozmezí mezi délkami letu zaznamenaných částic. A – určení maximální možné délky zaznamenaných stop závislých na úhlu α , který svírá osa clusteru s hranou detektoru ($\alpha=1^\circ$). Nejkratší možná vzdálenost je $d=14,08$ mm (256 pixelů x 55 μm). B – Zohlednění tloušťky detektoru do výpočtu délky letu částice detektorem.	60
Obr. 39.	LET spektrum pro pozici detektoru v bodě 0 mm měřené při nízké intenzitě.	62
Obr. 40.	LET spektrum pro pozici detektoru v bodě 5 mm měřené při nízké intenzitě.	63
Obr. 41.	LET spektrum pro pozici detektoru v bodě 10 mm měřené při nízké intenzitě	64
Obr. 42.	LET spektrum pro pozici detektoru v bodě 15 mm měřené při normální intenzitě	65
Obr. 43.	LET spektrum pro pozici detektoru v bodě 20 mm měřené při normální intenzitě	66

Obr. 44.	LET spektrum pro pozici detektoru v bodě 30 mm měřené při normální intenzitě.	68
Obr. 45.	LET spektrum pro pozici detektoru v bodě 40 mm měřené při normální intenzitě	69
Obr. 46.	LET spektrum pro pozici detektoru v bodě 50 mm měřené při normální intenzitě	70
Obr. 47.	Profily jednotlivých detekovaných skupin clusterů.....	72
Obr. 48.	Profil svazku pro primární svazek částic ^{12}C	74
Obr. 49.	3D rekonstrukce profilu svazku z vybraných clusterů odpovídajícím částicím ^{12}C	74
Obr. 50.	Profil svazku pro skupinu clusterů číslo 1.	75
Obr. 51.	Profil svazku pro skupinu clusterů číslo 2.	75
Obr. 52.	Profil svazku pro skupinu clusterů číslo 3.	76
Obr. 53.	Profil svazku pro skupinu clusterů číslo 4.	76
Obr. 54.	Profil svazku pro skupinu clusterů číslo 5.	77
Obr. 55.	Graf závislosti LET na hloubce průniku částice do detektoru. Porovnání profilu clusteru ze 6. skupiny a LET uhlíkového jádra urychleného na energii 4080 MeV (340 MeV/n), vygenerovaný simulačním softwarem SRIM.....	78
Obr. 56.	Cluster vytvořený částicí ^{12}C o energii 430 MeV/n.....	78
Obr. 57.	Graf závislosti LET na hloubce průniku částice. Porovnání profilu clusteru z 1. skupiny a LET deuteriového jádra ^2H urychleného na energii 680 MeV (340 MeV/n), vygenerovaný simulačním softwarem SRIM.	80
Obr. 58.	Graf závislosti LET na hloubce průniku částice. Porovnání profilu clusteru z 2. skupiny a LET jádra helia ^4He urychlené na energii 1360 MeV (340 MeV/n), vygenerovaný simulačním softwarem SRIM.	81
Obr. 59.	Graf závislosti LET na hloubce průniku částice. Porovnání profilu clusteru ze 3. skupiny a LET jádra ^6Li urychlené na energii 2040 MeV (340 MeV/n), vygenerovaný simulačním softwarem SRIM.	82
Obr. 60.	Graf závislosti LET na hloubce průniku částice. Porovnání profilu clusteru ze 4. skupiny a LET jádra ^8Be urychlené na energii 2720 MeV (340 MeV/n), vygenerovaný simulačním softwarem SRIM.	83
Obr. 61.	Graf závislosti LET na hloubce průniku částice. Porovnání profilu clusteru ze 5. skupiny a LET jádra ^{10}B urychlené na energii 3400 MeV (340 MeV/n), vygenerovaný simulačním softwarem SRIM	84

Obr. 62.	A – Jedna vrstva detektoru Timepix, B – Čtyřvrstvý detektor Timepix, C – Schéma zapojení jednotlivých vrstev detektoru Timepix.	87
Obr. 63.	Ukázka detekce ionizující částice ve čtyřvrstvěm detektoru. Částice byla zaznamenána ve všech čtyřech vrstvách detektoru Timepix v jeden okamžik. Na levé straně obrázku je reálný snímek pořízený čtyřvrstvěm detektorem Timepix. Obrázek je výsledkem součtu záznamů z jednotlivých detektorových vrstev (jednotlivé vrstvy jsou barevně odlišeny).	88
Obr. 64.	Reálné uspořádání měřicí sestavy pro rekonstrukci letu primárního svazku..	89
Obr. 65.	Schéma uspořádání sestavy, pohled shora.	90
Obr. 66.	Ukázka analyzovaných clusterů.....	91
Obr. 67.	Výsledná zpětná rekonstrukce interakcí primárního svazku s okolním materiálem.	92
Obr. 68.	Výsledná zpětná rekonstrukce realizovaná prostřednictvím malých, středních a velkých clusterů.	93
Obr. 69.	Princip monitorování zacílení terapeutického svazku.	95
Obr. 70.	Ukázka uspořádání čtyřvrstvého detektoru Timepix pro měření koincidence.	95

Seznam tabulek

Tab. 1. Hodnoty radiačního váhového faktoru při jednotlivých typech záření.[4].....	18
Tab. 2. Tabulka tkáňových váhových faktorů pro jednotlivé tkáně a orgány.[5].....	18
Tab. 3. Dolety vybraných nabitých částic ve vodě vypočítané pomocí softwaru SRIM.[7].....	20
Tab. 4. Poločas rozpadu vybraných radioizotopů a jaderná reakce jejich vzniku při interakci s protonem.[19].....	27
Tab. 5. Ukázka shody určení délky letu částice detektorem mezi geometrickým předpokladem a cluster analýzou.	49
Tab. 6. Rozdělení clusterů do skupin pro pozici detektoru 0 mm od osy svazku měřených při nízké intenzitě.	62
Tab. 7. Rozdělení clusterů do skupin pro pozici detektoru 5 mm od osy svazku měřených při nízké intenzitě.	63
Tab. 8. Rozdělení clusterů do skupin pro pozici detektoru 10 mm měřených při nízké intenzitě.	64
Tab. 9. Rozdělení clusterů do skupin pro pozici detektoru 15 mm od osy svazku měřených při normální intenzitě.	65
Tab. 10. Rozdělení clusterů do skupin pro pozici detektoru 20 mm měřených při nízké intenzitě.	66
Tab. 11. Rozdělení clusterů do skupin pro pozici detektoru 20 mm měřených při normální intenzitě.	67
Tab. 12. Porovnání intenzit záření (nízká intenzita záření a normální intenzita záření) v bodě měření 20 mm od osy svazku.	67
Tab. 13. Rozdělení clusterů do skupin pro pozici detektoru 30 mm měřených při normální intenzitě.	69
Tab. 14. Rozdělení clusterů do skupin pro pozici detektoru 40 mm měřených při normální intenzitě.	69
Tab. 15. Rozdělení clusterů do skupin pro pozici detektoru 50 mm měřených při normální intenzitě.	70
Tab. 16. Četnost detekce částic v jednotlivých pozicích detektoru. Červeně vyznačené jsou četnosti detekované při nízké intenzitě záření.	71
Tab. 17. Četnost detekce částic v jednotlivých pozicích detektoru normalizovaná na intenzitu záření.	71

Tab. 18. Parametry Gaussovy křivky pro profily u jednotlivých skupin clusterů a následný výpočet jejich FWHM.	73
Tab. 19. Částice splňující parametry pro udržení v Beam line.....	80

Seznam zkratek

CCD - Charge Coupled Devices

CT – Computed Tomography

FWHM – Full Width at Half Maximum

HIT - Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum

LET - Linear Energy Transfer (Lineární přenosová energie)

PA - Polyamid

PET – Positron Emission Tomography (pozitronová emisní tomografie)

PMMA – Polymethylmethakrylát

PTV – Planning Target Volume

QA – Quality Assurance

RBE – Relative Biological Effectiveness (radiobiologický efekt)

SOBP – Spread-Out Bragg Peak

TOT – Time Over Threshold

Autorovy publikace

1. **OPALKA, L.**, C. GRANJA, B. HARTMANN, J. JAKUBEK, O. JAEKEL, M. MARTISIKOVA, S. POSPISIL a J. SOLC. 3D measurement of the radiation distribution in a water phantom in a hadron therapy beam. *Journal of Instrumentation*. 2012, **7**(01), C01085-C01085. DOI: 10.1088/1748-0221/7/01/C01085. ISSN 1748-0221.
2. **OPALKA, L.**, C. GRANJA, B. HARTMANN, J. JAKUBEK, O. JAEKEL, M. MARTISIKOVA, S. POSPISIL a J. SOLC. Linear energy transfer and track pattern recognition of secondary radiation generated in hadron therapy beam in a PMMA target. *Journal of Instrumentation*. 2013, **8**(02), C02047-C02047. DOI: 10.1088/1748-0221/8/02/C02047. ISSN 1748-0221.
3. MARTIŠÍKOVÁ, M., J. JAKUBEK, C. GRANJA, B. HARTMANN, **L. OPÁLKA**, S. POSPÍŠIL a O. JÄKEL. Measurement of secondary radiation during ion beam therapy with the pixel detector Timepix. *Journal of Instrumentation*. 2011, **6**(11), C11014-C11014. DOI: 10.1088/1748-0221/6/11/C11014. ISSN 1748-0221.
4. JAKUBEK, J., C. GRANJA, B. HARTMANN, O. JAEKEL, M. MARTISIKOVA, **L. OPALKA** a S. POSPISIL. Selective detection of secondary particles and neutrons produced in ion beam therapy with 3D sensitive voxel detector. *Journal of Instrumentation*. 2011, **6**(12), C12010-C12010. DOI: 10.1088/1748-0221/6/12/C12010. ISSN 1748-0221.
5. JAKUBEK, J., C. GRANJA, B. HARTMANN, O. JAEKEL, M. MARTISIKOVA, **L. OPALKA** a S. POSPISIL. Imaging with secondary radiation in hadron therapy beams with the 3D sensitive voxel detector. *2011 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*. IEEE, 2011, 2281-2284. DOI: 10.1109/NSSMIC.2011.6153862. ISBN 978-1-4673-0120-6.
6. GRANJA, C., P. KRIST, D. CHVATIL, J. SOLC, S. POSPISIL, J. JAKUBEK a **L. OPALKA**. Energy loss and online directional track visualization of fast electrons with the pixel detector Timepix. *Radiation Measurements*. 2013, **59**, 245-261. DOI: 10.1016/j.radmeas.2013.07.006. ISSN 13504487.
7. **GRANJA, C.**, M. MARTISIKOVA, J. JAKUBEK, **L. OPALKA** a K. GWOSCH. *Imaging and characterization of primary and secondary radiation in ion beam therapy*. 2016, DOI: 10.1063/1.4955377.

Úvod

Hadronová terapie je jednou z nejpřesnějších metod ozařování nádorů, a proto se využívá nejčastěji u nádorů vyskytujících se v blízkosti kritických orgánů nebo u špatně lokalizovaných nádorových ložisek, jako jsou například nádory mozku nebo míchy. Přesnost této terapie spočívá především ve velice kvalitním zacílení radiační dávky do ozařovaného cíle (nádoru). Jedná se o klinicky ověřenou metodu, při které se k ozařování nádorů používají těžké nabitě částice (protony, ^4He , ^{12}C , ^{16}O , atd.). I u hadronové terapie je nutné počítat s radiační zátěží zdravých tkání v okolí nádoru, avšak radiační zátěž je mnohem menší než u konvenční radioterapie. Cílem práce je navrhnout metody pro minimalizaci vznikajících nežádoucích efektů, a to pomocí měření sekundární radiace vytvořené v průběhu ozařování těžkými nabitými částicemi v reálném čase. K experimentům byl použit pixelový detektor Timepix, který umožňuje vizualizovat stopu detekované částice a profil její deponované energie.

V klinické praxi se k plánování hadronové terapie používají zjednodušené modely a numerické aproximace. Navržené experimentální metody, které spočívají v detekci a vyhodnocení drah sekundárních částic, mohou být použity k ověření nebo optimalizaci těchto modelů. Tímto způsobem lze dále minimalizovat radiačního poškození tkání mimo cílený ozařovaný objem.

Výhodou detekce sekundárního záření u hadronové terapie je online monitorování zacílení terapeutického svazku. V současné době se ověření zacílení terapeutického svazku provádí nejčastěji až po ozáření pacienta, a to pomocí PET verifikace. Tato praxe však může vést ke zvyšování toxicity ozařování, která je v oblasti kritických orgánů velice nežádoucí. Navržená metoda monitorování zacílení terapeutického svazku v reálném čase je založena na principu zpětné rekonstrukce interakcí primárních částic s okolním materiálem. Cílem je minimalizovat právě toxicitu ozařování.

Jsou-li u hadronové terapie používány při ozařování těžší ionty, jako je například uhlík, je třeba zajistit čistotu primárního svazku. Primární svazek může být totiž kontaminován sekundárními fragmenty, které vznikají ještě před výstupem z ozařovače. Součástí této disertační práce je i experimentální metoda pro ověření čistoty svazku. Pomocí této metody bylo určeno částicové složení terapeutického svazku.

Významné výsledky byly prezentovány na mezinárodních vědeckých konferencích a v několika článcích uveřejněných v mezinárodních vědeckých časopisech. Seznam těchto výstupů je uveden v seznamu publikací.

1 Hadronová terapie

Hadronová terapie je druh radioterapie vyznačující se ozařováním nádorů pomocí svazku vysokoenergetických nabitých jaderných částic, jako jsou například protony nebo jádra uhlíku ^{12}C . Mezi hlavní přínosy tohoto typu ozařování patří dobré rozložení dávky¹ v tkáni. Pro hadronovou terapii je charakteristická malá vstupní dávka oproti vysoké dávce v místě zastavení svazku, které je označováno jako Braggův vrchol. Dalším významným přínosem je přesně definovaný dolet částic v tkáni, který lze určit s přesností na milimetry. V neposlední řadě je třeba také zmínit radiobiologický účinek, který je pro atomová jádra vyšší než pro fotony.[1]

1.1 Radiobiologický účinek ozařování

Pro správné určení účinku ozařování se v radioterapii používá pojem efektivní dávka D_{ef} . Tato veličina v sobě, na rozdíl od veličiny absorbovaná dávka D zahrnuje další aspekty, které mají vliv na biologické účinky záření. Absorbovaná dávka (jednotka 1 Gy) pouze vyjadřuje energii absorbovanou látkou na jednotku hmotnosti a dále již nezohledňuje typ záření a ani tkáň, ve které je energie uložena.[2]

Prvním faktorem, který se v radiobiologii využívá, je radiační váhový faktor (w_R) nebo také radiobiologický účinek (RBE), který udává kolikrát větší má biologický účinek dané záření než referenční fotonové záření. Jako reference se používá fotonové záření o energii 200 keV.[3]

Nejnižší RBE mají fotony a lehké částice jako jsou například elektrony, zde se uvádí hodnota $RBE = 1$. U neutronů závisí RBE na jejich energii a jeho hodnota se pohybuje v rozmezí 2 až 5. Protony, které se využívají při hadronové terapii, mají nejčastěji $RBE=2$. Pokud jsou pro ozařování využívány těžší nabitě částice, jakou je například ^{12}C , je hodnota RBE až k hodnotě 20 (viz. Tab. 1).

¹ Dávka je definována jako poměr střední energie dE absorbovaná v objemovém elementu o hmotnosti dm .

Tab. 1. Hodnoty radiačního váhového faktoru při jednotlivých typech záření.[4]

Částice	Radiační váhový faktor (w_R)
Fotony	1
Elektrony, miony	1
Neutrony ($E < 1 \text{ MeV}$)	2,5
Neutrony ($1 \text{ MeV} < E < 50 \text{ MeV}$)	5
Neutrony ($E > 50 \text{ MeV}$)	2,5
Protony	2
Alfa částice (^4He), těžké nabitě částice (^{12}C , ^{16}O , ...)	20

Druhým faktorem, na který je třeba dbát, je typ tkáně. Označujeme jej jako tkáňový váhový faktor w_T . Tkáňový váhový faktor vyjadřuje relativní příspěvek jednotlivých typů tkáně nebo orgánů. Součet váhových faktorů všech tkání a orgánů je roven jedné a vyjadřuje tak celotělové rovnoměrné ozáření. Hodnoty jednotlivých tkáňových váhových faktorů jsou uvedeny v Tab. 2.

Tab. 2. Tabulka tkáňových váhových faktorů pro jednotlivé tkáně a orgány.[5]

Tkáň/Orgán	Tkáňový váhový faktor (w_T)
Plíce	0,12
Žaludek	0,12
Tračník	0,12
Kostní tkáň	0,12
Prsa	0,12
Gonády	0,08
Štítná žláza	0,04
Jícen	0,04
Močový měchýř	0,04
Játra	0,04
Povrch kosti	0,01
Kůže	0,01
Mozek	0,01
Slinné žlázy	0,01
Ostatní tkáně	0,12

Výsledná efektivní dávka D_{ef} je pak rovna součtu vážených středních hodnot ekvivalentní dávky v tkáni.[3]

$$D_{ef} = \sum_T w_T H_T,$$

kde H je ekvivalentní dávka definovaná jako součin absorbované energie D v daném místě a radiačního váhového faktoru w_R . [3]

$$H = w_R \cdot D.$$

1.2 Hloubková dávková distribuce a dolet částic

Jednou z hlavních předností hadronové terapie je rozložení doručené dávky v tkáni. Ta je popsána pomocí tzv. Braggovy křivky. Braggova křivka je značně odlišná od dávkové distribuce charakteristické pro fotonové záření. Zatímco fotonové záření doručí největší dávku do tkáně na začátku své dráhy, těžké nabitě částice (protony, ^4He , ^{12}C , ...) zanechají největší dávku na konci dráhy letu v tzv. Braggově vrcholu. Braggova křivka vychází z Bethe formule, která popisuje střední ztrátu energie nabitých částic na dráze letu. [6]

$$-\left\langle \frac{dE}{dx} \right\rangle = \frac{4\pi}{m_e c^2} \cdot \frac{nz^2}{\beta^2} \cdot \left(\frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \right) \cdot \left[\ln \left(\frac{2m_e c^2 \beta^2}{I \cdot (1 - \beta^2)} \right) - \beta^2 \right],$$

kde E je energie, x vzdálenost, m_e klidová hmotnost elektronu, I budící potenciál, c rychlost světla, n elektronová hustota a β poměr mezi rychlostí částice v a rychlostí světla c :

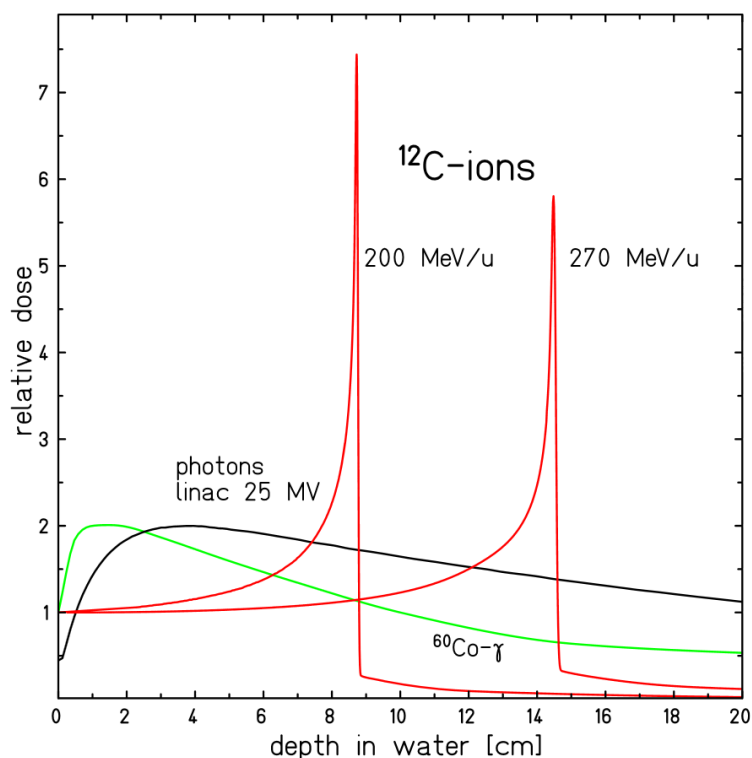
$$\beta = \frac{v}{c}.$$

Pokud Bethe formuli upravíme pro β mnohem menší než 1, tedy pro nízké rychlosti nabitých částic získáme následující vztah:

$$-\left\langle \frac{dE}{dx} \right\rangle = \frac{4\pi n z^2}{m_e v^2} \cdot \left(\frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \right) \cdot \left[\ln \left(\frac{2m_e v^2}{I} \right) \right],$$

ze kterého je patrné, že velikost střední ztráty energie nabitých částic je nepřímo úměrná druhé mocnině jejich rychlosti v . Z čehož plyne pozice Braggova vrcholu na konci dráhy nabitě částice, jelikož čím pomaleji částice letí, tím víc energie předá okolní tkáni. [6]

Porovnání relativní dávky v závislosti na hloubce v materiálu mezi těžkými nabitými částicemi a fotonovým zářením je znázorněno na Obr. 1.



Obr. 1. Graf závislost relativní dávky na hloubce ve vodě pro fotony generované zařízením LINAC (černá křivka), fotony emitované radioizotopem ^{60}Co (zelená křivka) a ionty ^{12}C , které jsou urychleny na energiích 200 MeV/n² a 270 MeV/n (červené křivky).[1]

U hadronové terapie lze velice přesně určit dolet částic v tkáních. Výrazně se tak snižuje nežádoucí radiční poškození zdravých tkání. Pro radioterapeutické účely se využívá dolet částic do cca 30 cm, čemuž odpovídá konstrukce lékařských terapeutických urychlovačů částic.

Tab. 3. Dolety vybraných nabitých částic ve vodě vypočítané pomocí softwaru SRIM.[7]

Energie (MeV/n)	Dolet ve vodě (cm)			
	^1H	^4He	^{12}C	^{16}O
100	7,60	7,64	2,59	0,07
150	15,56	15,63	5,31	1,56
200	25,62	25,73	8,75	2,55
250	37,46	37,61	12,82	3,51
300	50,81	51,02	17,41	4,94
350	65,48	65,75	22,44	6,49
400	81,29	81,60	27,87	7,87
450	98,06	98,44	33,63	9,12
500	116,00	116,0	39,70	11,94
550	134,00	135,0	46,02	13,64
600	153,00	154,0	52,58	15,41

² MeV/n je energie vztážená na nukleon

V Tab. 3 bylo pro určení doletu nabitých částic použito prostředí tvořené z vody, která se často používá jako tkáňově ekvivalentní materiál. Z Tab. 3 je pak patrné, jaké se využívají maximální energie u jednotlivých částic. V případě nejčastěji používané nabitě částice protonu (^1H) se energie pohybuje v rozmezí 200 až 250 MeV. Při použití těžších částic, jako je například ^{12}C , je třeba částici urychlit až na energii cca 450 MeV/n, což odpovídá celkové energii částice 5,4 GeV. Stanovení doletu nabitých částic u hadronové terapie je, vzhledem k nehomogenitě lidského těla, poměrně komplikované, a proto se k přesnému zacílení svazku používají výpočetní systémy založené nejčastěji na Monte Carlo simulaci.

1.3 Urychlovač částic a jejich transport

Pro urychlování částic u hadronové terapie se využívají dva základní typy urychlovačů. Těmito urychlovači jsou cyklotrony a synchrotrony.

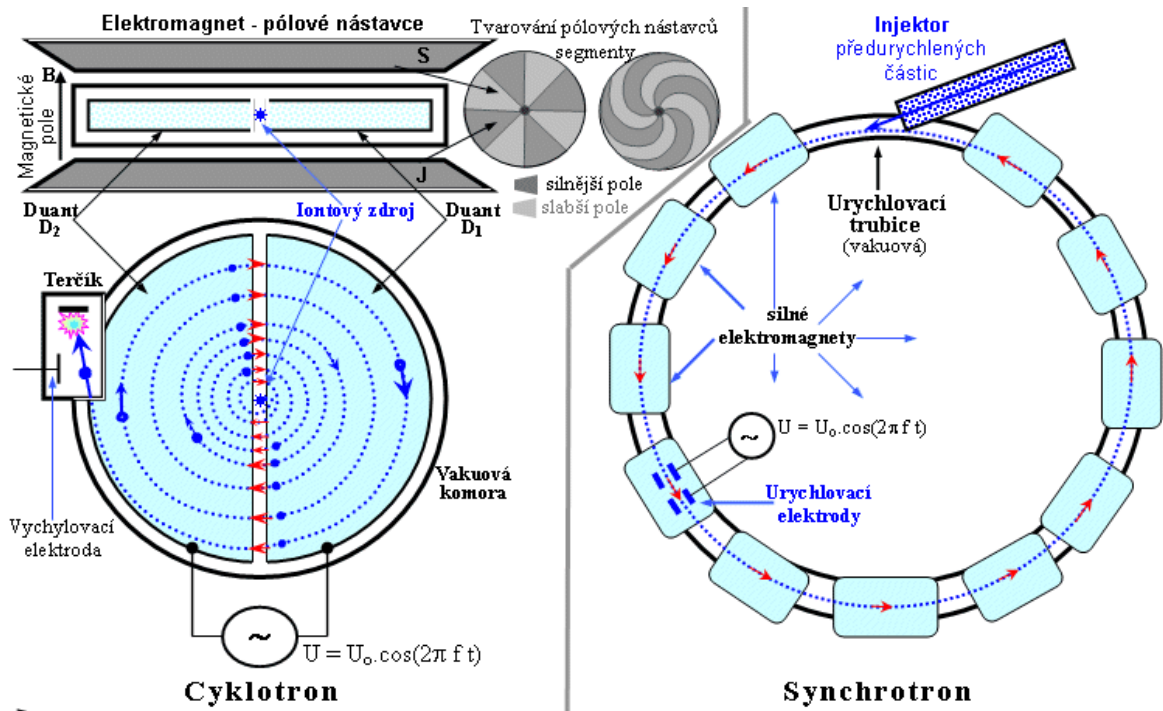
1.3.1 Cyklotron

Cyklotron je základní kruhový urychlovač nabitých částic. Skládá se ze dvou polokruhových elektromagnetů (duantů), mezi kterými se nachází mezera. Duanty slouží k ohybu dráhy urychlovaných nabitých částic, mezera mezi nimi pak k procesu urychlování těchto částic. Nabitě částice do cyklotronu vstupují z iontového zdroje, který se nachází uprostřed urychlovače mezi duanty. Jelikož je na duanty přivedeno střídavé napětí o určité frekvenci, které je charakteristické pro danou urychlovací částici, dochází k pravidelné změně polarity jednotlivých duantů a tím i k potřebnému urychlování nabitých částic. Částice se začnou pohybovat po kruhové dráze, která při jejich zvyšující se rychlosti, zvětšuje svůj poloměr (pohybuje se po spirálové dráze). Po dosažení maximální možné rychlosti, která je dána konstrukcí cyklotronu, vyletí urychlené částice ven z urychlovače. Cyklotron je tak schopen generovat pouze částice urychlené na jednu určitou energii.[3][8]

1.3.2 Synchrotron

U synchrotronu na rozdíl od cyklotronu je dráha urychlovaných nabitých částic stejná. Částice jsou opět generovány iontovým zdrojem, který je injektuje do urychlovače. U synchrotronu se často nachází mezi iontovým zdrojem a samotným synchrotronem lineární urychlovač částic, který navýší počáteční energii svazku. Samotný synchrotron je složen z vakuových trubek spojených do kruhu. Kolem těchto trubek se nachází série elektromagnetů a urychlovacích cívek, jejich účelem je urychlování a udržování svazku nabitých částic urychlovače.

Aby bylo možné urychlovat částice a zároveň je udržovat na stejné kruhové dráze, je potřeba v čase synchronizovat frekvenci a velikost napětí na urychlovacích cívkách a velikost magnetické indukce na elektromagnetech, které udržují částice ve vakuových trubkách. Po urychlení svazku na požadovanou energii tyto částice opouští urychlovač.[3]



Obr. 2. Schéma cyklotronu a synchrotronu. [3]

1.3.3 Vedení svazku

Urychlené nabitě těžké částice je nutné transportovat od výstupu z urychlovače až k výstupnímu okénku ozařovače. K udržení částic svazku v beam line je třeba série magnetů, které zajišťují fokusaci svazku a jeho ohyb. K fokusaci svazku dochází pomocí kvadrupólových magnetů, u kterých dochází ke křížení dvou magnetických polí. Svazek je díky gradientu těchto magnetických polí fokusován jak horizontálně, tak vertikálně. O potřebný ohyb svazku se starají dipólové magnety, které urychlené nabitě částice zatáčí o potřebný úhel.[9]

Ve beam line se může nacházet také tzv. degrader. Degradér slouží k pasivnímu snižování energie terapeutického svazku. Využívá se především u hadronové terapie, u níž je zdrojem urychlených částic cyklotron. Jelikož cyklotron generuje svazek částic vždy o stejné energii, je pro terapeutické účely nutné tuto energii následně měnit.[10]



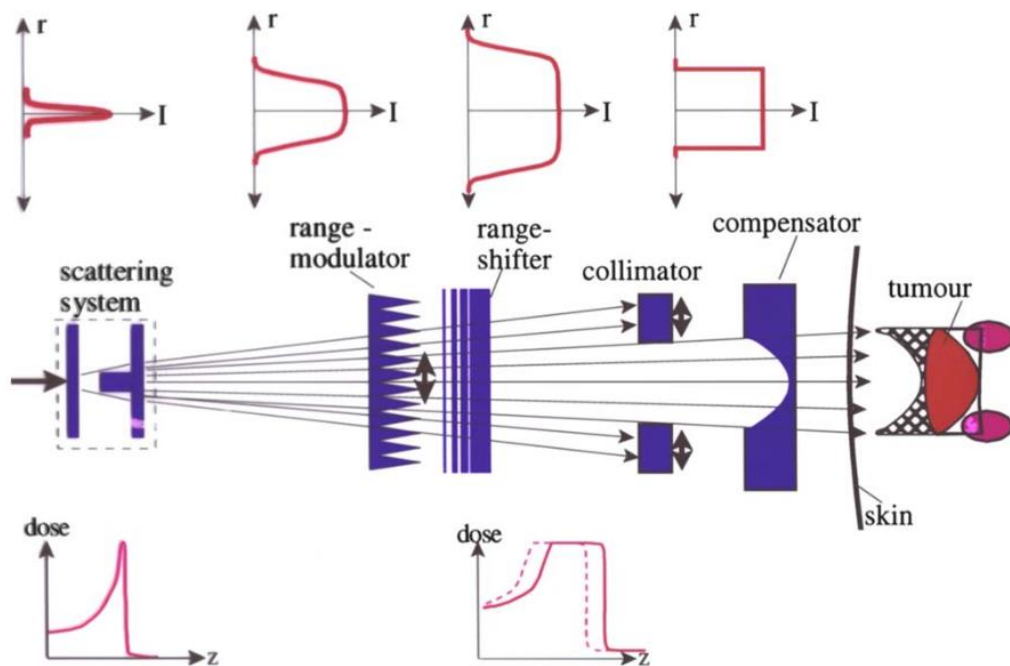
Obr. 3. Degradér slouží ke změně energie terapeutického svazku. Skládá se z grafitu o 154 stupních tloušky a mění energii vstupující do pacienta v rozsahu 100 až 226 MeV.[11]

1.4 Ozařovací módy

Ze samotné beam line vychází úzký fokusovaný svazek. Tento svazek je třeba co nejpřesněji modulovat a zaměřit do cílového objemu. K tomu slouží různé ozařovací módy, které lze rozdělit na pasivní a aktivní rozptyl terapeutického svazku.

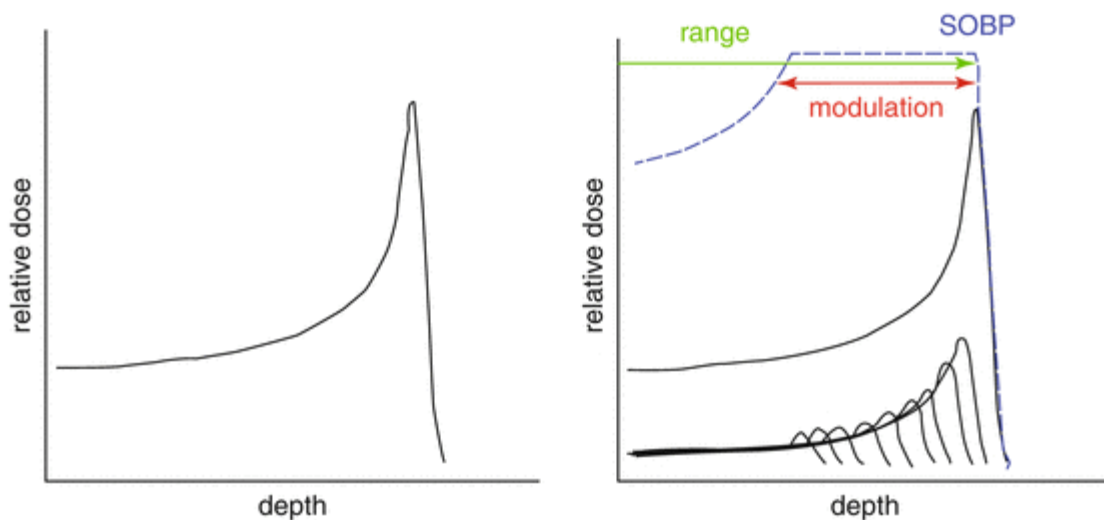
1.4.1 Pasivní rozptyl

U pasivního rozptylu se používají různě tlusté vrstvy materiálu, který snižuje energii svazku a tím i jeho dolet. Na Obr. 4 je ukázka pasivního rozptylu svazku.



Obr. 4. Princip pasivního rozptylu terapeutického svazku hadronové terapie.[1]

Svazek se nejdříve pomocí scattering filtru rozšíří, následně dojde k rozšíření Braggova maxima pomocí modulátorů a tím vznikne tzv. SOBP (spread-out Bragg peak). SOBP je součet Braggových křivek pro různé počáteční energie daných těžkých nabitých částic (viz. Obr. 5).

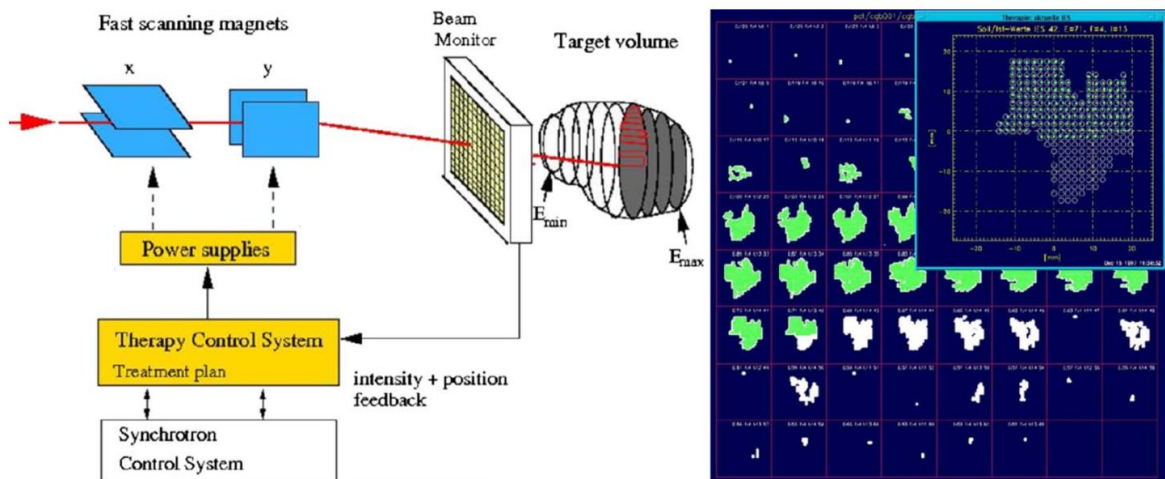


Obr. 5. Rozšířené Braggovo maximum (SOBP) u terapeutického svazku. [12]

V posledním kroku je třeba na terapeutický svazek použít kolimátor a kompensátor, díky kterým dojde k finálnímu doladění tvaru svazku, tak aby pasoval přímo na tvar cílového objemu.[13]

1.4.2 Aktivní rozptyl

U aktivního rozptylu se používá úzký svazek urychlených těžkých nabitých iontů tzv. Pencil beam. U tohoto ozařovacího módu dochází ke skenování cílového objemu po jeho voxelech. Hloubková informace je charakterizována energií svazku. Pohyb svazku v ose x a y zajišťují dva páry skenovacích magnetů (viz. Obr. 6). Aktuální zacílení terapeutického svazku hlídá monitor svazku, který informuje kontrolní systém zařízení.[14]

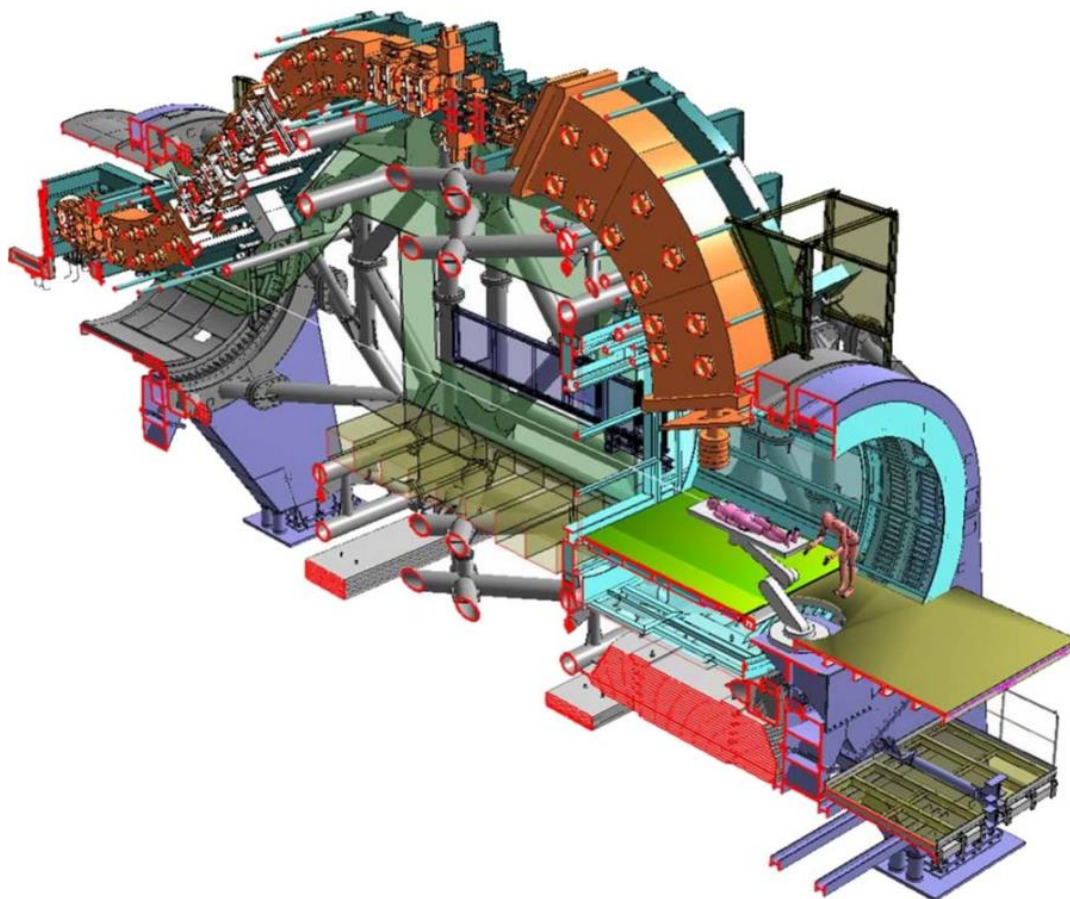


Obr. 6. Princip aktivního rozptylu terapeutického svazku u hadronové terapie.[1]

1.4.3 Gantry

Pro ideální zacílení terapeutického svazku do cílového objemu je třeba najít ideální vstupní místo pro svazek do těla pacienta. U prvních zařízení hadronové terapie se využíval fixní horizontální výstup. Tento systém však neodpovídá klasickým konvenčním ozařovačům, kdy se zdroj záření točí kolem pacienta v ose transverzální. Proto došlo i u hadronové terapie k vytvoření gantry, které umožňuje pohyb výstupu terapeutické svazku v transverzální rovině.

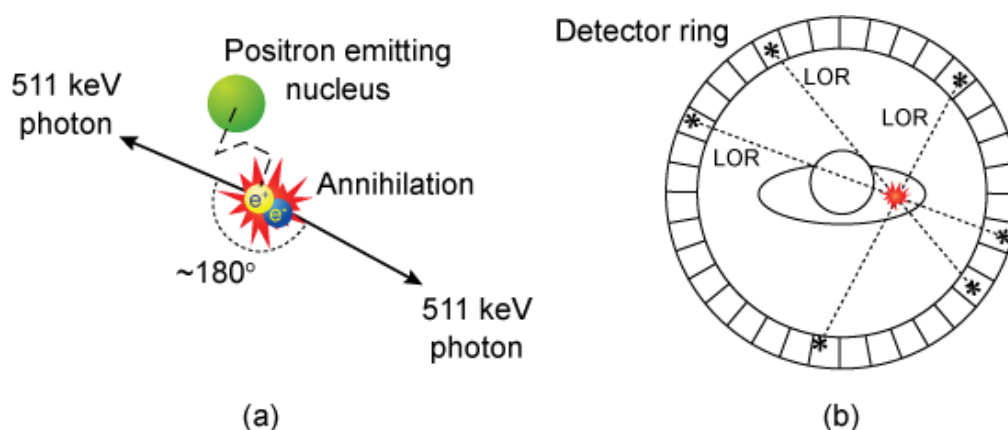
Samotné gantry je poměrně složité zařízení. Pro správné ohnutí svazku je zapotřebí silných dipólových magnetů, které nasměrují svazek do potřebného místa. Čím větší energii má primární svazek, tím je třeba vytvořit silnější magnetické pole pro zahnutí iontů. Proto byli jako první vytvářeny gantry pouze pro protonovou terapii, kde se maximální energie svazku pohybovala okolo 250 MeV. Jelikož pro terapii uhlíkovým svazkem jsou potřebné mnohem vyšší energie primárního svazku, muselo být následně sestrojeno gantry s magnety mnohem silnějšími a tudíž i těžšími. Například rotační část gantry pro uhlíkový svazek o maximální energii 430 MeV/n v Heidelbergu váží 600 tun. Standartní rotační část gantry pro protonovou terapii váží okolo 100 tun.[11][15]



Obr. 7. Gantry pro svazek těžkých nabitých částic v zařízení hardonové terapie v Heidelbergu.[15]

1.5 PET verifikace

Pozitronová emisní tomografie je jednou ze zobrazovacích metod používaných v nukleární medicíně. Při této zobrazovací metodě je do těla pacienta vpraven radioizotop, u kterého dochází k β^+ rozpadu. Pozitron vzniklý při tomto rozpadu zabrzdí na krátké dráze letu a anihiluje s nejbližším elektronem za vzniku dvou kvant záření gama o energii 511 keV. Takto vzniklé fotony letí od sebe pod úhlem 180° , čehož se následně využívá pro určení místa jejich vzniku.[17]



Obr. 8. (a) – radioizotop emituje pozitron, který následně anihiluje s elektronem a vznikají dva fotony o energii 511 keV, (b) kolem pacienta je znázorněn prstavec detektorů určený pro detekci anihilačních fotonů. Na základě koincidence detekovaných fotonů lze určit místo jejich vzniku. [18]

Jelikož u hadronové terapie dochází k doručování relativně vysoké dávky do cílového objemu a jelikož se většinou cílový objem vyskytuje v okolí tzv. kritických orgánů (mozek, mícha, atp.), je velice důležité dbát na co nej přesnější zacílení svazku. V klinické praxi se k ověření správného zacílení svazku používá právě PET. Základním principem využití PET pro ověření správného zacílení svazku jsou interakce nabitých iontů s okolními atomy. V dráze svazku jsou generovány radioizotopy, které se následně rozpadají β^+ rozpadem. Hlavními radionuklidy, které vznikají při hadronové terapii a mají tak významnou roli pro PET verifikaci jsou ^{15}O , ^{11}C , ^{13}N , ^{30}P a ^{38}K . Množství jednotlivých radionuklidů se liší podle typu tkáně, ve které vznikají. Radioizotopy, které se generují při hadronové terapii a mají své uplatnění při PET verifikaci, mají poměrně krátký poločas rozpadu, který je řádově několik minut (viz Tab. 4).[19]

Tab. 4. Poločas rozpadu vybraných radioizotopů a jaderná reakce jejich vzniku při interakci s protonem.[19]

Radioizotop	Poločas rozpadu (min)	Jaderná reakce při interakci s protonem
^{15}O	2,037	$^{16}\text{O}(p,n)^{15}\text{O}$
^{11}C	20,385	$^{12}\text{C}(p,pn)^{11}\text{C}$
		$^{14}\text{N}(p,2p2n)^{11}\text{C}$
		$^{16}\text{O}(p,3p3n)^{11}\text{C}$
^{13}N	9,965	$^{16}\text{O}(p,2p2n)^{13}\text{N}$
		$^{14}\text{N}(p,pn)^{13}\text{N}$
^{30}P	2,498	$^{31}\text{P}(p,pn)^{30}\text{P}$
^{38}K	7,636	$^{40}\text{Ca}(p,2p2n)^{38}\text{K}$

Vzhledem k takto krátkému poločas rozpadu je třeba verifikační PET provést bezprostředně po ozáření nebo ideálně v průběhu ozáření. Aktuálně se pro PET verifikaci používají tři rozdílné postupy. Prvním je in-beam PET, při kterém dochází k PET verifikaci přímo při ozařování. Další metodou je off-line PET, při které je pacient okamžitě po ozáření převezen do místnosti s PET, kde probíhá následná verifikace. Poslední variantou je tzv. in-room PET. Při této variantě je PET systém přímo součástí ozařovny. Pacient tak nemusí být nikam převážen a PET verifikace proběhne v ozařovně.[19]

1.6 Rozdíl mezi ozařováním protony a ^{12}C

Protony ^1H stejně jako uhlíková jádra ^{12}C mají přesně definovaný dolet v látce. Obě částice také předávají největší množství energie na konci své dráhy letu, což je významně odlišuje od klasické fotonové radioterapie. Fyzikální rozdíly mezi ^1H a ^{12}C jsou:

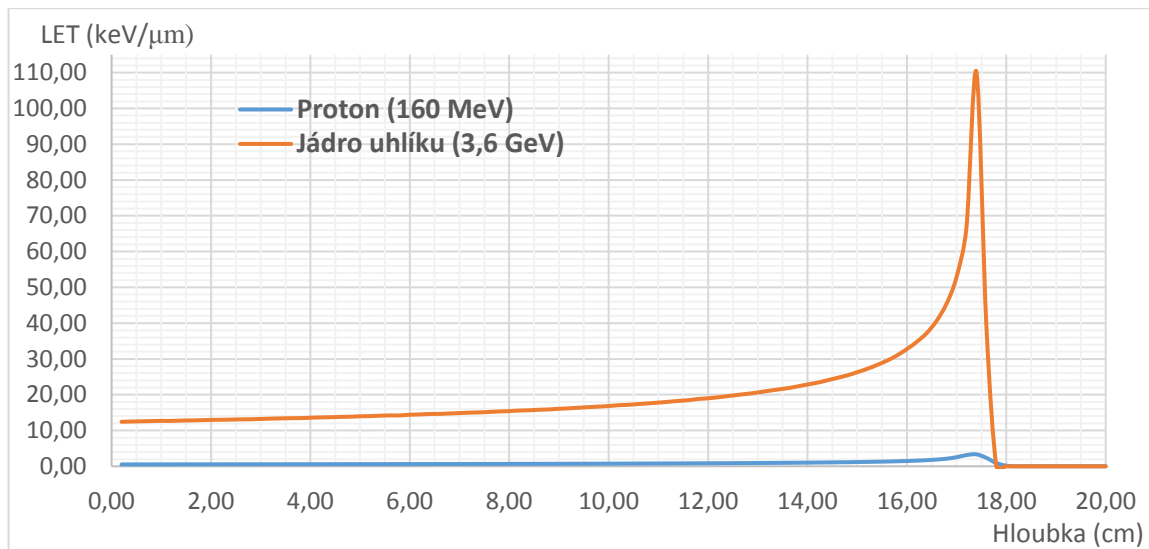
- urychlovací energie pro docílení stejné hloubky doletu
- strmost Braggovy křivky před jejím maximem
- fragmentace za Braggovým vrcholem.

[20][21]

1.6.1 Dosah částic vs. jejich energie

Pro dosažení stejné hloubky doletu pro různě těžké nabitě částice je zapotřebí různá počáteční energie částic. Na Obr. 9 je vykreslena Braggova křivka (závislost LET^3 na hloubce) pro protony a uhlíky se stejným místem doletu. Jejich počáteční energie před vstupem do vodního fantomu se ale rapidně liší. Zatímco u protonů stačí pro dolet ve vodě do hloubky 17,4 cm pouze 160 MeV, u jader ^{12}C je počáteční celková energie před vstupem do stejného materiálu 3,6 GeV. Z uvedeného je patrné, že konstrukce urychlovače částic a celé beam line se musí lišit. [21]

³ LET – Linear energy transfer je fyzikální veličina popisující energii předanou okolnímu materiálu na jednotce délky.

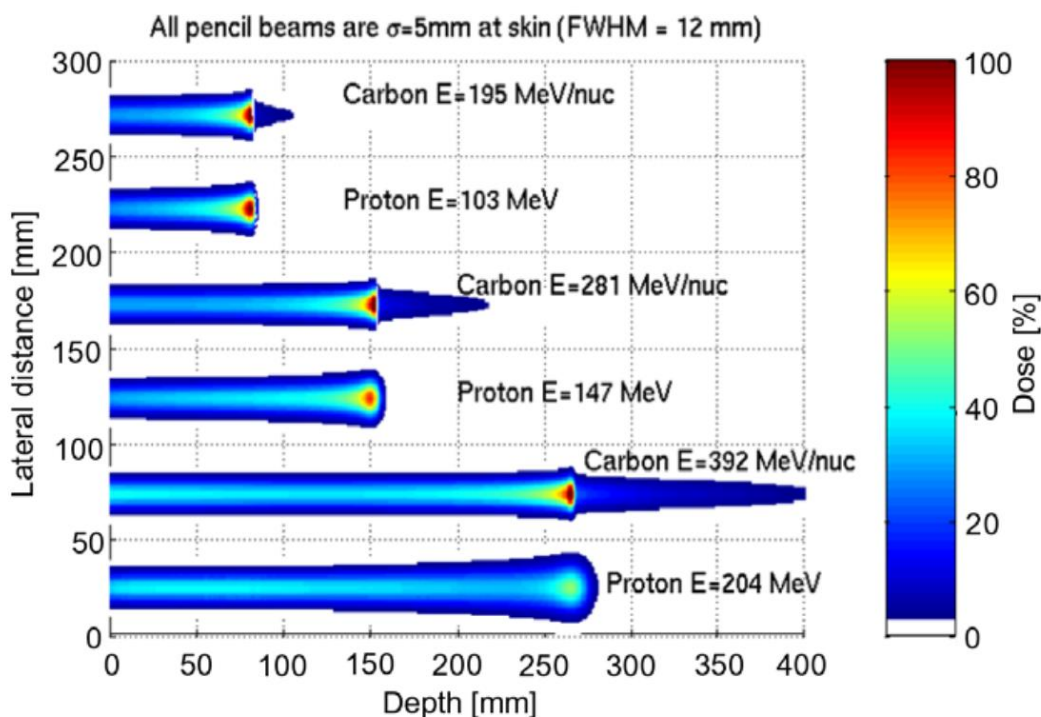


Obr. 9. Porovnání Braggových křivek pro protony o energii 160 MeV a uhlíková jádra o energii 300 MeV/n (celková energie 3,6 GeV). Zobrazené hodnoty jsou simulovány pomocí softwaru SRIM. [7]

Pro ozařování pomocí ^{12}C se musí používat výkonnější urychlovač než pro terapii využívající k ozařování protony. Také je pro správné zacílení svazku nutné použít mnohem výkonnější magnety.

1.6.2 Fragmentace za Braggovým vrcholem

U ozařování pomocí uhlíkových jader je třeba počítat se vznikem těžkých fragmentů, které vznikají jako sekundární záření a pokračují ve svém letu za Braggovo maximum. Tyto fragmenty sice nemají příliš velkou energii, jejich dolet tedy není velký, ale jejich RBE zanedbatelné není a ve výsledku tento jev zvyšuje dávku za Braggovým maximem. Proto je vhodné s touto fragmentací počítat v plánovacích systémech, aby nedocházelo ke vzniku nežádoucích hotspotů. U ozařování pomocí protonů problém se zvýšenou dávkou za Braggovým maximem nenastává (viz. Obr. 10).[21]



Obr. 10. Znáznorněné dávky při ozařování protony a ^{12}C . U ^{12}C je patrná zvýšená dávka za Braggovým maximem způsobená fragmentačními zbytky. [21]

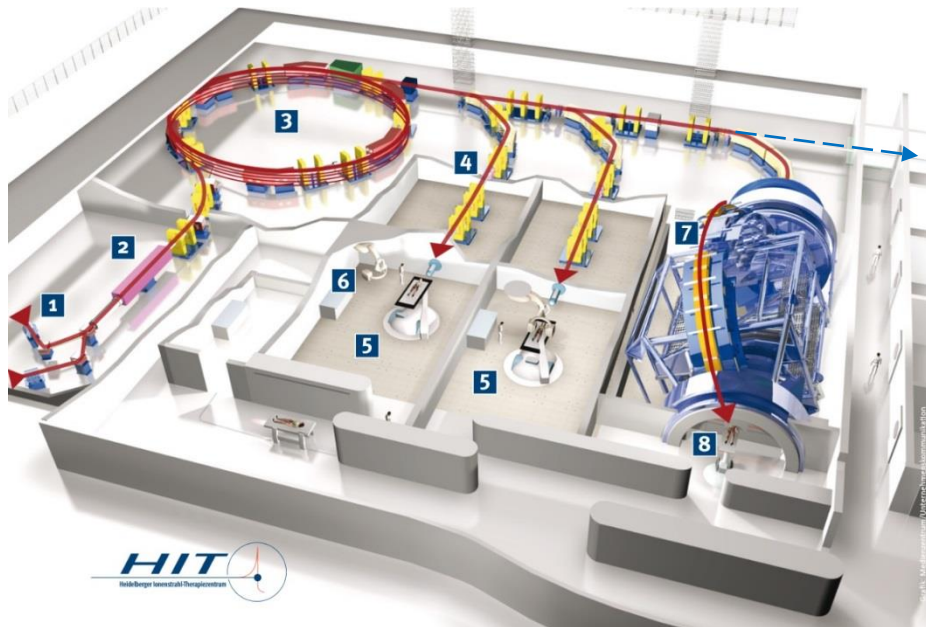
1.7 Heidelberg Ion-Beam Therapy Center (HIT)

Všechny experimenty popisované v této práci byly realizovány na zařízení hadronové terapie v Heidelbergu. Zdejší centrum hadronové terapie nese název HIT (Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum) a patří mezi světově uznávaná terapeutická a výzkumná pracoviště.

Základní kámen centra hadronové terapie byl položen 12. května 2004 a první pacient byl ozářen 15. listopadu 2009. HIT byl prvním terapeutickým centrem v Evropě, které mohlo na jednom zařízení používat k ozařování jak protony, tak jádra uhlíku ^{12}C . [22]

Hlavní součástí terapeutického zařízení HIT je urychlovač částic znázorněný na Obr. 11 -č. 3. Jedná se o synchrotron o obvodu cca 65 cm, který je schopen urychlovat používané částice na rychlost 0,75 rychlosti světla. Iontové zdroje (Obr. 11 – č. 1) dodávají do systému potřebné těžké částice, které jsou před vstupem do synchrotronu urychleny pomocí lineárního urychlovače (Obr. 11 – č. 2). HIT využívá k terapeutickým účelům protony a ^{12}C a v poslední době přidal experimentálně i ^4He a ^{16}O . Po urychlení jsou částice vedeny pomocí vakuových trubek do jedné ze tří ozařoven nebo do experimentální místnosti. HIT využívá pro léčbu pacientů dvou ozařoven s fixním výstupem (Obr. 11 – č. 5) a jednu ozařovnou s gantry (Obr. 11 – č. 8). Aby bylo možné svazek těžkých nabitých částic

(především ^{12}C) v gantry dobře zacílit, je potřeba mít velice výkonné magnety. Z tohoto důvodu je samotné gantry (Obr. 11 – č. 7) pro ^{12}C 25 m dlouhé, 13 m vysoké a váží 670 t, kdy samotná rotující část váží 600 t.[22][23]



Obr. 11. Schéma zařízení HIT. 1 – Iontové zdroje, 2 – lineární urychlovač, 3 – synchrotron, 4 – Beam line, 5 – ozařovna s fixním výstupem ozařovače, 6 – polohovací systém, 7 – gantry, 8 – ozařovna s gantry. Modrá přerušovaná šipka znázorňuje Beam line do experimentální místnosti s fixním výstupem ozařovače. [22]

2 Hybridní polovodičové detektory

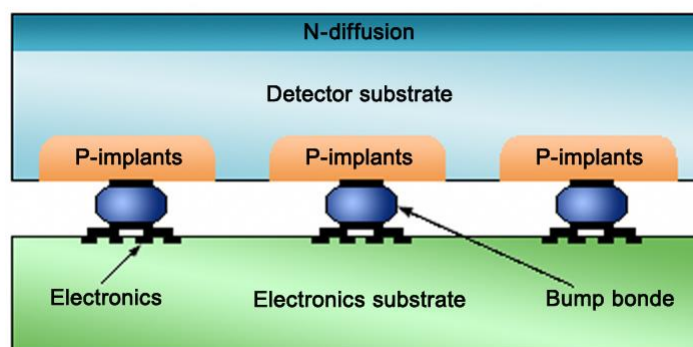
2.1 Polovodičové detektory

Polovodičové detektory jsou detektory, u nichž se pro detekci ionizujícího záření používá polovodičový materiál. Principiálně se jedná o zapojení polovodiče jako diody do obvodu s vysokým napětím v závěrném směru. V okamžiku, kdy dojde k interakci ionizujícího záření s polovodičem a ke vzniku páru elektron-díra, vznikne v obvodu proudový impulz. Tento impulz je následně zesílen zesilovačem a zaznamenán čítačem. Velikost vzniklého impulzu je závislá na velikosti ionizace, ke které v polovodičovém senzoru dojde.[24]

V rámci této práce se zaměřuji na polohově citlivé polovodičové detektory, mezi které patří například stripové, driftové nebo CCD detektory. Díky svým vlastnostem jsem pro následující práci vybral hybridní polovodičový detektor ze skupiny detektorů Medipix, konkrétně detektor Timepix.[25]

2.2 Detektor Timepix

Hybridní pixelový detektor Timepix se skládá ze dvou částí, kterými jsou polovodičový senzor a čtecí elektronika (readout čip). Tyto dvě části jsou spojeny speciální technikou, která se nazývá Bump-bonding.[25]



Obr. 12. Propojení vyčítací elektroniky a senzoru ionizujícího záření u detektoru Timepix, technikou Bump-bonding.[26]

2.2.1 Polovodičový senzor

Polovodičový senzor je u detektorů Timepix nejčastěji tvořen monokrystalem křemíku. Dalšími používanými polovodičovými materiály jsou CdTe a GaAs. Na horní stranu monokrystalu křemíku je přidělena jedna společná elektroda a na druhé straně se nachází síť

menších elektrod. Tato síť elektrod vytváří u detektoru jednotlivé elementy (pixely), které jsou pomocí techniky bump-bonding propojeny se čtecím čipem. Velikost samotného senzoru je $1,4 \times 1,4 \text{ cm}^2$ a díky síti elektrod je rozdělen na 256×256 pixelů, tedy celkem na 65 536 pixelů o straně 55 μm . Tloušťka polovodičového detektoru se následně pohybuje v rozmezí 50 až 1500 μm , nejčastěji se ale využívá senzor o tloušťce 300 μm . U tlustších senzorů (1 a 1,5 mm) je sice vyšší účinnost detekce ionizujícího záření, nastává zde ale problém s vyprázdněním polovodičové vrstvy pomocí připojeného vysokého napětí tzv. Biasu. Příliš vysoké napětí by mohlo poškodit okolní elektroniku.

Při volbě polovodičového materiálu je třeba zohlednit typ záření, které je detektorem snímáno. Křemíkový detektor je sice v porovnání s ostatními použitými materiály (CdTe, GaAs) stabilnější, má ale poměrně malou citlivost na fotonové záření o vyšší energii. V mém případě je hlavním cílem detekce převážně těžkých nabitých částic, a proto jsou v této práci využity pouze křemíkové detektory.

2.2.2 Readout čip (čtecí elektronika)

Readout čip obsahuje čtecí elektroniku a je složen z předzesilovače, který má za úkol signál přicházející se senzoru zesílit, komparátoru, jehož úkolem je pustit dál pouze impulsy o dostatečné velikosti (odstranění nežádoucího šumu) a čítače, který počítá přicházející pulsy.[27]

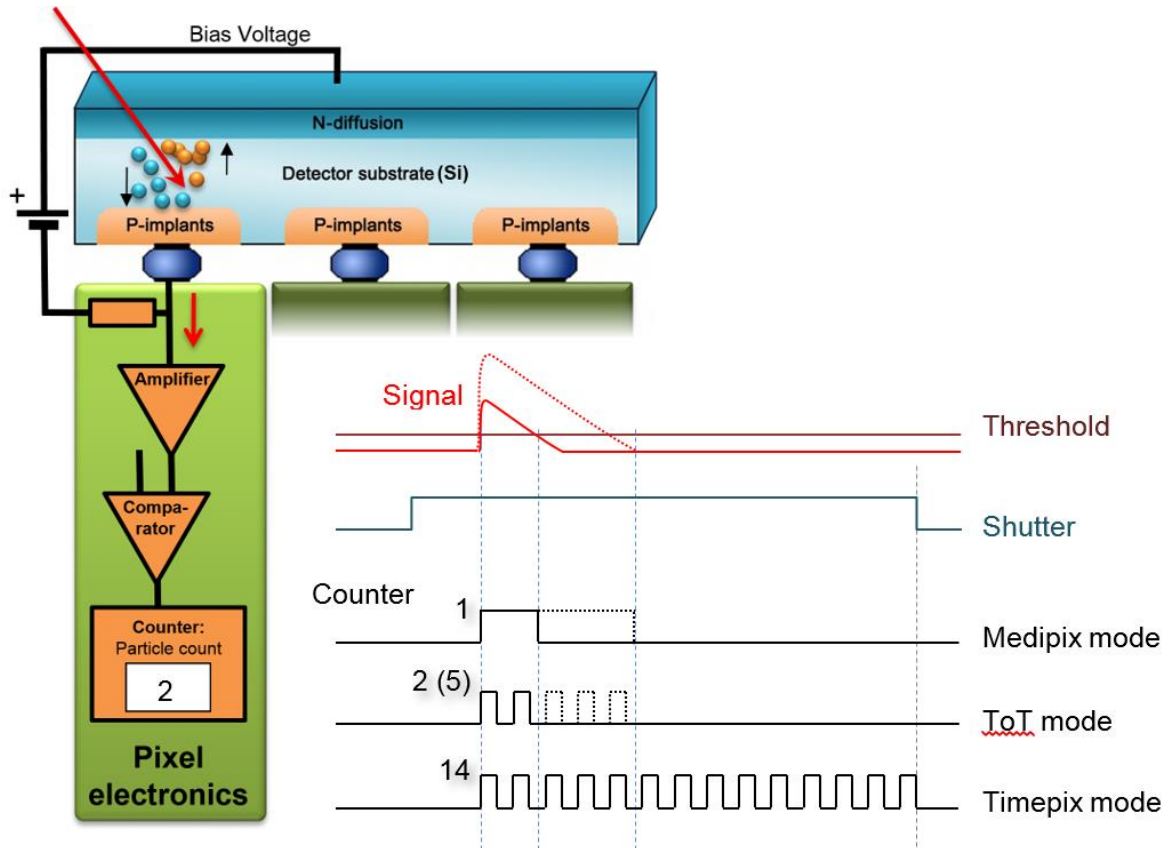
V případě detektoru Timepix může čítač fungovat ve třech různých módech:

- Medipix mód
- TOT mód – Time over threshold
- Timepix mód

Nejjednodušším základním módem je Medipix mód, kdy čítač počítá množství impulsů, které vzniknou v senzorické vrstvě, a které jsou vyšší než nastavený práh (threshold). Tento mód se nejčastěji používá u zobrazovacích metod jako je například rentgenografie. Nastavení prahové hodnoty (tzv. thresholdu) zde slouží stejně jako u ostatních módů, k potlačení šumu.

Druhým používaným nastavením je TOT mód neboli energetický mód. Zde na pozadí běží pravidelný pulsní signál (hodiny) a čítač díky němu zaznamená, jak dlouho je impuls vzniklý v senzorické vrstvě nad prahovou hodnotou. Doba, jak dlouho je signál nad prahovou hodnotou, je závislá na jeho velikosti, a tudíž i na energii, kterou příslušná částice v senzoru zanechala. Tento mód je tak ideální pro použití v okamžiku, kdy je cílem získat informaci o energii ionizujících částic.

Posledním používaným módem je Timepix mód neboli také časový mód. U tohoto módu běží na pozadí pravidelný pulsní signál, nicméně na rozdíl od TOT módu začne čítač počítat pulsy těchto hodin od doby kdy signál překročí prahovou hodnotu do konce nastavené měřicí periody. Získává se tak časová značka detekce příslušné částice. Tento mód je tak ideální například pro koincidenční a anti-koincidenční měření.



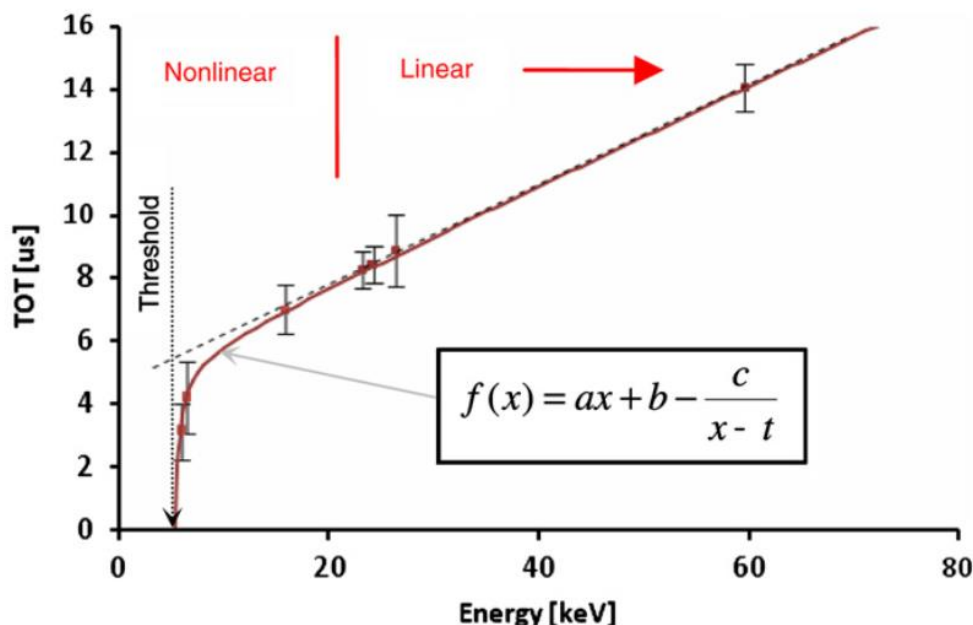
Obr. 13. Schéma pixelového detektoru Timepix a jednotlivé signály v readout čipu. Červenou plnou a červenou přerušovanou křivkou jsou znázorněny dva ukázkové různě velké signály vystupující ze zesilovače. Hnědou křivkou je znázorněn práh (treshold). Modrá křivka znázorňuje dobu, po kterou dochází ke sběru náboje. Černé křivky znázorňují jednotlivé používané módy.[28]

Velkou výhodou pixelových detektorů ze skupiny Medipix je, že každý pixel má svoji vlastní čtecí elektroniku, skládající se ze zesilovače, komparátoru a čítače. Což znamená, že každý jednotlivý pixel je naprosto samostatný detekční systém, který má svoji vlastní prahovou hodnotu pro detekci (threshold) a svoji vlastní energetickou kalibrační křivku.[27]

2.2.3 Energetická kalibrace detektoru

Pokud je detektor Timepix používán v režimu TOT, tedy energetickém, je zapotřebí provést jeho energetickou kalibraci. U pixelových detektorů ze skupiny Medipix se vytváří

kalibrační křivka pro každý pixel. Energetická kalibrace se provádí pomocí referenčních zdrojů záření a jejím cílem je vytvoření kalibrační křivky, která je i se svým matematickým předpisem znázorněna na Obr. 14.



Obr. 14. Kalibrační křivka pro pixelový detektor Timepix.[29]

Kalibrační křivka je vymezena dvěma asymptotami znázorněnými na Obr. 14 černou přerušovanou čarou. Jedna asymptota definuje threshold detektoru (prahová hodnota pro šum) a nachází se v oblasti nízké energie. Druhá asymptota určuje linearitu křivky pro oblast vysokých energií. Při určení kalibrační funkce $f(x)$ je použito celkem čtyř parametrů (a , b , c , t). Parametry a a b určují lineární část kalibrační křivky, parametr t určuje diskriminační hladinu a parametr c charakterizuje zkreslení signálu analogovou elektronikou.[30]

Jelikož kalibrační křivka má čtyři různé parametry a , b , c a t , je zapotřebí minimálně čtyř různých kalibračních zdrojů. Jako zdroje se používají radionuklidy generující fotonové záření nebo se využívá fluorescence fotonového záření z různých materiálů.

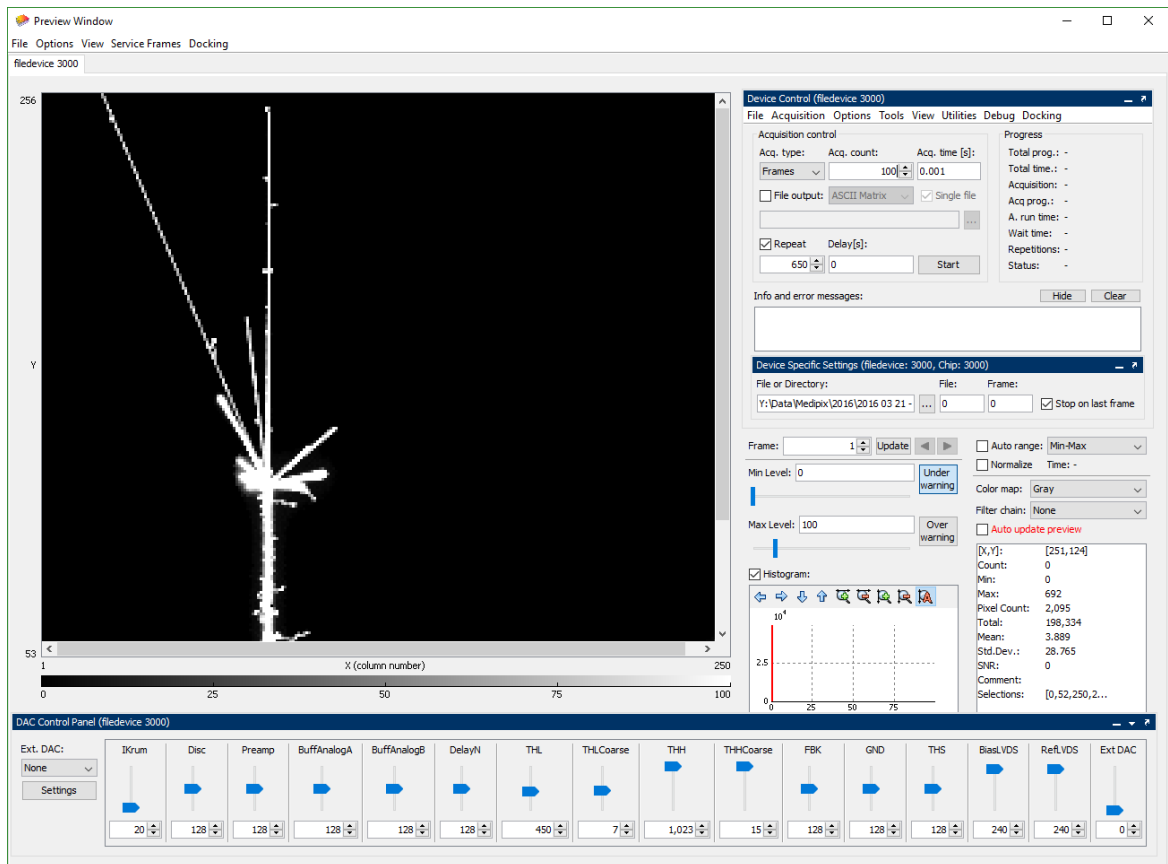
Pro mé potřeby byla kalibrace prováděna pomocí radionuklidů ^{55}Fe (5,9 keV) a ^{241}Am (59,5 keV) a pomocí fluorescence u In (24,136 keV) a Cu (8,040 keV).

Kalibrace pixelového detektoru Timepix s křemíkovým senzorem je standardně prováděna v rozmezí 6 – 60 keV, jelikož tento detektor nemá příliš dobrou účinnost detekce pro fotony o vyšších energiích. Podle používané kalibrační funkce $f(x)$ je kalibrační křivka v oblasti vysokých energií lineární, nicméně je experimentálně dokázáno, že tato linearita

platí pouze do energie 900 keV. Za touto energií dochází k nelinearitě a zkreslování správné hodnoty detekované energie.[29]

2.2.4 Pixelman

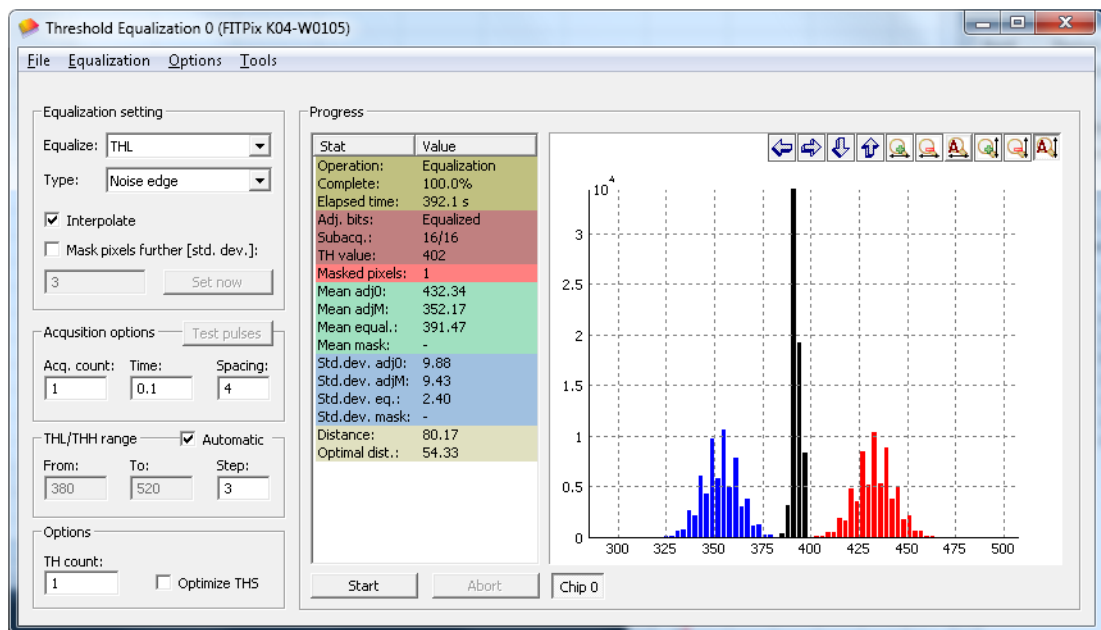
Ovládání a nastavování detektoru stejně jako zobrazování a pre-processing dat probíhá pomocí softwaru Pixelman. Tento software je plně funkční pro operační systém Windows, Linux a Mac OS X. Pixelman a jednotlivé jeho funkční moduly (pluginy) jsou programovány v jazyce C++ a Java.[31]



Obr. 15. Java GUI Pixelmana.

Mezi hlavní funkcionality softwaru Pixelman patří nastavování parametrů detektoru, určení prahové hodnoty pro šum (thresholdu), aplikace kalibračních matic, on-line zobrazování měřených dat, ovládání přídatných krokových motorů a zpracování dat.

Pro správné fungování detektoru je potřeba nastavit pro každý jednotlivý pixel detektoru prahovou hodnotu šumu tzv. threshold. Pro určení 65 536 (jeden detektorový čip má 256x 256 pixelů) hodnot thresholdu je určen plugin Threshold Equalization, který je schopen najít přibližnou hodnotu hranice šumu pro jednotlivé pixely. Následným manuálním doladěním a popřípadě zamaskováním vadných pixelů vše dokončí uživatel.



Obr. 16. Plugin Threshold Equalization

Mezi uživatelsky důležité parametry pro správné nastavení detektoru dále patří “Acquisition time“. Jedná se o dobu, po kterou bude docházet ke sběru náboje generovaného ionizujícím zářením v senzorské části detektoru. Nastavení správné hodnoty je závislé především na intenzitě detekovaného záření a účelu použití.

Dalším podstatným parametrem je Bias neboli velikost konstantního stejnosměrného napětí mezi elektrodami na senzorem čipu. Jeho velikost je opět závislá na typu detekovaného záření a také na tloušťce samotného senzorem čipu. V případě, že by byl nastaven nízký Bias pro příliš tlustý detektor mohlo by se stát, že nedojde k úplnému vyprázdnění detektoru a nebyl by tedy sebrán všechny náboj, který vznikl v senzoru. Bias je možné nastavovat jak přes software Pixelman, tak je možné jej přivést do detektoru z externího zdroje napětí.

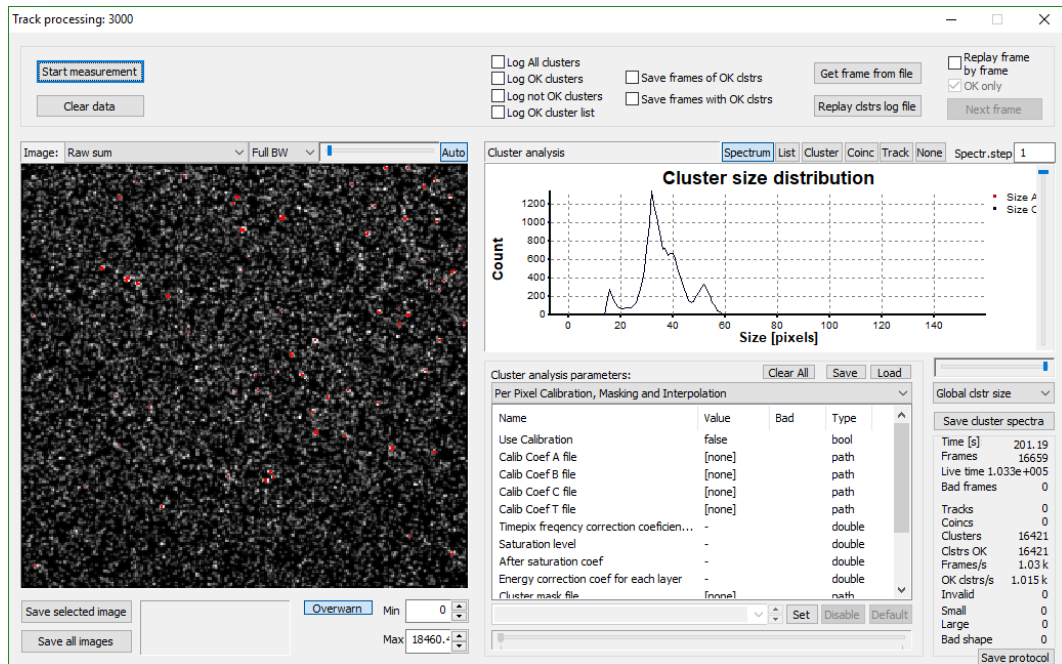
Software Pixelman má také možnost vytvoření skriptu pro ovládání krokových motorů. Tento skript se do Pixelmana zapisuje pomocí programovacího jazyku Python. Tento plugin se dá velice dobře použít pro nastavování krokového motoru například za účelem počítačové tomografie (CT).

2.2.4.1 Plugin - Track processing

Pro moji práci je jedním z nejdůležitějších pluginů Track processing. Jedná se o modul, který provádí zpracování a analýzu naměřených dat. Ve své práci jsem pro analýzu dat používal právě plugin Track processing pulse nebo mnou vytvořené skripty v Matlabu.

Jednou z hlavních modalit tohoto pluginu je aplikace předem vytvořených kalibračních matic, díky kterým je možné detekovanému signálu přiřadit správnou hodnotu energie.

Tento plugin má svůj hlavní přínos především pro tzv. tracking (viz. kapitola 2.2.7), který je náplní mé práce. Díky němu je možné provádět třídění detekovaných tracků podle daných kritérií.



Obr. 17. Plugin Track processing

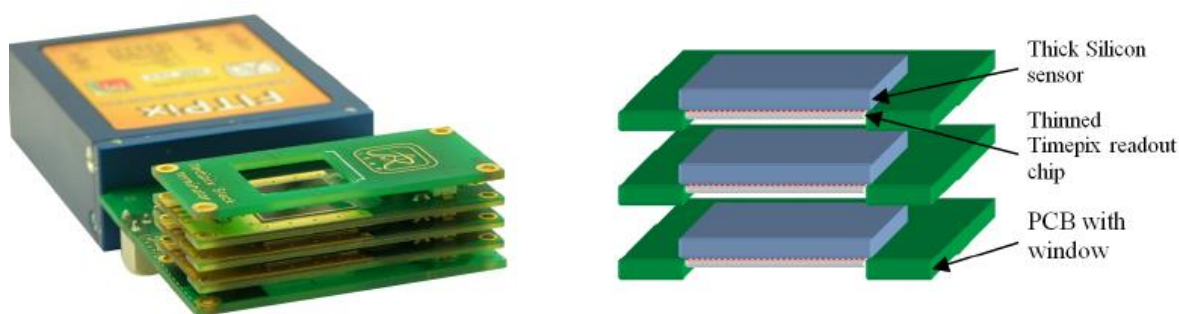
2.2.5 Konfigurace a uspořádání detektorů Timepix

Základní stavební jednotkou detektorů Timepix je čip o velikosti 256 x 256 pixelů. Nicméně pro jednotlivé aplikace bylo třeba vyvinout různé modifikace tohoto detektoru. Pro zobrazovací aplikace je detekční část o velikosti 1,4 x 1,4 cm² příliš malá, a proto byly sestaveny větší varianty složené ze základních jednotek detektoru Timepix. Vznikly tak detektory velikosti 4 x 4 čipy (512 x 512 pixelů), 1 x 4 čipy (256 x 1024 pixelů) nebo dokonce aktuálně největší detektor tohoto typu 10 x 10 čipů (2560 x 2560 pixelů).



Obr. 18. Velkoplošň detektory WidePIX složené z jednotlivých detektorů Timepix. Vlevo detektor o velikosti 10 x 10 čipů (6,5 megapixelů), vpravo detektor o velikost 4 x 5 čipů (1,3 megapixelů).[33]

Pro jiné aplikace, jakou jsou i experimenty popsané v této práci bylo třeba detektory vrstvit na sebe a vytvářet 3D voxelové detektory. Lze tak libovolně vytvořit detektor s jednou až čtyřmi vrstvami.



Obr. 19. 3D voxelový detektor. Vlevo se nachází detektor sestavený ze tří čipů Timepix. Vpravo je pak schématické uspořádání tohoto detektoru.[32]

2.2.6 Využití pixelového detektoru Timepix při zobrazování

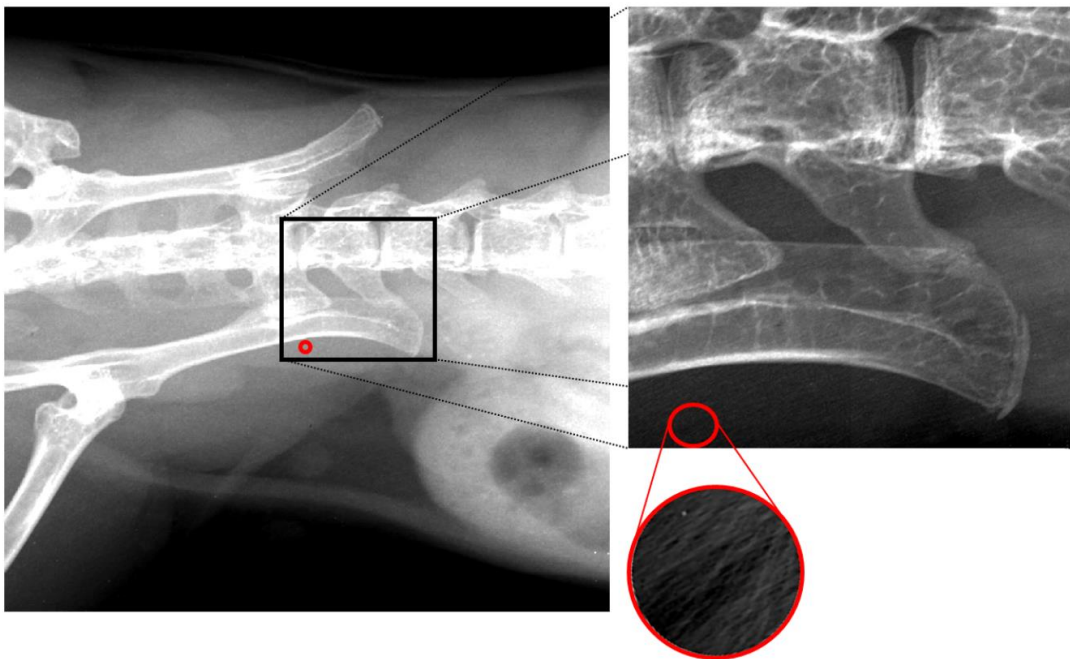
Hybridní pixelové detektory Timepix se díky svým vlastnostem využívají ve dvou základních druzích měření. Jedním je zobrazování a druhým je tracking.

Při zobrazování lze využívat několik různých technik, jako třeba transmise, fluorescence, fázový posun a také různé typy záření (fotonové záření nebo neutrony). Ve většině případů se detektor provozuje v režimu Medipix, ve speciálních případech, jako je třeba fluorescence v režimu TOT.

2.2.6.1 Transmisní RTG

Nejzákladnější zobrazovací metodou, která se s použitím detektorů Timepix pojí, je transmisní RTG radiografie s vysokým kontrastem. U tohoto typu zobrazování se využívá různého útlumu fotonového záření v jednotlivých typech materiálů (u biologických vzorků tkáně), který se zaznamená na detektoru.

U transmisní RTG radiografie se využívá prakticky nekonečného dynamického rozsahu detektoru Timepix, který s kombinací s korekčními metodami, jako je Beam-Hardening efekt a Flat field korekce, vytváří výsledný obraz s vysokým rozlišením a kvalitou (viz Obr. 20).



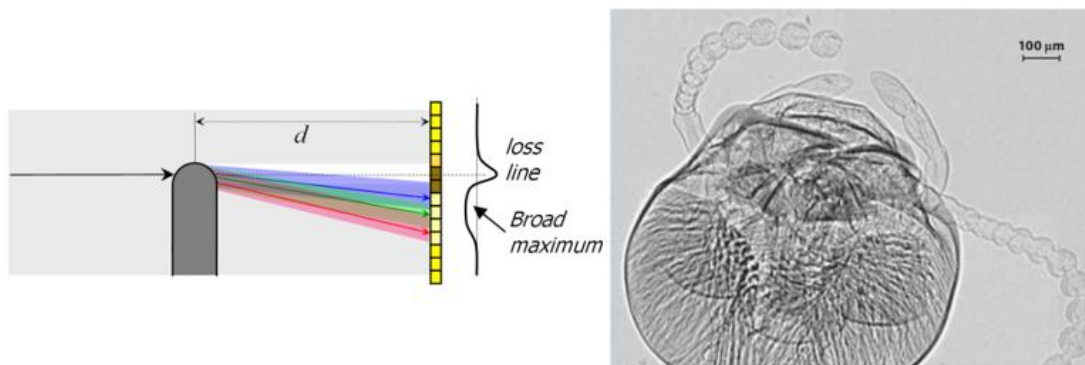
Obr. 20. Snímek pánve a páteře myši pořízený detektorem o velikosti 2 x 2 čipy (512 x 512 pixelů) pomocí rentgenky s wolframovým terčíkem, mikrofokusovým spotem při 40 kV. Malý kruhový výřez vlevo dole při zvětšení ukazuje vysoký kontrast a rozlišení této zobrazovací metody, kdy jsou patrné chlupy na její kůži.[34]

2.2.6.2 Fázově citlivé zobrazování

Fázově citlivé zobrazování se používá k zobrazování tkání a materiálů s hodně podobným koeficientem útlumu. Při tomto druhu zobrazování se používá zdroj záření s vyšší energií, což mimo jiné snižuje celkovou dávku záření. [34][35]

U tohoto typu zobrazování se využívá fázového posunu fotonů, které prošly zobrazovaným vzorkem. Fáze prostorově koherentní RTG vlny se posouvá v závislosti

na indexu lomu. Tento fázový posun odklání prošlé fotony od původního směru a díky tomu dochází ke změnám intenzity na hranách.[34]



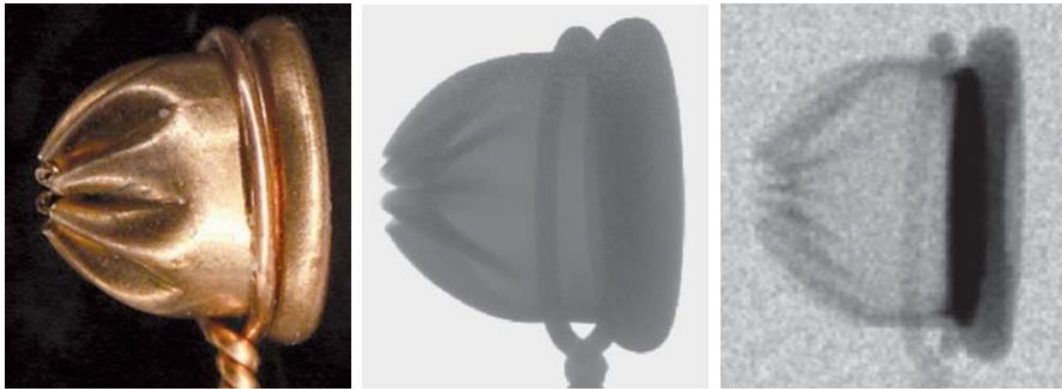
Obr. 21. Princip fázově citlivého zobrazování a hlava termita zobrazená pomocí této metody.[34][37]

2.2.6.3 Neutronová transmisní radiografie

Pro transmisní zobrazovací metody lze používat i jiné než fotonové záření, v tomto případě svazek termálních neutronů. Neutrony při průchodu látkou interagují dvěma mechanismy, kterými jsou záchyt a rozptyl. Útlum intenzity záření je závislý na prvcích, které měřený vzorek obsahuje a jejich velikosti účinného průřezu pro tyto interakce. Neutronové záření je pro většinu anorganických materiálů a kovů prakticky průhledné. Nicméně organické látky jsou hlavně díky obsahu vodíku zobrazeny s dostatečně velkým kontrastem. [37]

Pro křemíkový detektor Timepix je neutronové záření prakticky neviditelné, a proto je třeba na jeho povrch nanést tenkou vrstvu konvertoru. Tento konvertor slouží k převodu neutronového záření na záření těžkých iontů, které je pro detektor Timepix velmi dobře detekovatelné. Jako konvertor se používá ${}^6\text{Li}$ nebo ${}^{10}\text{B}$. [34]

Na Obr. 22 je zobrazeno porovnání klasické RTG zobrazovací metody a metody zobrazování pomocí neutronů u nábojnice do startovací pistole. Na Obr. 22 vpravo je vidět velký útlum záření u střelného prachu, který obsahuje vodík, zatímco kovový plášť nábojnice je prakticky průhledný. Na prostředním RTG snímku naopak dominuje útlum na kovovém plášti nábojnice. [34]



Obr. 22. Nábojnice do startovací pistole. Obrázek vlevo je její fotografie, uprostřed je vytvořen RTG snímek a vpravo snímek pomocí neutronového svazku. [34]

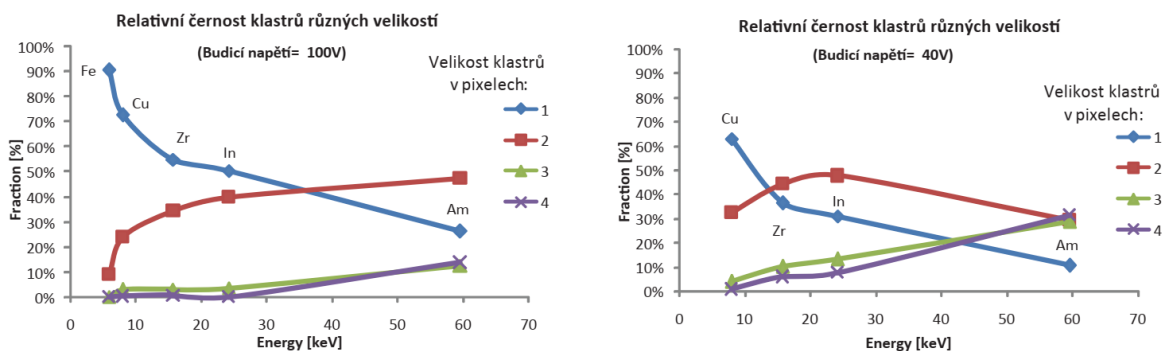
2.2.7 Tracking s detektorem Timepix

Pro potřeby této práce je nejdůležitějším využitím detektoru Timepix tracking. Při trackingu je cílem detekovat každou částici, která interaguje v detektoru, zvlášť. Tracking pomocí detektoru Timepix umožňuje analyzovat vlastnosti jednotlivých detekovaných částic.

2.2.7.1 Charge sharing efekt

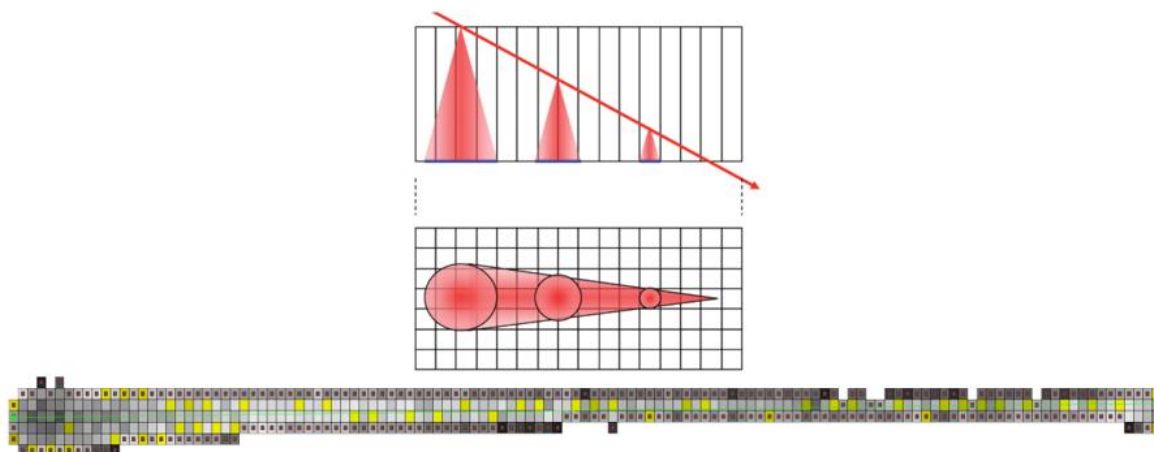
U pixelových detektorů se obecně objevuje tzv. Charge sharing efekt neboli efekt sdílení náboje. Náboj, který v detektoru vygeneruje ionizující částice, může být díky elektrostatickým silám a difúzi sebrán několika sousedními elektrodami. Díky tomuto jevu se mohou některé částice v detektoru zaznamenat jako shluk pixelů neboli cluster.[34][36]

Velikost detekovaných clusterů lze ovlivnit nastavením velikosti Bias napětí. Čím vyšší je nastaveno napětí mezi elektrodami senzorkého čipu, tím rychlejší bude sběr náboje a tím se zmenšuje i vliv difúze náboje. U téže částice jsou pak pozorovány menší clustery. Na Obr. 23 je znázorněn experimentu, při kterém docházelo k testování změny velikosti clusteru fotonů o různých energiích v závislosti na Bias napětí. Na grafech je patrné, že při nižším Bias napětí se četnost větších clusterů zvyšuje.[34]



Obr. 23. Četnost výskytu různých velikostí clusterů v závislosti na energii částic (fotonů) pro dvě různé hodnoty Bias napětí. [30]

Velikost clusteru ovlivňuje kromě Bias napětí také místo interakce částic v senzorní vrstvě. Čím hlouběji v detektoru bude částice interagovat, tím bude výsledný cluster menší. Tento jev je dobře patrný právě u těžkých nabitých částic, které jsou schopné proletět skrze celý detektor. Cluster je na jedné straně tlustší než na druhé i když částice při průletu měla relativně konstantní LET.

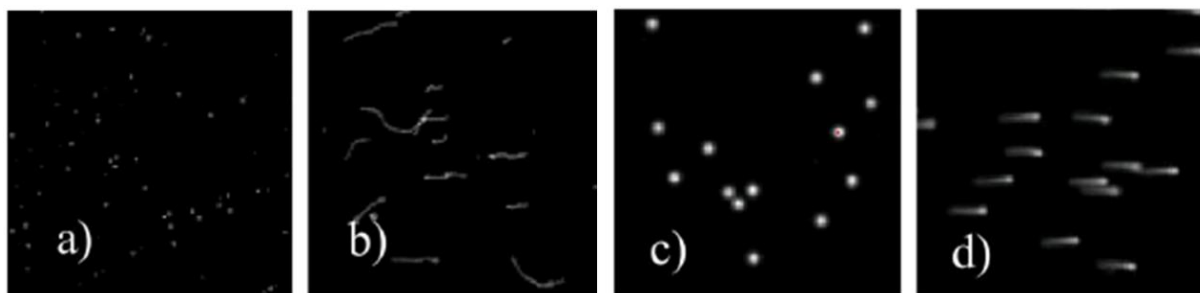


Obr. 24. Ukázka velikosti Charge Sheringu v závislosti na hloubce interakce. [34]

2.2.7.2 Charakteristické tvary clusterů

Různé částice zanechávají v detektoru různé stopy (clustery). Charakteristické clustery pro fotony jsou jedno-pixelového události. Foton nicméně může zanechat i dvou až čtyř-pixelové události podle místa interakce v detektoru. Například pokud interaguje na rozhraní dvou pixelů, náboj je detekován v obou pixelech a je zaznamenán dvou-pixelový cluster. Pro beta záření o nižší energii jsou charakteristické zakřivené až klikaté tenké clustery. Elektrony o vysoké energii v detektoru příliš nezatáčí a tvoří tak tenké a přímé clustery. Těžké nabitě částice s krátkým doletem v materiálu detektoru (alfa částice o energii

5,5 MeV) nebo těžké nabitě částice vstupující do detektoru kolmo tvoří více-pixelové kulaté clustery. Těžké nabitě částice, které interagují v detektoru na delší dráze, tvoří tlusté dlouhé a přímé clustery.[38][39]



Obr. 25. Ukázka základních událostí zaznamenaných pixelovým detektorem Timepix. a) fotony o energii 60 keV z ^{241}Am , b) elektrony generovány z ^{90}Sr , c) alfa částice o energii 5,5 MeV emitovány ^{241}Am , d) protony o energii 11 MeV vstupující do detektoru pod úhlem 85° . [40]

2.2.7.3 Parametry clusterů používané pro analýzu

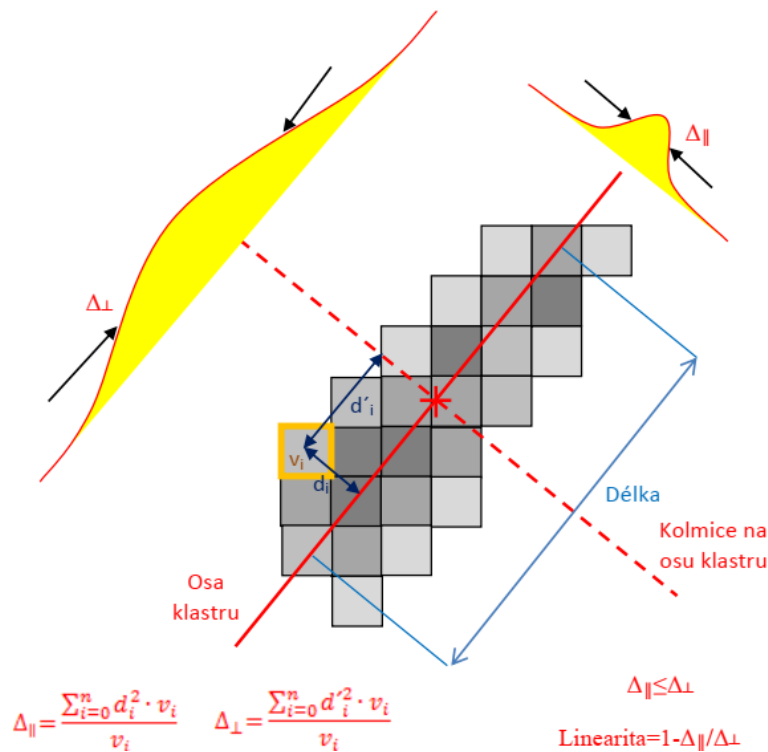
V následující kapitole jsou definované některé základní parametry, podle kterých jsem třídil experimentálně naměřené clustery.

Velikost clusteru (Cluster size)

Velikost clusteru určuje počet pixelů, ze kterých se samotný cluster skládá.

Linearita (Cluster linearity)

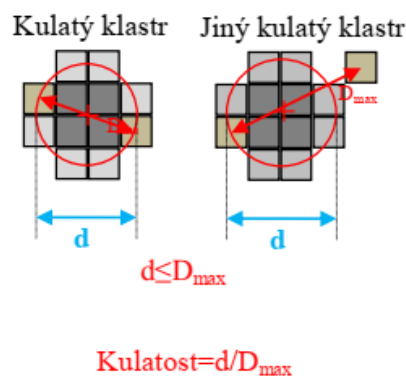
Linearita u clusterů určuje, do jaké míry jsou rovné a úzké. Určuje se jako poměr sumy čtverců vzdáleností všech pixelů od osy clusteru a sumy čtverců vzdáleností všech pixelů od přímky kolmé k ose a zároveň procházející těžištěm. Osa clusteru je zvolena tak, aby procházela těžištěm a zároveň, aby byla suma čtverců vzdáleností všech pixelů od této osy nejmenší (viz. Obr. 26). Výsledná vypočtená hodnota je následně odečtena od čísla 1. Z toho plyne, že čím více se bude výsledná hodnota linearity blížit hodnotě jedna, tím více bude cluster lineární.



Obr. 26. Určení linearity u clusteru.

Kulatost (Cluster roundness)

Kulatost je parametr, který separuje clustery podle pravidelnosti jejich tvaru. Kulatost se určí jako poměr mezi průměrem kružnice, která má stejnou plochu jako je plocha analyzovaného clusteru, a vzdáleností dvou nejvzdálenějších pixelů clusteru (viz. Obr. 27). Stejně jako u linearity i zde platí, že čím se číslo bude více blížit hodnotě 1, tím bude analyzovaný cluster kulatější.



Obr. 27. Určení kulatosti clusteru.

Délka clusteru

Určení délky clusteru, respektive délky dráhy letu částice detektorem, může být velice složité. Díky charge sharing efektu může hlavně u částic zanechávajících vyšší energii v detektoru, docházet k rozmazání clusteru, který v detektoru zanechá. Proto je komplikovanější určit místo vstupu a výstupu částice z detektoru a tím i velikost dráhy letu této částice senzorem detektoru. Také je třeba zohlednit tloušťku detektoru, jelikož u různě tlustých detektorů může být výrazný rozdíl v dráze letu částice.

Tento parametr je přitom pro následující experimenty velice důležitý. A to především z pohledu určení LET zaznamenané částice. Pro určení správné délky dráhy letu detekované částice lze použít různé druhy výpočtů. Pro tuto práci je nejlepším způsobem určení délky clusteru, vytvoření profilu clusteru, který zohledňuje Charge sharing efekt. Při určení profilu je třeba určit těžiště pro oba konce clusteru (vstup částice do detektoru a výstup částice z detektoru). Vzdálenost mezi těmito body je hledaná délka clusteru. Pro správné stanovení délky letu částice je zapotřebí ještě zohlednit tloušťku detektoru. Pro finální výpočet délky letu částice detektorem je poté použita Pythagorova věta.

Úhel clusteru (Cluster angle)

Úhel clusteru určuje, jaký úhel svírá osa clusteru s hranou detektoru. Tento parametr pomáhá určit směr letu detekované částice.

Experimentální část

Experimentální část této disertační práce se zaměřuje na metody detekce sekundárního záření, které vzniká v průběhu hadronové terapie. K této detekci je použito pixelového detektoru Timepix. V následujících kapitolách jsou popsány experimenty, které ukazují metodu:

- charakterizace neznámého radiačního pole generovaného primárním svazkem v malém objemu
- ověření správného zacílení terapeutického svazku do cílového objemu pomocí detekce sekundárního záření
- určení složení primárního svazku.

Veškeré níže popsané experimenty jsem realizoval na zařízení hadronové terapie HIT.

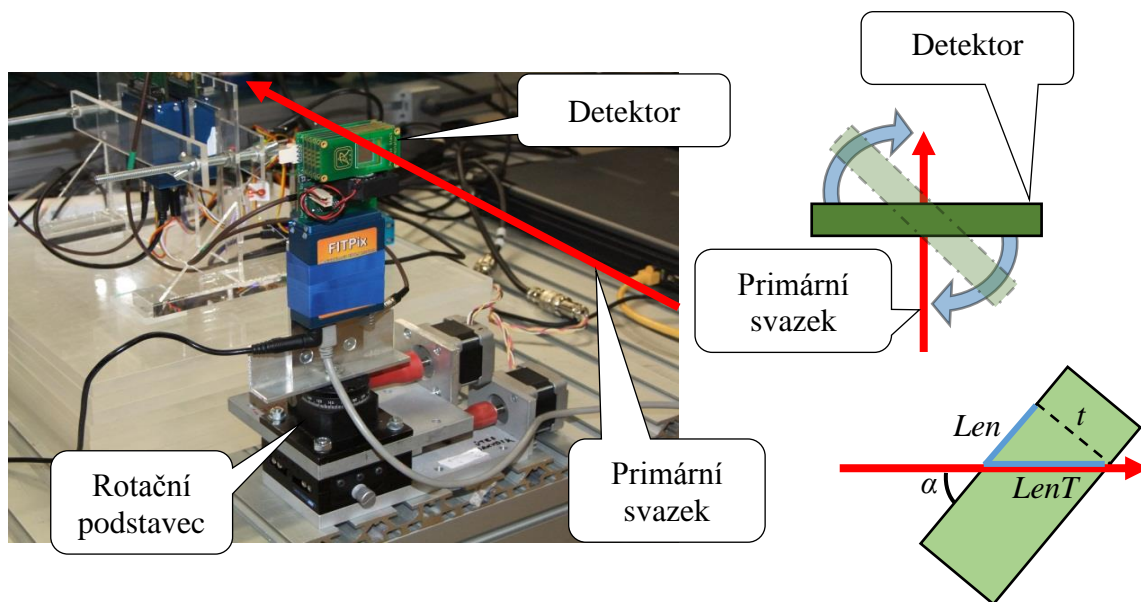
3 Porovnání LET detekovaných částic se simulací

Jedním z hlavních parametrů pro určení typu detekované částice je energie, kterou zanechá v detektoru. Jelikož pixelový detektor Timepix je schopen zaznamenat, jak dráhu letu částice detektorem, tak i energii, kterou zde daná částice zanechala, měl by být ideálním nástrojem pro určení jejich LET.

3.1 Uspořádání kalibračního měření pro určení LET

Vzhledem ke geometrickým závislostem určování dráhy letu částice detektorem je nezbytné přesné určení polohy detektoru vůči ose terapeutického svazku (v tomto případě kalibračního svazku).

Křemíkový detektor Timepix o tloušťce 300 μm , byl umístěn přímo do osy svazku na rotační podstavec. Rotační podstavec byl vybaven krokovým motorem, díky kterému bylo možné nastavit různé úhly natočení detektoru. Při experimentu byl použit svazek protonů urychlených na energie 221 MeV a 135 MeV.

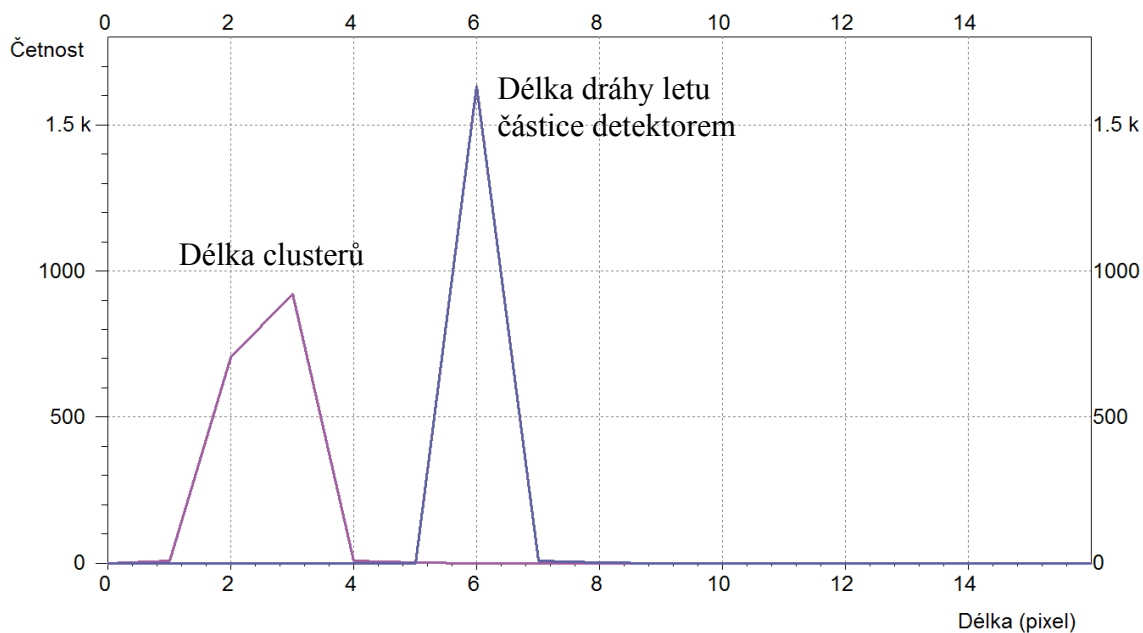


Obr. 28. Uspořádání experimentu pro ověření určení správné délky clusteru a následného vypočteného LET.

3.2 Vyhodnocení detekovaných clusterů

Vzhledem k faktu, že účelem experimentu byla detekce primárního svazku, respektive kalibračního svazku, je třeba z vyhodnocení vyřadit všechny události, které v detektoru zanechali sekundární částice. Proto jsem vyřadil všechny clustery, které byli nesymetrické a clustery, jejichž tvar neodpovídal nastavené geometrii, tedy úhlu clusteru nebo jeho délce.

Před samotným výpočtem LET je nutné správně určit délku zaznamenaných clusterů. Vzhledem ke znalosti geometrie experimentu je možné předem vypočítat očekávanou délku clusteru. Například pokud bude úhel mezi osou svazku a rovinou detektoru $\alpha = 60^\circ$ (viz. Obr. 28) měl bych u detektoru o tloušťce $300 \mu\text{m}$ zaznamenat clustery dlouhé 3,1 pixelů (Len). Za předpokladu, že částice projdou celým detektorem, je výsledná délka dráhy letu částice detektorem 6,3 pixelů ($LenT$).



Obr. 29. Ukázka určení délky clusteru a délky dráhy letu částice detektorem. Pro protonový svazek o energii 221 MeV. Úhel mezi osou svazku a rovinou detektrom je 60°.

Na Obr. 29 je patrné, že délka clusteru byla při analýze vypočtena na hodnotu 3 pixely a k tomu odpovídající dráha letu částice, při započtení délky clusteru na 6 pixelů. Tyto výsledky tedy přibližně odpovídají očekávaným hodnotám. K podobné shodě došlo i u dalších měření, viz. Tab. 5.

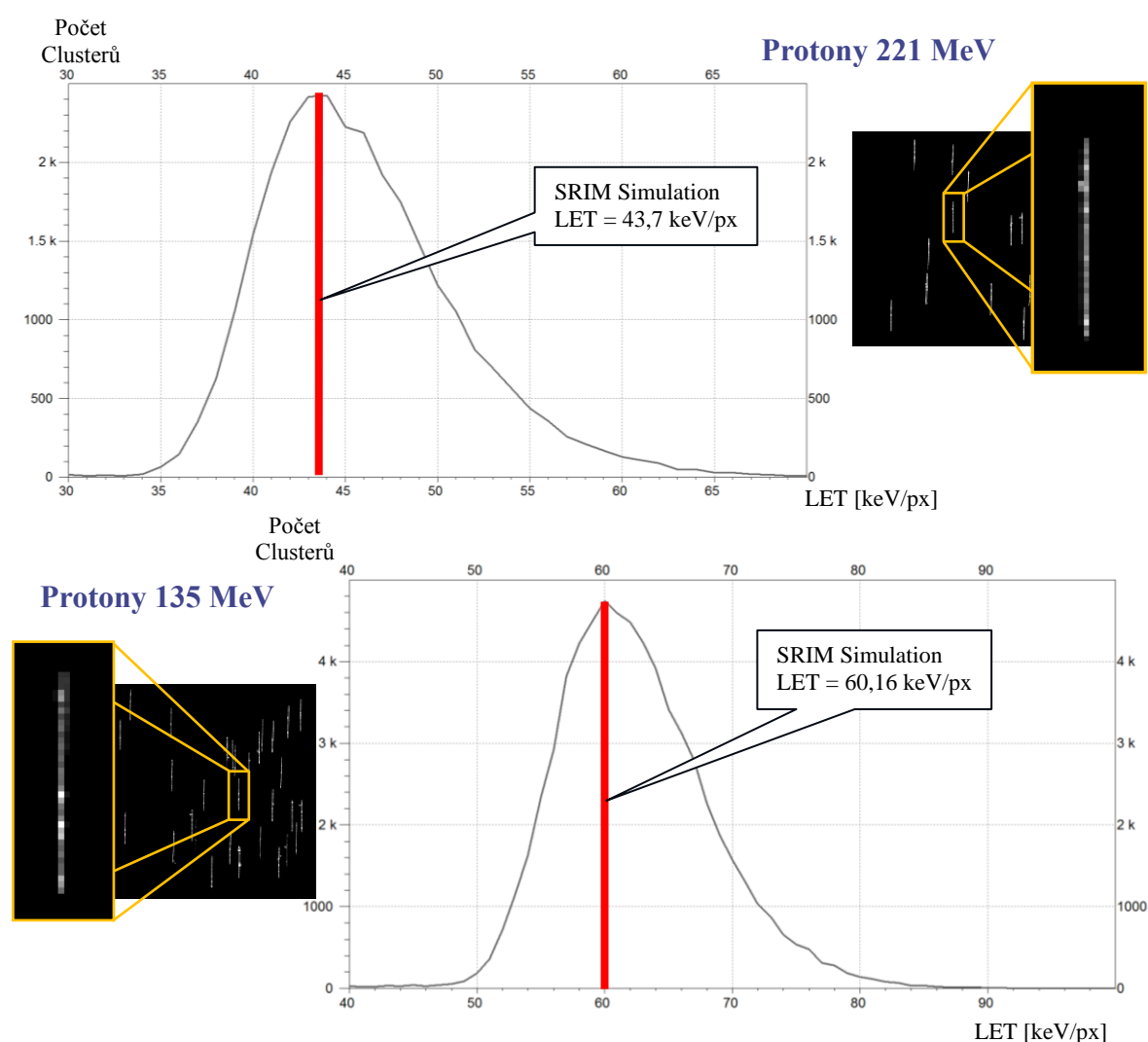
Tab. 5. Ukázka shody určení délky letu částice detektorem mezi geometrickým předpokladem a cluster analýzou.

α (°)	t (μm)	Geometrie experimentu		Cluster analýza	
		Len (px)	LenT (px)	Len (px)	LenT (px)
0	300	0	5,5	1,5	6,0
15	300	1,5	5,6	1,5	6,0
30	300	3,1	6,3	3,0	6,0
60	300	9,4	10,9	8,0	10,0
80	300	30,9	31,4	27,0	29,0

Z hodnot zaznamenaných v Tab. 5 je patrné, že u delších clusterů se rozdíl mezi hodnotou délky vypočítané z geometrického uspořádání experimentu a cluster analýzou zvětšuje. Což by znamenalo, že vypočtené LET pro delší clustery může být rozdílné oproti LET u kratších clusterů. Proto je důležité zjistit, jak se budou lišit vypočtené LET částic u jednotlivých zaznamenaných délek.

Po výpočtu LET u jednotlivých délek clusterů se ukazuje, že se hodnoty se mezi sebou liší minimálně. Například pro protony o energii 221 MeV se LET pohybuje v rozmezí 43,565 keV/px až 43,735 keV/px. U protonů s energií 135 MeV je LET v rozmezí od 60,411 keV/px až po 60,654 keV. Je tedy patrné, že přesnost určení délky je v tomto případě dostačující.

V okamžiku, kdy jsem vygeneroval LET spektra z jednotlivých měření, jsem porovnal tyto hodnoty se simulací. Výsledné experimentální hodnoty jsou v celé této práci porovnávány se simulací SRIM [7].



Obr. 30. Výsledné porovnání naměřených LET spekter detektorem Timepix se simulací SRIM.

Výsledné srovnání je vidět na Obr. 30. Zde je patrná velice dobrá shoda mezi simulací a měření. Tento experiment mimo jiné ukázal, že na první pohled stejné clustery mohou

patřit rozdílným částicím. Rozhodující informací pro jejich identifikaci je energie, kterou zanechali v detektoru.

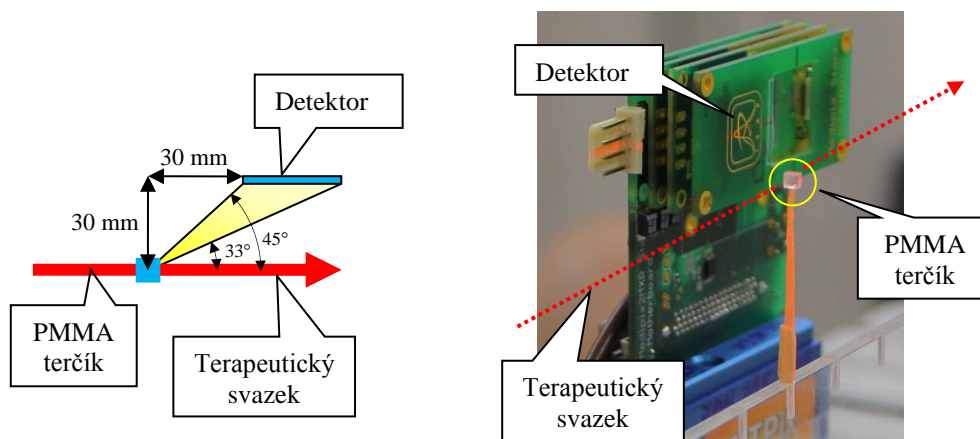
4 Sekundární záření vznikající v malém terčíku

Pro pochopení a kvantifikaci sekundárního záření vznikajícího při hadronové terapii, je třeba začít od jednodušších experimentů. Dříve než budou prováděny experimenty v přítomnosti pacienta je nutné zjistit, jaká sekundární radiace vzniká na jednoduchém dobře definovaném a malém objemu vzorku a jestli jsme schopni rozpoznat její složení.

4.1 Uspořádání měřicí sestavy

Jako malý elementární objem (terčík), do kterého byl zacílen terapeutický svazek jsem zvolil PMMA krychličku o hraně 1 mm. PMMA materiál jsem zvolil, na základě tkáňově ekvivalentní podobnosti. Do tohoto terčíku byl zacílen terapeutický svazek složený z urychlených uhlíkových jader o energii 430 MeV/n, což odpovídá celkové energii částice 5 160 MeV. Šířka svazku (FWHM) byla 4,3 mm a jeho intenzita $5 \cdot 10^6 \text{ s}^{-1}$, což odpovídá intenzitě standardního terapeutického svazku.

Pro detekci sekundárního záření generovaného terčíkem byl použit pixelový detektor Timepix s tloušťkou senzoru 300 μm . Rovina detektoru byla umístěna rovnoběžně s osou svazku ve vzdálenosti 3 cm a zároveň byla posunuta o další 3 cm ve směru letu primárních částic za PMMA terčík (viz. Obr. 31). Detektor byl provozován v TOT módu s Acq. time 1 ms.



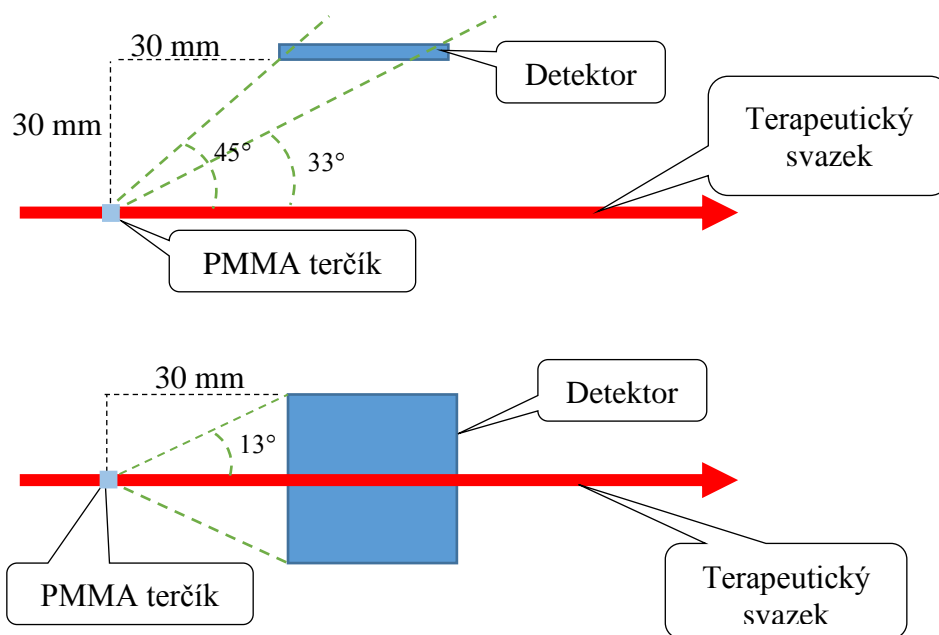
Obr. 31. Schéma a reálný obrázek uspořádání experimentu pro detekci sekundárního záření vznikajícího v PMMA terčíku s využitím pixelového detektoru Timepix.

4.2 Třídění detekovaných clusterů

Prvním kritickým parametrem pro třídění clusterů v tomto experimentu byl jejich tvar. Na základě třídění clusterů podle tvaru je možné rozeznat fotony, elektrony a těžší částice.

Hlavní pozornost u tohoto experimentu budu věnovat přímým rovným clusterům, které jsou charakteristické pro těžší částice o vyšší energii, např. protony.

Základním parametrem pro třídění těchto clusterů je geometrická závislost experimentální sestavy. Tato závislost se nedá použít u fotonů, které vytvářejí převážně jedno-pixelové události, ani u elektronů s nízkou energií, které při letu výrazně mění směr. Nedá se tak jednoznačně zjistit, že vylétli právě z PMMA terčiku. Jejich zdrojem mohou být interakce ve vzduchu nebo u nich mohlo dojít k vícenásobnému rozptylu. U přímých rovných clusterů je možné využít uspořádání experimentu k separaci clusterů zaznamenaných částicemi, které s největší pravděpodobností vylétli z ozařovaného terčiku. Tímto parametrem je délka clusteru. Aby zaznamenané clustery patřili částicím generovaným při interakci primárního záření s terčikem, musí se pohybovat jejich délka v rozmezí, které je dáno geometrickým uspořádáním experimentu.

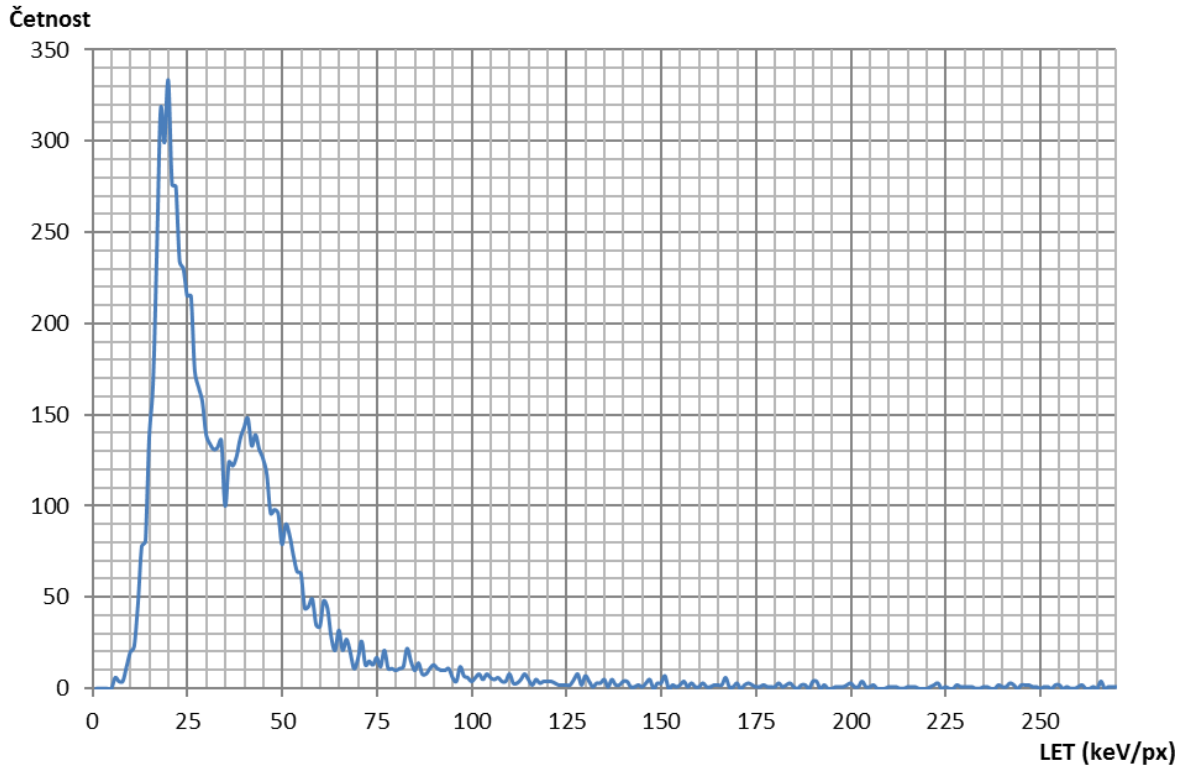


Obr. 32. Znázornění úhlu vstupu částice do detektoru (horní obrázek) a úhlu orientace clusteru zaznamenaného detektorem (spodní obrázek).

Jak je znázorněno na Obr. 32, úhel vstupu částice do detektoru by se měl pohybovat v rozmezí přibližně 33 až 45°, což znamená, že délka dráhy letu této částice by se měla pohybovat v rozmezí 6 až 8 pixelů. Druhým geometrickým údajem je úhel clusteru, který by se měl pohybovat v rozmezí $\pm 13^\circ$. Úhel clusteru je úhel mezi osou clusteru a rovnoběžnou hranou detektoru, v tomto případě rovnoběžnou hranou s osou terapeutického svazku.

4.3 Vyhodnocení detekovaného záření

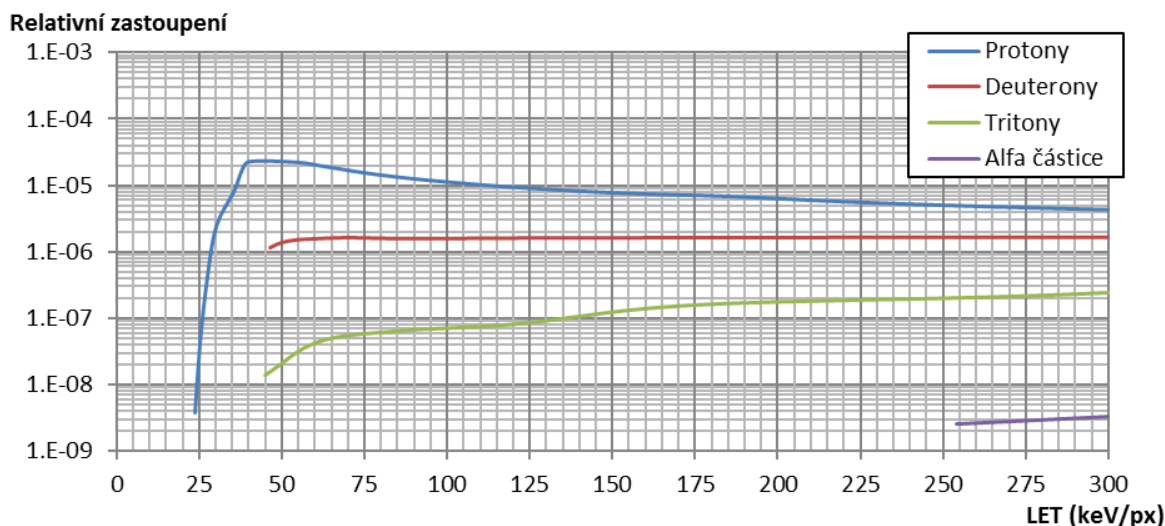
Poté co byly vyseparovány clustery, o kterých můžeme říci, že je v detektoru zanechali sekundární částice vyletující s PMMA terčíku, vygenerujeme jejich LET spektrum. Vzniklé LET spektrum tohoto sekundárního záření následně porovnáme se simulací.



Obr. 33. Výsledné LET spektrum vybraných clusterů zaznamenané detektorem Timepix.

Pro potřeby simulace interakce uhlíkového svazku s atomy, které tvoří terčík, byl použit kód Monte Carlo MCNPX verze 2.7e [41]. Vytvořená simulace popisuje fragmentaci urychlených uhlíkových jader na materiálu terčíku. Výsledkem je úhlová distribuce, v podobě LET spektra jednotlivě vzniklých fragmentů.

Výsledná simulace ukázala, že sekundární záření, které vzniká v PMMA terčíku a které zároveň proletí detektorem, je složeno z velké části z neutronů a protonů. Své významné zastoupení zde mají i deuterony, piony a fotony. Poměrně malé zastoupení zde poté mají elektrony, miony a těžší částice jako tritony, alfa částice a těžší fragmenty. Vzhledem ke třídícím kritériím, které jsem u tohoto experimentu použil, se zaměřuji především na protony, deuterony a těžší částice (viz. Obr. 34). Neutrony, které zde mají stejně jako protony významné zastoupení uvažovat nemohu, jelikož detektor je není schopen detekovat.



Obr. 34. LET spektra vygenerovaná Monte Carlo simulací pro sekundární záření vycházející z PMMA terčíku pod uhem 33° až 45°.

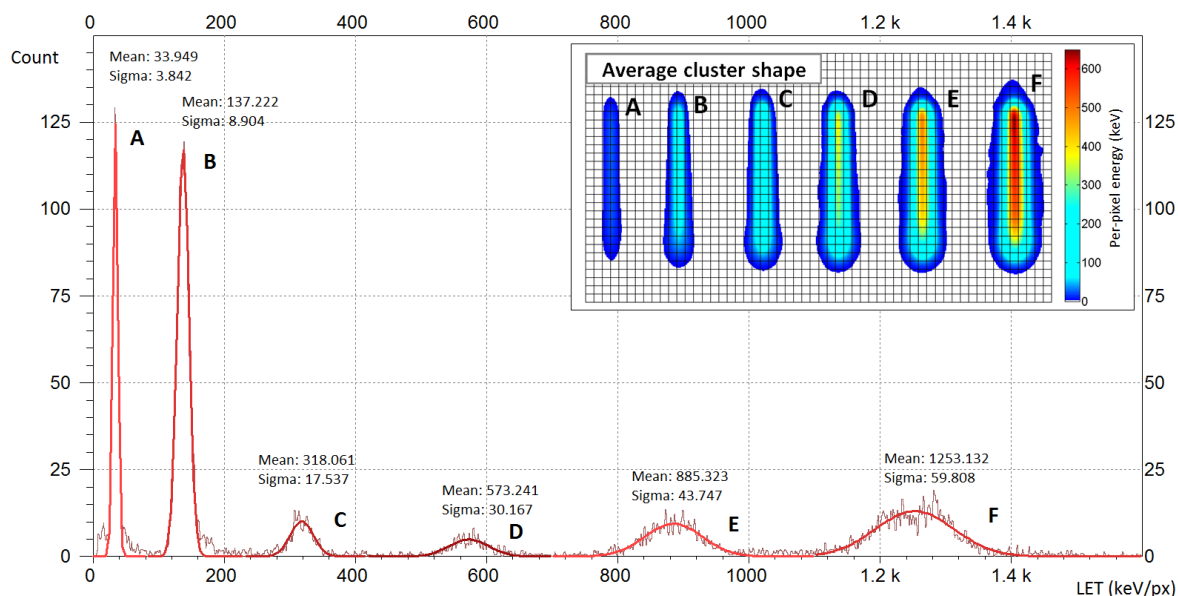
Výsledky simulace ukazují, že vrchol u experimentálního LET spektra, který se vyskytuje v oblasti 40 až 45 keV/px, by měl ukazovat na výskyt protonů s energií okolo 200 MeV. Od tohoto vrcholu směrem k vyšším LET budou nadále převládat protony, nicméně již s nižší energií. Postupně poté začnou přibývat těžší fragmenty, jako jsou deuterony a tritony. V oblasti spektra za hodnotou 250 keV/px by se pak mohly objevovat alfa částice.

V oblasti pod 35 keV/px se budou kromě protonů s vysokou energií (podle simulace až s energií 700 MeV) vyskytovat i lehké částice s poměrně vysokou energií, jako jsou například piony, miony nebo elektrony. Tyto částice mohou v detektoru zanechat cluster s podobným tvarem, jako mají protony s vysokou energií, nicméně energii zanechanou v detektoru mají mnohem nižší.

Tento experiment ukázal, že je možné určit složení sekundárního záření na základě tvaru clusterů a jejich energetické informace. Také prokázal určitou shodu se simulací Monte Carlo. Aby bylo možné dojít k ještě přesnějšímu třídění zaznamenaných událostí, bylo by potřebné o těchto událostech zjistit více informací. K tomu by mohla pomoci například jiná geometrie sestavy, která by umožnila záznam delších clusterů. Také by bylo vhodné vytvořit knihovnu clusterů různých typů částic o různé energii.

5 Měření čistoty svazku

Při jednom z experimentů, kdy jsem detekoval sekundární záření vznikající na terčiku u uhlíkového svazku, jsem zaznamenal i částice primárního svazku. Následné vyhodnocení ukázalo, že primární svazek se skládá nejenom z urychlených uhlíkových jader, ale i z jiných, pravděpodobně lehčích jader. Na LET spektru, které je zobrazeno na Obr. 35 je patrných šest rozdílných skupin clusterů.



Obr. 35. LET spektra detekovaných částic s ukázkou průměrných tvarů clusterů. Detektor byl umístěn ve vzdálenosti 20 mm od osy svazku.

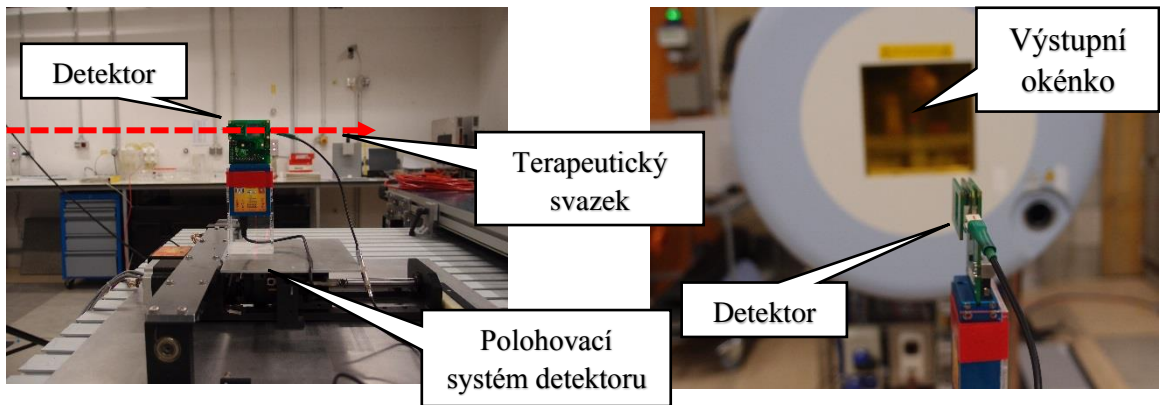
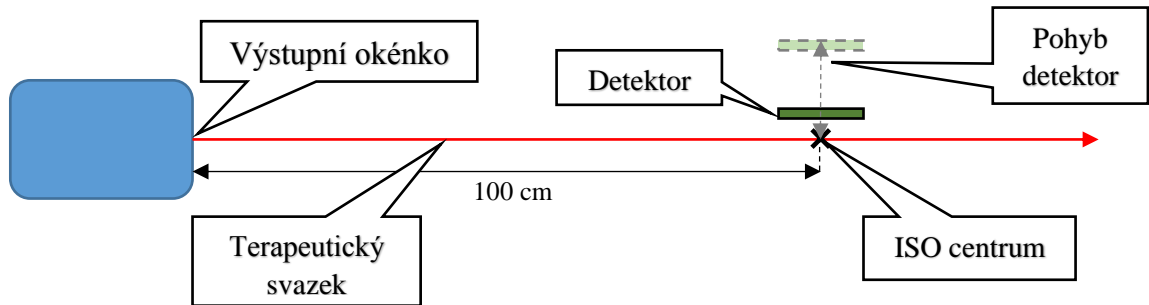
Na základě těchto výsledků byl navržen následující experiment, jehož cílem bylo určit složení primárního svazku.

Terapeutický svazek by měl obsahovat pouze primární částice, nicméně pravděpodobně v průběhu letu částic k pacientovi může docházet k fragmentaci částic primárního svazku a tím i k jeho znečištění. Tento problém se může vyskytovat především u terapeutického svazku, který je tvořen těžšími částicemi, jakou jsou jádra uhlíku ^{12}C .

5.1 Uspořádání experimentu

Pro potřeby experimentu byl opět použit křemíkový pixelový detektor Timepix, který byl umístěn rovnoběžně s osou svazku. Senzor detektoru měl tloušťku 1 mm. Detektor byl umístěn na pohyblivém podstavci, který umožňoval pohyb detektoru od osy svazku. Pozice detektoru byly nastaveny ve vzdálenosti 0, 5, 10, 15, 20, 30, 40 a 50 mm od osy svazku. Počáteční pozice, kdy byl detektor umístěn přímo v ose svazku, byla nastavena tak, aby byl

střed detektoru v ISO centru. ISO centrum je místo fokusace terapeutického svazku a nachází se ve vzdálenosti 100 cm od výstupního okna ozařovače. Schéma výše popsané sestavy je znázorněno na Obr. 36.



Obr. 36. Schéma uspořádání experimentu pro měření čistoty terapeutického svazku.

5.1.1 Parametry detektoru

Pixelový detektor Timepix o tloušťce 1 mm byl provozován v režimu TOT, tedy energetickém módu. Pro úplné vyprázdnění detektoru bylo použito Bias napětí o velikosti 450 V, a to z externího zdroje napájení. Doba, po kterou docházelo k detekci (Acquisition time), byla volena na základě intenzity svazku v rozmezí 1 až 20 ms. Acquisition time jsem volil tak, aby nedocházelo k překryvu jednotlivých clusterů a mohl jsem tak vyhodnocovat parametry v režimu událost po události (event by event).

Pro kalibraci detektoru s označením B09-W0163 jsem použil kalibrační zdroje – radionuklidy ^{55}Fe (5,9 keV) a ^{241}Am (59,5 keV) a fluorescenci u In (24,136 keV) a Cu (8,040 keV). Kalibrační křivka byla vytvořena pro každý jednotlivý pixel detektoru, respektive jsem vytvořil 256 x 256 kalibračních křivek. Jelikož detekované částice mohou v detektoru zanechat mnohem vyšší energii na pixel, než na kterou je kalibrován, použil jsem

při aplikaci kalibračních křivek korekční koeficient. Tento korekční faktor zohledňuje právě nelinearitu u kalibrační křivky pro vyšší energie částice.

5.1.2 Parametry terapeutického svazku

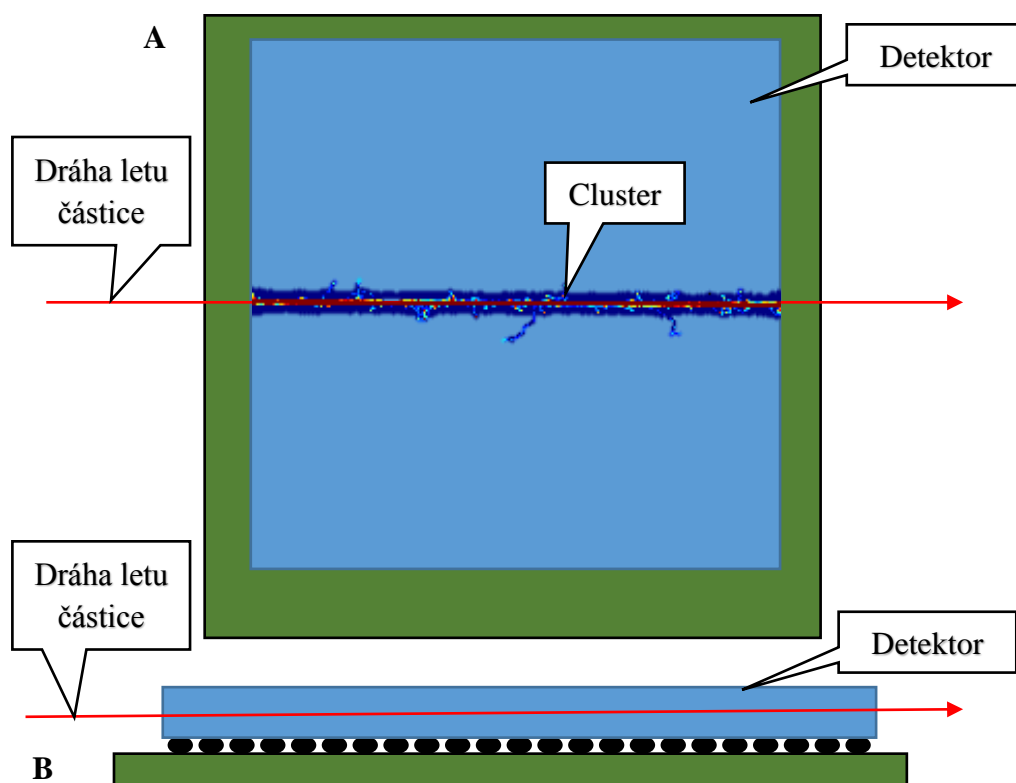
Pro potřeby tohoto experimentu bylo použito terapeutického svazku urychlených uhlíkových jader ^{12}C na energii 340 MeV/n. Celková energie primárních částic byla tedy 4,08 GeV. FWHM⁴ svazku v ISO centru bylo 9,8 mm. Vzhledem k charakteru měření a vlastnostem detekčního systému nebylo možné pro provedení skenu celého svazku použít plnou intenzitu terapeutického svazku. Detekční systém totiž není schopen při plné intenzitě svazku pracovat v režimu event-by-event (událost po události). Kromě toho by při tak velké intenzitě záření mohlo dojít k poškození detektoru. Pro sken svazku, kdy byl detektor umístěn v pozici 0, 5 a 10 mm od osy svazku, tak bylo použito nižší intenzity záření. Intenzita záření shodná s terapeutickým ozařováním byla následně použita pro pozice detektoru 15, 20, 30, 40 a 50 mm od osy svazku. Mimo jiné jsem provedl i porovnávací měření při pozici detektoru 20 mm od osy svazku, a to jak pro sníženou intenzitu záření, tak i pro intenzitu shodnou s intenzitou terapeutického svazku.

5.2 Vyhodnocování detekovaných clusterů

Za účelem lepšího vyhodnocení detekovaných clusterů jsem plochu detektoru umístil rovnoběžně s osou svazku. Tím jsem sice razantně zmenšil plochu pro vstup částic do detektoru z 14 x 14 mm² na 1 x 14 mm², nicméně pro částice letící rovnoběžně s osou terapeutického svazku jsem zvětšil prostor pro záznam události. Díky tomuto uspořádání interaguje detekovaná nabitá částice na délce cca 14 mm (256 pixelů), což umožňuje její kvalitnější analýzu.

Prvním krokem pro správné vyhodnocení detekovaných clusterů bylo určení těch clusterů, které zanechali částice vyletující přímo z výstupního okénka urychlovače, respektive těch částic, které vyletují rovnoběžně s osou svazku. Na základě geometrického uspořádání experimentální sestavy to byly clustery částic, které prolétly celou délkou detektoru. Délka clusteru byla tedy 256 pixelů, a úhel, který svírali se spodní hranou detektoru byl v rozmezí $\pm 1^\circ$. Ukázka takového clusteru, který prošel určenými kritérii je zobrazena na Obr. 37 – A.

⁴ FWHM - Full width at half maximum, šířka v polovině výšky křivky.

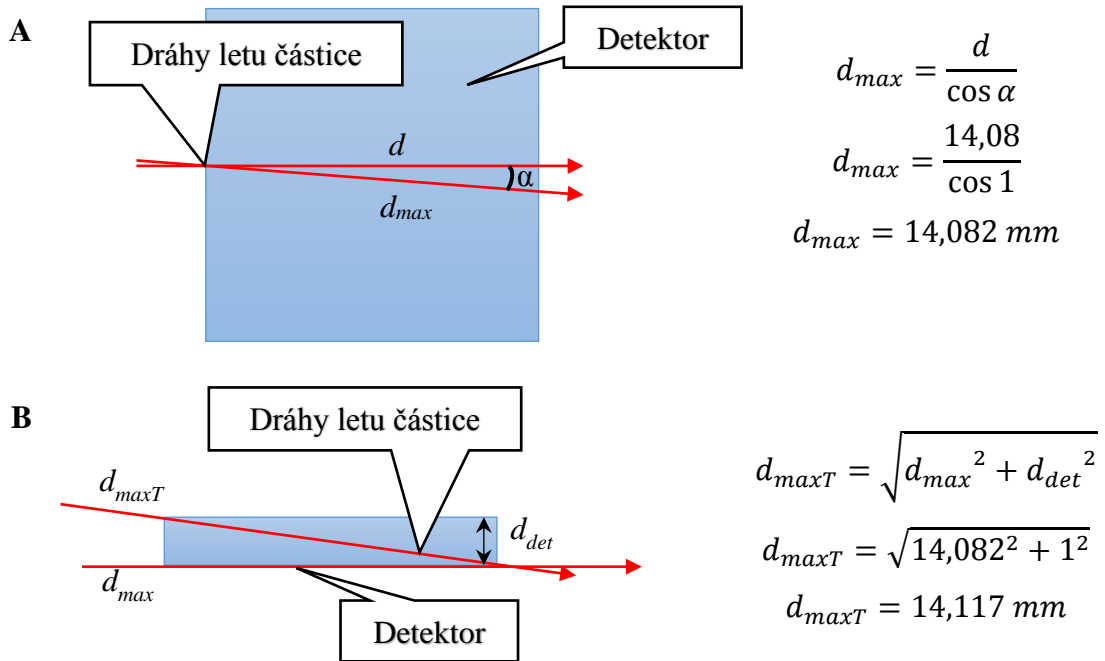


Obr. 37. A – pohled ze shora na detektor se zaznamenaným clusterem, B – pohled na detektor z boku.

Následně bylo nutné analyzovat délku dráhy letu částice u těchto výše vybraných clusterů. Délku dráhy letu částice lze v tomto případě jasně určit, neboť částice u zaznamenaných clusterů se pohybují po přímé dráze a jsou analyzovány právě ty částice, které prolétly celým objemem detektoru, a u kterých lze jednoznačně určit pixel, kde vstoupili, respektive vystoupily z detektoru. Chybný parametr může do analýzy přesné délky letu částice detektorem vnést neznalost hloubky vstupu a výstupu částice.

Na základě prvotního geometrického třídění jsem separoval clustery, které svírají s hranou detektoru úhel $\pm 1^\circ$. Toto kritérium zaručí, že se délka clusteru bude pohybovat v rozmezí 55 až 55,008 px, což odpovídá 14,080 až 14,082 mm, neboť jeden pixel odpovídá 55 μm , viz Obr. 38 – A. Pokud tedy budu uvažovat, že částice letěla rovnoběžně s hranou detektoru (osa clusteru svírala s hranou detektoru úhel 0°) a zároveň prolétla celým detektorem v konstantní hloubce, pak nejkratší dráha letu je 55 px, tedy 14,080 mm. Pokud budu počítat s maximálním povoleným úhlem mezi osou clusteru a hranou detektoru, který je $\pm 1^\circ$, a zároveň budu předpokládat, že hloubka letu částice v detektoru se lineárně měnila v rozmezí 0 až 1 mm, pak můžu stanovit maximální délku dráhy letu částice na 14,117 mm (viz Obr. 38 - B). Z uvedeného vyplývá, že maximální chyba, která může být způsobena

neznalostí hloubky letu částice v detektoru je 0,035 mm, tedy 0,64 px. Tato chyba samozřejmě platí pouze pro detektor o tloušťce 1 mm. Pro tenčí detektory se tato chyba zmenšuje. Například pro detektor tloušťky 300 μm se maximální možná chyba v určení délky letu částic detektorem sníží na 0,003 mm (0,055 px). U tenčích detektorů, se ale zároveň zmenšuje i účinná plocha pro detekci částic, a tudíž i délka doby měření.



Obr. 38. Určení rozmezí mezi délkami letu zaznamenaných částic. A – určení maximální možné délky zaznamenaných stop závislých na uhlu α , který svírá osa clusteru s hranou detektoru ($\alpha=1^\circ$). Nejkratší možná vzdálenost je $d=14,08$ mm (256 pixelů x 55 μm). B – Zohlednění tloušťky detektoru do výpočtu délky letu částice detektorem.

Následnou aplikací kalibračních křivek na naměřená data můžu určit celkovou energii, kterou nabitá částice v detektoru zanechala. Celková energie se tedy rovná součtu energií zaznamenaných v každém pixelu clusteru. Díky výše popsaným parametrům clusteru lze určit i výsledné LET. Jelikož byla energie svazku nastavena na 340 MeV/n, můžu vzhledem k materiálu a velikosti detektoru počítat s detekcí Braggovy křivky v oblasti plata, u kterého se LET mění minimálně a můžu jej tedy považovat za konstantní. Pro LET budu vzhledem k základní jednotce detektoru, kterým je jeden pixel, používat jednotku keV/px.

5.3 Výsledné složení svazku

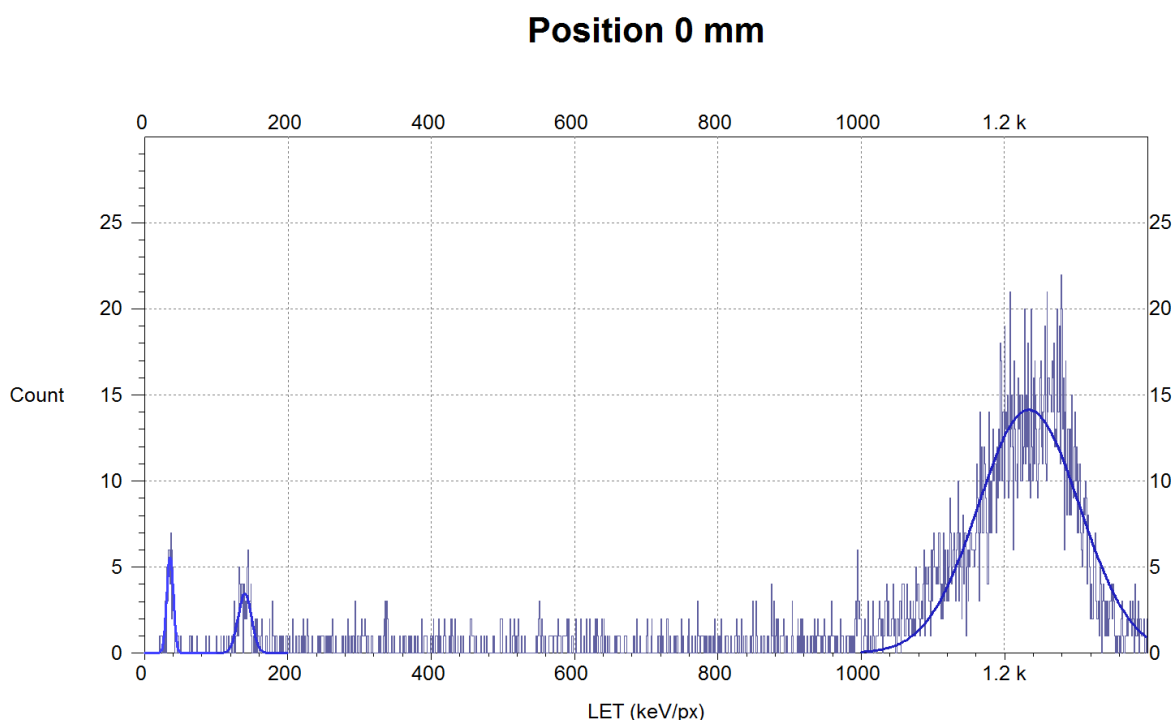
Po výše popsané separaci clusterů a určení jejich LET, jsem vykreslil LET spektra pro jednotlivé pozice detektoru (viz. Obr. 39 až Obr. 46). U výsledných LET spekter je

patrných šest různých a dobře separovaných vrcholů, které ukazují na detekci šesti rozdílných typů částic. Pro určení četnosti u jednotlivých typů částic jsem zaznamenané clustery rozdělil do šesti různých skupin podle vypočteného LET. Díky tomuto rozdělení vznikly následující skupiny clusterů:

- 1. skupina – LET v rozmezí 20 až 50 keV/px
- 2. skupina – LET v rozmezí 100 až 170 keV/px
- 3. skupina – LET v rozmezí 280 až 350 keV/px
- 4. skupina – LET v rozmezí 500 až 650 keV/px
- 5. skupina – LET v rozmezí 800 až 1000 keV/px
- 6. skupina – LET v rozmezí 1000 až 1500 keV/px

5.3.1 LET spektra pro pozici detektoru v bodě 0 – 50 mm od osy svazku

U LET spektra (Obr. 39), které bylo zaznamenáno v pozici detektoru v bodě 0 mm od osy svazku, jsou patrné a dobře rozlišitelné pouze tři vrcholy. Největší vrchol, u kterého se LET pohybuje v rozmezí 1000 až 1500 keV/px (6. skupina clusterů) lze očekávat, že se jedná o primární částice, tedy ^{12}C . Zaznamenané LET spektrum bylo vytvořeno ze souboru 5 107 clusterů, které byly vybrány z celkového počtu 180 432 událostí zaznamenaných detektorem.



Obr. 39. LET spektrum pro pozici detektoru v bodě 0 mm měřené při nízké intenzitě.

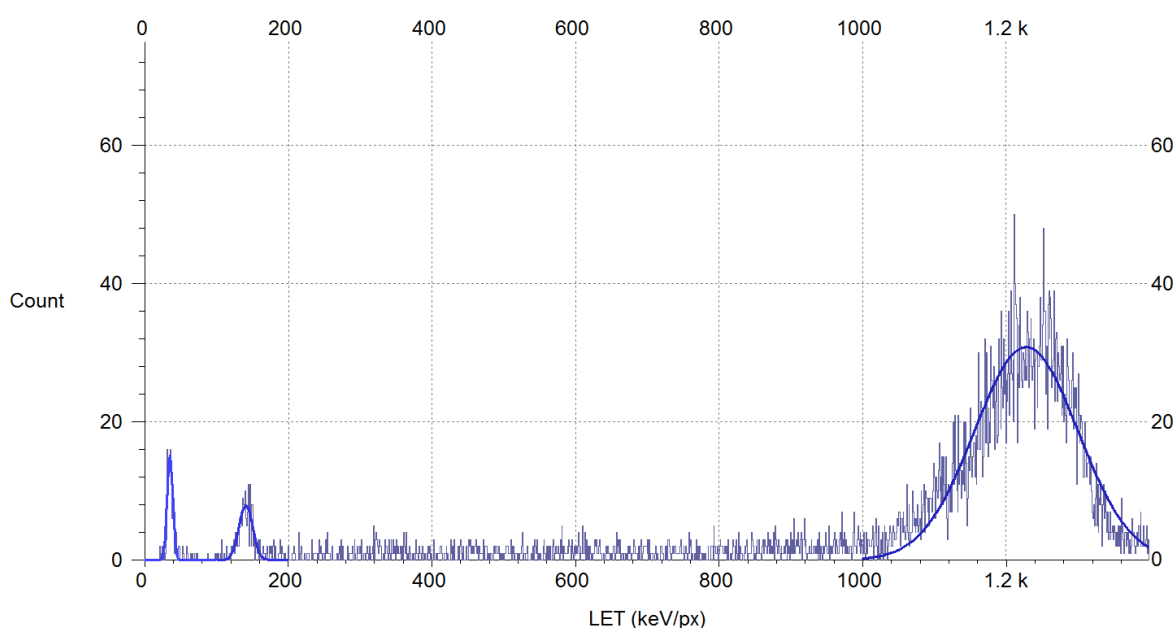
Tab. 6 ukazuje počet clusterů pro jednotlivé skupiny vypočteného LET pro pozici detektoru 0 mm od osy svazku za použití nízké energie svazku.

Tab. 6. Rozdělení clusterů do skupin pro pozici detektoru 0 mm od osy svazku měřených při nízké intenzitě.

Skupina	Rozsah LET	Počet clusterů	Relativní zastoupení
1	20 – 50 keV/px	126	0,0275
2	100 – 160 keV/px	102	0,0223
3	280 – 350 keV/px	72	0,0157
4	500 – 650 keV/px	153	0,0334
5	800 – 1000 keV/px	230	0,0502
6	1000 – 1500 keV/px	3899	0,8509

LET spektrum pro pozici detektoru ve vzdálenosti 5 mm od osy svazku je složením hodně podobné předchozímu spektru (viz. Obr. 40). Ani zde nelze dostatečně rozlišit všech šest skupin a jsem s určitostí schopen identifikovat pouze tři skupiny vypočítaného LET. Dominantní zastoupení zde má opět šestá skupina clusterů, která odpovídá primárním částicím ^{12}C . Zaznamenané LET spektrum bylo vytvořeno ze souboru 11 091 clusterů, které byly vybrány z celkového počtu 623 748 událostí zaznamenaných detektorem.

Position 5 mm



Obr. 40. LET spektrum pro pozici detektoru v bodě 5 mm měřené při nízké intenzitě.

Tab. 7 ukazuje počet clusterů pro jednotlivé skupiny vypočteného LET pro pozici detektoru 5 mm od osy svazku za použití nízké energie svazku.

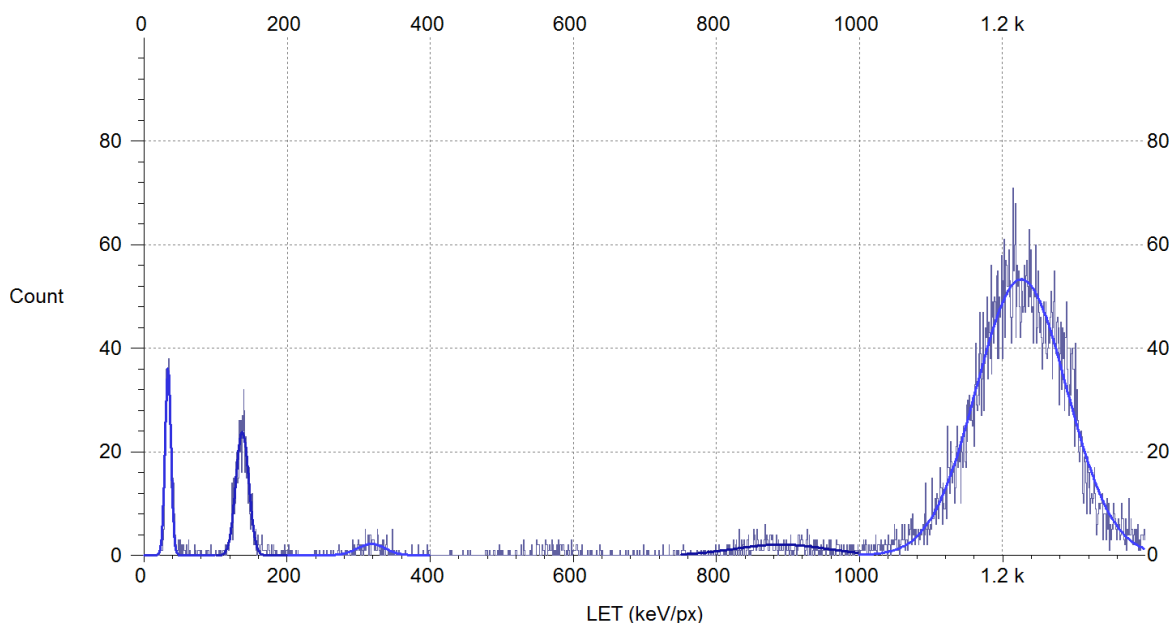
Tab. 7. Rozdělení clusterů do skupin pro pozici detektoru 5 mm od osy svazku měřených při nízké intenzitě.

Skupina	Rozsah LET	Počet clusterů	Relativní zastoupení
1	20 – 50 keV/px	284	0,0286
2	100 – 160 keV/px	238	0,0239
3	280 – 350 keV/px	165	0,0166
4	500 – 650 keV/px	298	0,0300
5	800 – 1000 keV/px	580	0,0583
6	1000 – 1500 keV/px	8379	0,8426

U pozice, kdy byl detektor umístěn 10 mm od osy svazku, již začínají být patrné i ostatní vrcholy v LET spektru (viz. Obr. 41). I v této vzdálenosti od osy svazku je jednoznačně

dominantní 6. skupina clusterů. Zaznamenané LET spektrum bylo vytvořeno ze souboru 14 635 clusterů, které byly vybrány z celkového počtu 6 495 999 událostí zaznamenaných detektorem.

Position 10 mm



Obr. 41. LET spektrum pro pozici detektoru v bodě 10 mm měřené při nízké intenzitě

Tab. 8 ukazuje počet clusterů pro jednotlivé skupiny vypočteného LET pro pozici detektoru 10 mm od osy svazku za použití nízké energie svazku.

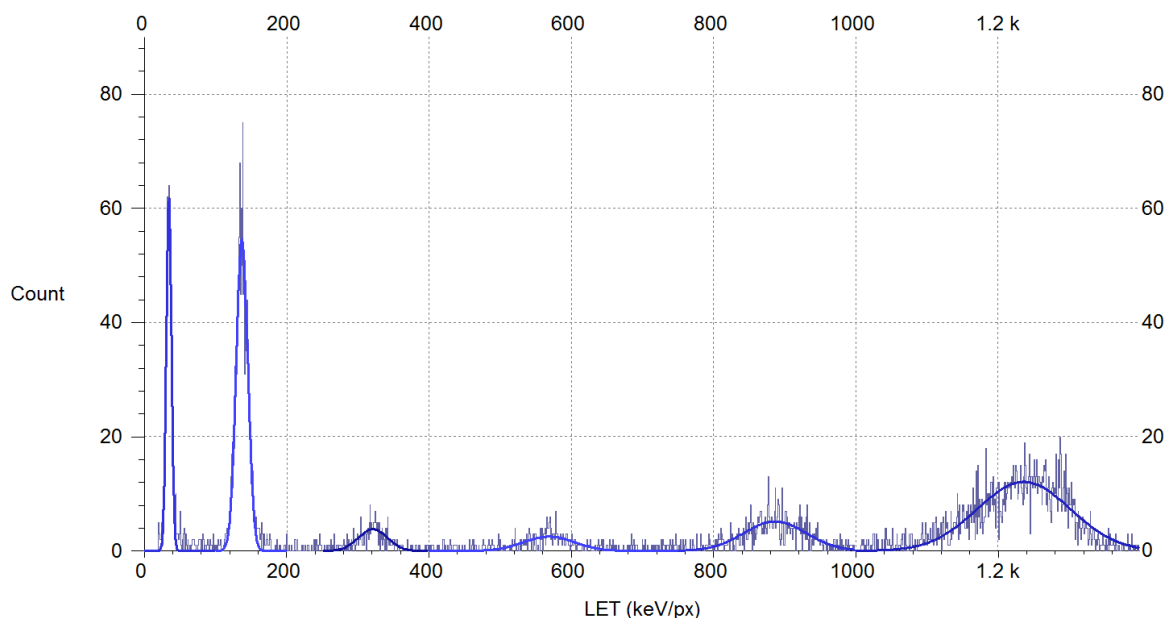
Tab. 8. Rozdělení clusterů do skupin pro pozici detektoru 10 mm měřených při nízké intenzitě.

Skupina	Rozsah LET	Počet clusterů	Relativní zastoupení
1	20 – 50 keV/px	546	0,0395
2	100 – 160 keV/px	633	0,0455
3	280 – 350 keV/px	135	0,0097
4	500 – 650 keV/px	161	0,0116
5	800 – 1000 keV/px	438	0,0315
6	1000 – 1500 keV/px	11 986	0,8624

U měření v pozici detektoru 15 mm od osy svazku s normální intenzitou svazku jsou dobře patrné všechny separované vrcholy patřící jednotlivým typům clusterů. Na výsledném LET spektru (viz Obr. 42) je patrný rapidní úbytek clusterů spadajících do 6. skupiny, naopak stoupá přírůstek ostatních skupin. Což ukazuje především na rozdílnou hmotnost částic, které zastupují jednotlivé skupiny. Těžší částice se vychylují od osy svazku méně než

lehčí, a proto je jejich výskyt na periférii svazku menší. Zaznamenané LET spektrum bylo vytvořeno ze souboru 7 130 clusterů, které byly vybrány z celkového počtu 365 791 událostí zaznamenaných detektorem.

Position 15 mm



Obr. 42. LET spektrum pro pozici detektoru v bodě 15 mm měřené při normální intenzitě

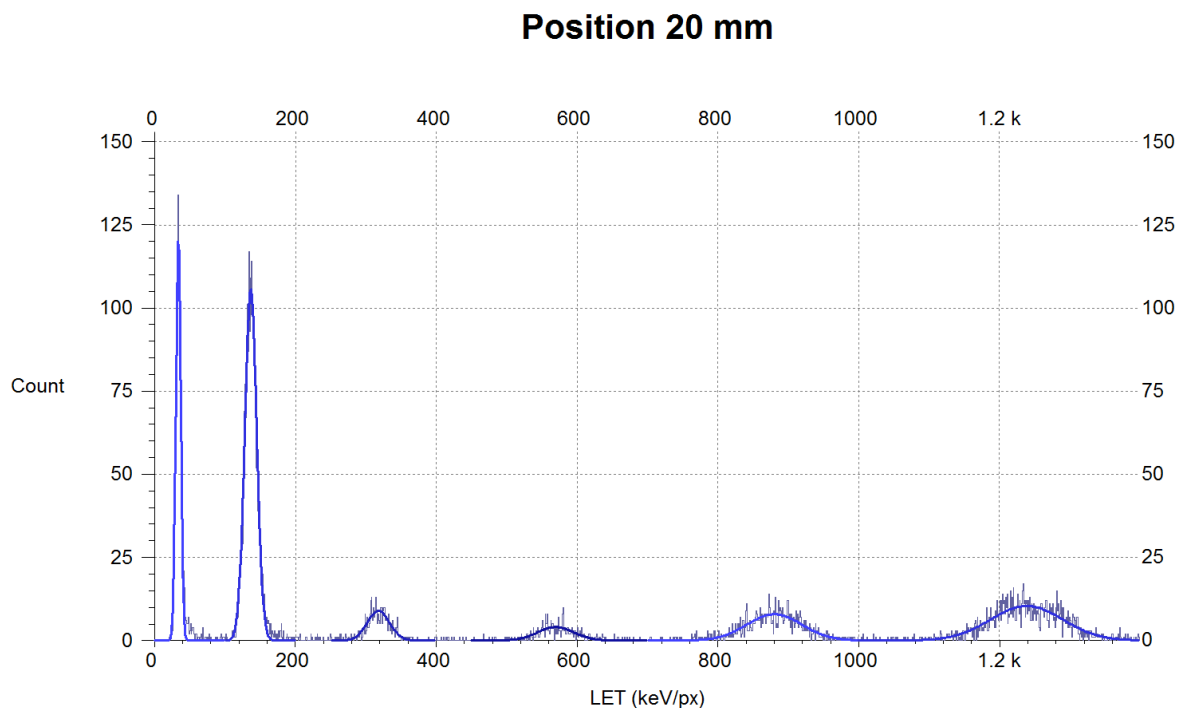
Tab. 9 sumarizuje počet clusterů pro jednotlivé skupiny vypočteného LET pro pozici detektoru 15 mm od osy svazku za použití intenzity totožné s intenzitou terapeutického svazku.

Tab. 9. Rozdělení clusterů do skupin pro pozici detektoru 15 mm od osy svazku měřených při normální intenzitě.

Skupina	Rozsah LET	Počet clusterů	Relativní zastoupení
1	20 – 50 keV/px	728	0,1154
2	100 – 160 keV/px	1313	0,2082
3	280 – 350 keV/px	219	0,0347
4	500 – 650 keV/px	288	0,0457
5	800 – 1000 keV/px	754	0,1195
6	1000 – 1500 keV/px	3005	0,4765

Pro umístění detektoru ve vzdálenosti 20 mm od osy svazku byly provedené dvě měření. Hlavním cílem tohoto dvojího měření bylo ověření a porovnání terapeutického svazku s nízkou intenzitou, použitého při měření v těsné blízkosti osy svazku a terapeutického svazku s běžně používanou intenzitou záření. Normální intenzita záření svazku byla

nastavena na $5 \cdot 10^6$ částic/s. Nízká intenzita záření u svazku by se měla pohybovat přibližně o dva řády níže.



Obr. 43. LET spektrum pro pozici detektoru v bodě 20 mm měřené při normální intenzitě

Z výsledků měření vyplývá, že relativní zastoupení jednotlivých skupin clusterů pro tuto pozici detektoru při použití rozdílných intenzit záření mezi sebou korespondují. Hodnoty jsou zaznamenány v Tab. 10 a Tab. 11. Pro určení výsledného rozdílu mezi použitými intenzitami záření je třeba určit kolik bylo při měření detekováno částic za sekundu. Tato hodnota se razantně liší od celkové intenzity záření, a to z důvodu, že měříme v relativně malém objemu a také díky mrtvé době detektoru, která u hodně nízkých Acq. time zabírá většinu času měření.

Tab. 10. Rozdělení clusterů do skupin pro pozici detektoru 20 mm měřených při nízké intenzitě.

Skupina	Rozsah LET	Počet clusterů	Relativní zastoupení
1	20 – 50 keV/px	77	0,1507
2	100 – 160 keV/px	173	0,3386
3	280 – 350 keV/px	29	0,0568
4	500 – 650 keV/px	24	0,0470
5	800 – 1000 keV/px	65	0,1272
6	1000 – 1500 keV/px	143	0,2798

Tab. 11. Rozdělení clusterů do skupin pro pozici detektoru 20 mm měřených při normální intenzitě.

Skupina	Rozsah LET	Počet clusterů	Relativní zastoupení
1	20 – 50 keV/px	1290	0,1652
2	100 – 160 keV/px	2607	0,3338
3	280 – 350 keV/px	425	0,0544
4	500 – 650 keV/px	370	0,0474
5	800 – 1000 keV/px	996	0,1275
6	1000 – 1500 keV/px	2123	0,2718

V Tab. 12 jsou následně uvedeny počty částic v jednotlivých skupinách zaznamenaných detektorem za jednu sekundu. Díky těmto hodnotám lze určit poměr mezi použitou nízkou a normální intenzitou záření. Výsledná vypočítaná hodnota ukazuje, že svazek s normální intenzitou má zhruba 320-krát vyšší intenzitu než svazek s nižší intenzitou, který jsem použil pro měření v pozicích detektoru 0, 5 a 10 mm od osy svazku. Tato skutečnost tedy ověřila, poměr mezi použitou nízkou intenzitou záření a normální intenzitou záření. Vyhodnocená data tedy odpovídala informaci poskytnuté od obsluhy ozařovače.

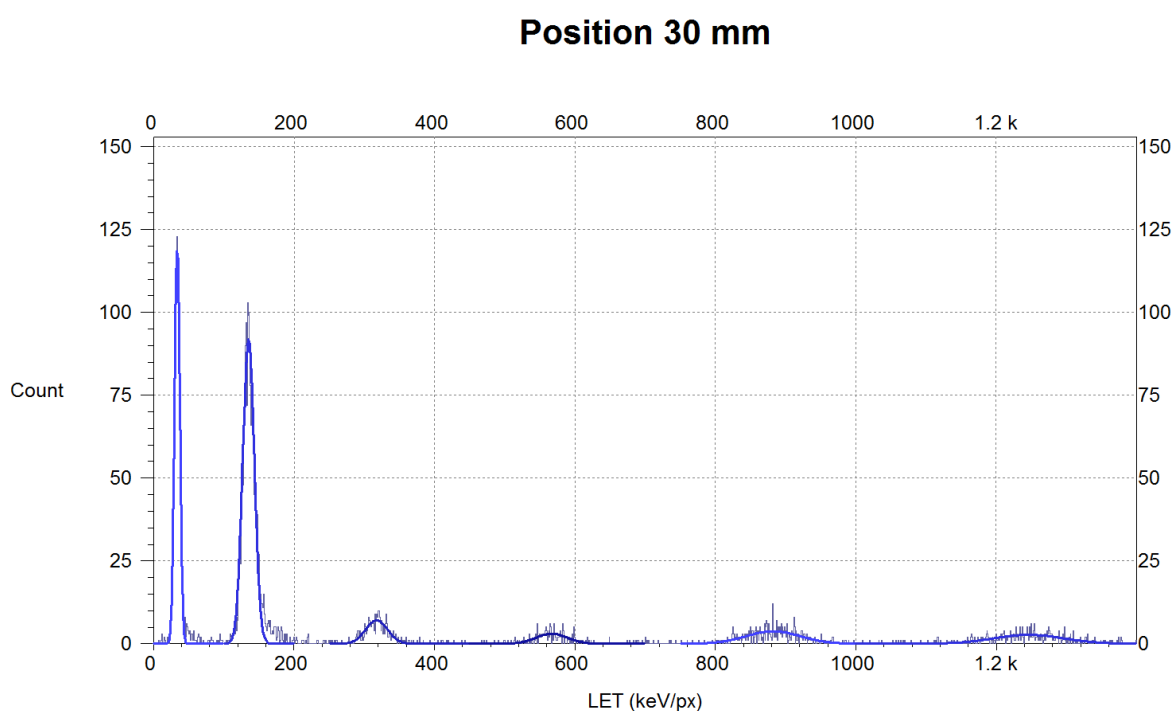
Tab. 12. Porovnání intenzit záření (nízká intenzita záření a normální intenzita záření) v bodě měření 20 mm od osy svazku.

Skupina clusterů	Zaznamenané částice (s ⁻¹)		Relativní zastoupení částic		Poměr I _L /I _H
	Nízká Intenzita I _L	Normální intenzita I _H	Nízká Intenzita	Normální intenzita	
1	0,039	13,682	0,1507	0,1652	350,790
2	0,088	27,650	0,3386	0,3338	315,532
3	0,015	4,508	0,0568	0,0544	306,859
4	0,012	3,924	0,0470	0,0474	322,804
5	0,033	10,564	0,1272	0,1275	320,844
6	0,072	22,517	0,2798	0,2718	310,858
				Průměr	321,281

Obě naměřená LET spektra dokazují ubývající primární částice ¹²C. LET spektrum zaznamenané u nízké intenzity záření bylo vytvořeno ze souboru 543 clusterů, které byly vybrány z celkového počtu 33 003 událostí zaznamenaných detektorem. LET spektrum zaznamenané u normální intenzity záření bylo vytvořeno ze souboru 8 528 clusterů, které byly vybrány z celkového počtu 162 440 událostí zaznamenaných detektorem. Samotné měření LET spektra pro nízkou intenzitu probíhalo během delšího časového úseku než měření LET spektra při použití svazku s normální intenzitou záření. Zatímco nabírání dat při nízké intenzitě záření trvalo cca 2000 sekund, tak měření s normální intenzitou záření

trvalo necelých 100 sekund. Přitom výsledné LET spektrum u normální intenzity záření má jednoznačně lepší statistickou hodnotu, a to i přes mnohem větší mrtvou dobu u použitého Acq. time. Mrtvá doba u normální intenzity záření svazku zabírala cca 80 % času měření, zatímco u nízké intenzity záření pouze 10 % měřícího času. Vzhledem k tomuto faktu budu dále jako hlavní výsledné LET spektrum pro pozici detektoru používat to, které bylo nabráno při normální intenzitě záření svazku.

Při zvětšující se vzdálenosti detektoru od osy svazku začíná být úbytek clusterů ze 6. skupiny velice razantní. Primární částice ^{12}C v takové vzdálenosti od osy svazku jsou zastoupeny pouze na 10,45 %. Výraznou dominanci zde jednoznačně zaznamenávají částice s nízkým LET v rozmezí 20 až 160 keV/px, tedy clustery skupiny 1 a 2, viz. Obr. 44. Zaznamenané LET spektrum bylo vytvořeno ze souboru 5 609 clusterů, které byly vybrány z celkového počtu 125 317 událostí zaznamenaných detektorem. Vzhledem k poměrně velké vzdálenosti detektoru od osy svazku se začíná prodlužovat doba měření.



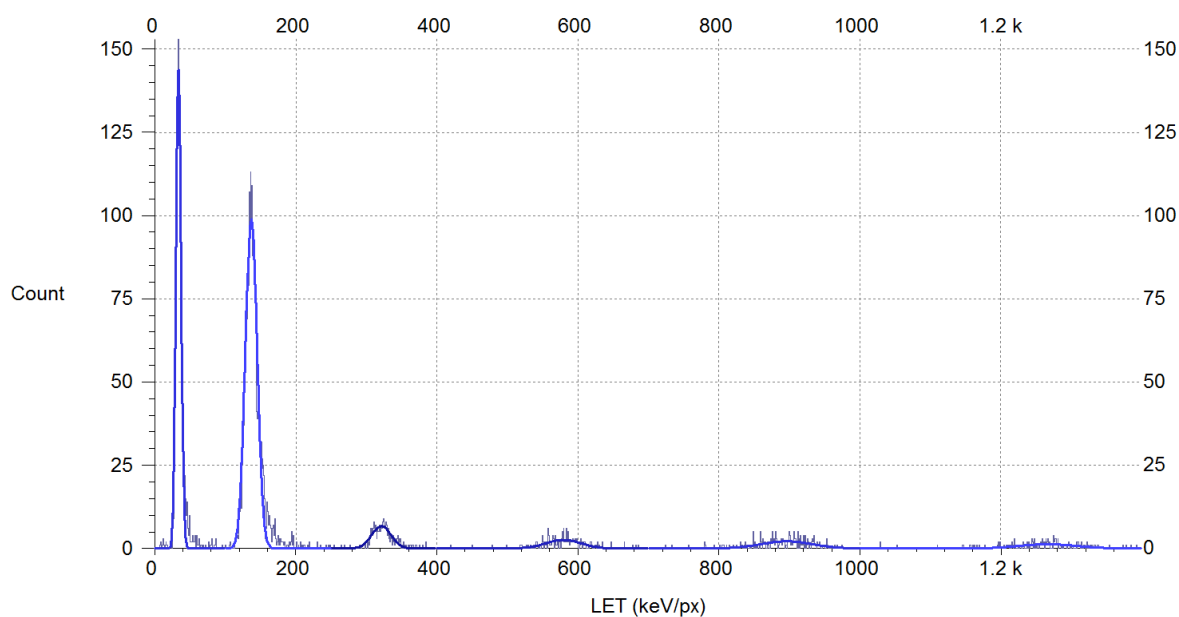
Obr. 44. LET spektrum pro pozici detektoru v bodě 30 mm měřené při normální intenzitě.

Tab. 13 sumarizuje počet clusterů pro jednotlivé skupiny vypočteného LET pro pozici detektoru 30 mm od osy svazku za použití intenzity totožné s intenzitou terapeutického svazku.

Tab. 13. Rozdělení clusterů do skupin pro pozici detektoru 30 mm měřených při normální intenzitě.

Skupina	Rozsah LET	Počet clusterů	Relativní zastoupení
1	20 – 50 keV/px	1307	0,2557
2	100 – 160 keV/px	2261	0,4423
3	280 – 350 keV/px	328	0,0642
4	500 – 650 keV/px	223	0,0436
5	800 – 1000 keV/px	459	0,0898
6	1000 – 1500 keV/px	534	0,1045

Position 40 mm



Obr. 45. LET spektrum pro pozici detektoru v bodě 40 mm měřené při normální intenzitě

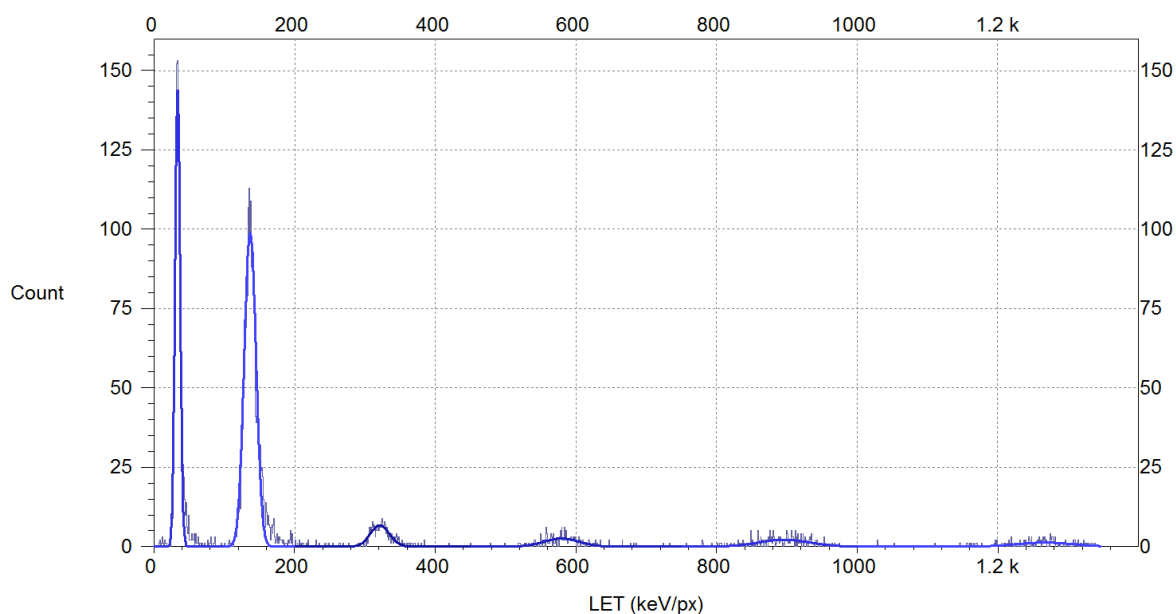
Tab. 14 znázorňuje počet clusterů pro jednotlivé skupiny vypočteného LET pro pozici detektoru 40 mm od osy svazku za použití intenzity totožné s intenzitou terapeutického svazku.

Tab. 14. Rozdělení clusterů do skupin pro pozici detektoru 40 mm měřených při normální intenzitě.

Skupina	Rozsah LET	Počet clusterů	Relativní zastoupení
1	20 – 50 keV/px	1573	0,3165
2	100 – 160 keV/px	2399	0,4827
3	280 – 350 keV/px	280	0,0563
4	500 – 650 keV/px	207	0,0416
5	800 – 1000 keV/px	276	0,0555
6	1000 – 1500 keV/px	235	0,0473

V posledním měřicím bodě je patrné, že zastoupení clusterů s vysokým LET je poměrně malé. Stejně jako při předchozích měřeních dominují spíše clustery s nižší hodnotou LET. Zaznamenané LET spektrum bylo vytvořeno ze souboru 4 498 clusterů, které byly vybrány z celkového počtu 158 724 událostí zaznamenaných detektorem.

Position 50 mm



Obr. 46. LET spektrum pro pozici detektoru v bodě 50 mm měřené při normální intenzitě

Tab. 15 sumarizuje počet clusterů pro jednotlivé skupiny vypočteného LET pro pozici detektoru 50 mm od osy svazku za použití intenzity totožné s intenzitou terapeutického svazku.

Tab. 15. Rozdělení clusterů do skupin pro pozici detektoru 50 mm měřených při normální intenzitě.

Skupina	Rozsah LET	Počet clusterů	Relativní zastoupení
1	20 – 50 keV/px	1592	0,3847
2	100 – 160 keV/px	1969	0,4758
3	280 – 350 keV/px	215	0,0520
4	500 – 650 keV/px	120	0,0290
5	800 – 1000 keV/px	122	0,0295
6	1000 – 1500 keV/px	120	0,0290

5.3.2 Profily svazku pro jednotlivé částice

Při jednotlivých měřeních byly použity dvě různé intenzity záření terapeutického svazku, různý Acq. time a rozdílná délka měření. Pro správné vytvoření profilu svazku jednotlivých detekovaných částic, je nutné všechny tyto parametry sjednotit. Závislost mezi intenzitami jednotlivých typů záření jsem ověřil v předchozím experimentu při měření s detektorem umístěným ve vzdálenosti 20 mm od osy svazku (viz kapitola 5.3.1). Acq. time a dobu měření sjednotím tak, že budu uvažovat pouze počet částic detekovaných za jednu sekundu. Normalizace četnosti detekce částic na reálnou dobu detekce je zaznamenána v Tab. 16.

Tab. 16. Četnost detekce částic v jednotlivých pozicích detektoru. Červeně vyznačené jsou četnosti detekované při nízké intenzitě záření.

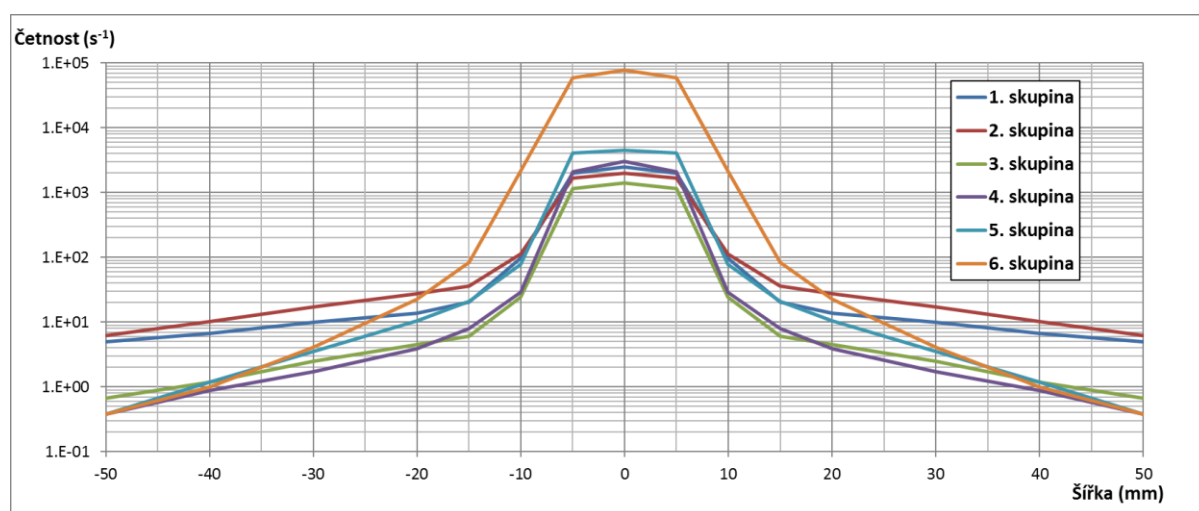
Skupina	Četnost detekce částic v jednotlivých pozicích detektoru (s ⁻¹)							
	0 mm	5 mm	10 mm	15 mm	20 mm	30 mm	40 mm	50 mm
1	7,773	6,226	0,304	20,27	13,68	10,02	6,69	5,01
2	6,292	5,218	0,352	36,55	27,65	17,34	10,21	6,20
3	4,442	3,617	0,075	6,10	4,51	2,52	1,19	0,68
4	9,439	6,533	0,090	8,02	3,92	1,71	0,88	0,38
5	14,189	12,716	0,244	20,99	10,56	3,52	1,17	0,38
6	240,531	183,698	6,674	83,66	22,52	4,10	1,00	0,38

Pro přesné určení profilu detekovaných částic musí být dále aplikována korekce sjednocení intenzity záření. Korekční faktor je při měření ve vzdálenosti detektoru 20 mm od osy svazku 321,281 (viz Tab. 12). Touto hodnotou následně vynásobím červeně vyznačené hodnoty v Tab. 16. Výsledná četnost detekce částic normalizovaná na Acq. time, dobu měření a intenzitu záření je uvedena v Tab. 17

Tab. 17. Četnost detekce částic v jednotlivých pozicích detektoru normalizovaná na intenzitu záření.

Skupina	Četnost detekce částic v jednotlivých pozicích detektoru (s ⁻¹)							
	0 mm	5 mm	10 mm	15 mm	20 mm	30 mm	40 mm	50 mm
1	2497,31	2000,39	97,67	20,27	13,68	10,02	6,69	5,01
2	2021,64	1676,39	113,24	36,55	27,65	17,34	10,21	6,20
3	1427,04	1162,20	24,15	6,10	4,51	2,52	1,19	0,68
4	3032,45	2099,00	28,80	8,02	3,92	1,71	0,88	0,38
5	4558,59	4085,31	78,35	20,99	10,56	3,52	1,17	0,38
6	77278,00	59018,64	2144,14	83,66	22,52	4,10	1,00	0,38

V okamžiku, kdy jsou správně normalizované četnosti detekce částic pro jednotlivé měřicí body, je možné vykreslit profil svazku jednotlivých skupin clusterů. Jelikož je svazek symetrický použijí stejné naměřené hodnoty i pro záporný směr profilu (vzdálenost -50 až -5 mm od osy svazku). Obr. 47 následně zobrazuje profily svazku pro jednotlivé detekované skupiny clusterů. Skupina číslo 6 charakterizuje primární částice svazku ^{12}C , proto je zde podle očekávání zastoupena v největší míře. Pro lepší přehlednost jsem četnost na ose y vynesl v logaritmické škále. Je zde dobře patrné, že četnost uhlíkových jader je dominantní v rozmezí -15 až 15 mm. Ve vzdálenosti 20 mm od osy svazku a větší, ale již převládají ostatní skupiny zaznamenaných clusterů.



Obr. 47. Profily jednotlivých detekovaných skupin clusterů.

Pro porovnání FWHM u naměřených profilů a u terapeutického svazku, je třeba provést aproximaci měřených bodů Gaussovou křivkou. Výsledkem této aproximace je parametr, pomocí kterého lze určit FWHM clusterů. Tímto parametrem je sigma σ . Vztah pro výpočet FWHM pomocí parametru sigma je:

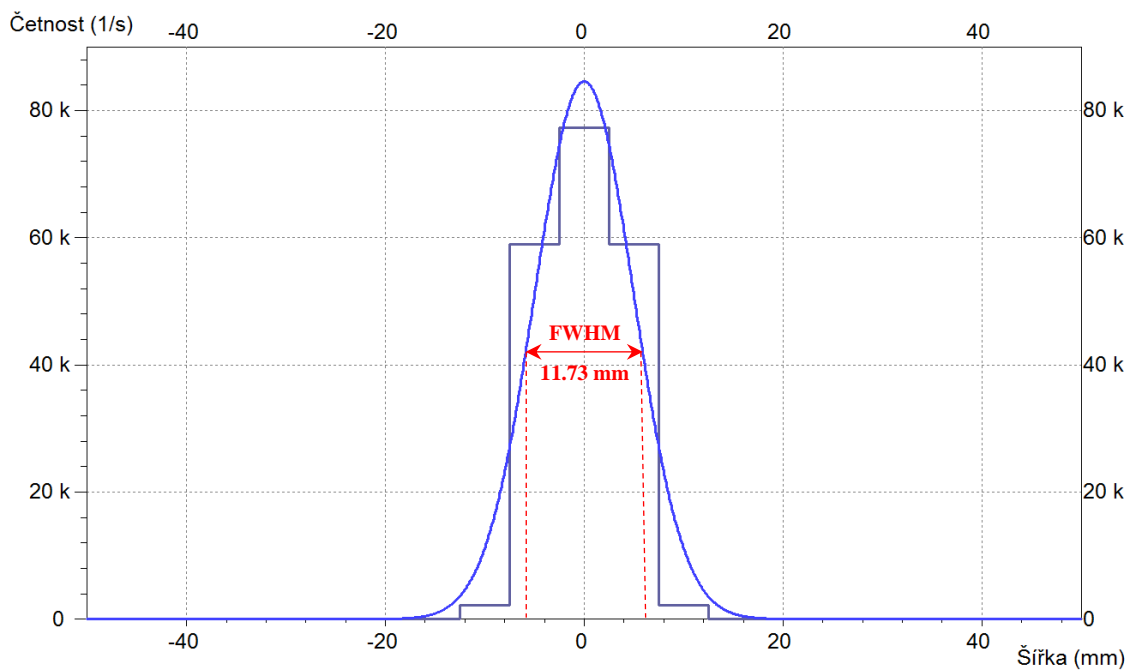
$$FWHM = 2\sigma\sqrt{2 \ln 2}.$$

Vypočítané hodnoty FWHM pro jednotlivé skupiny clusterů jsou uvedené v Tab. 18. V našem případě se budu zabývat především hodnotou FWHM u skupiny clusterů číslo 6, která reprezentuje primární uhlíkový svazek.

Tab. 18. Parametry Gaussovy křivky pro profily u jednotlivých skupin clusterů a následný výpočet jejich FWHM.

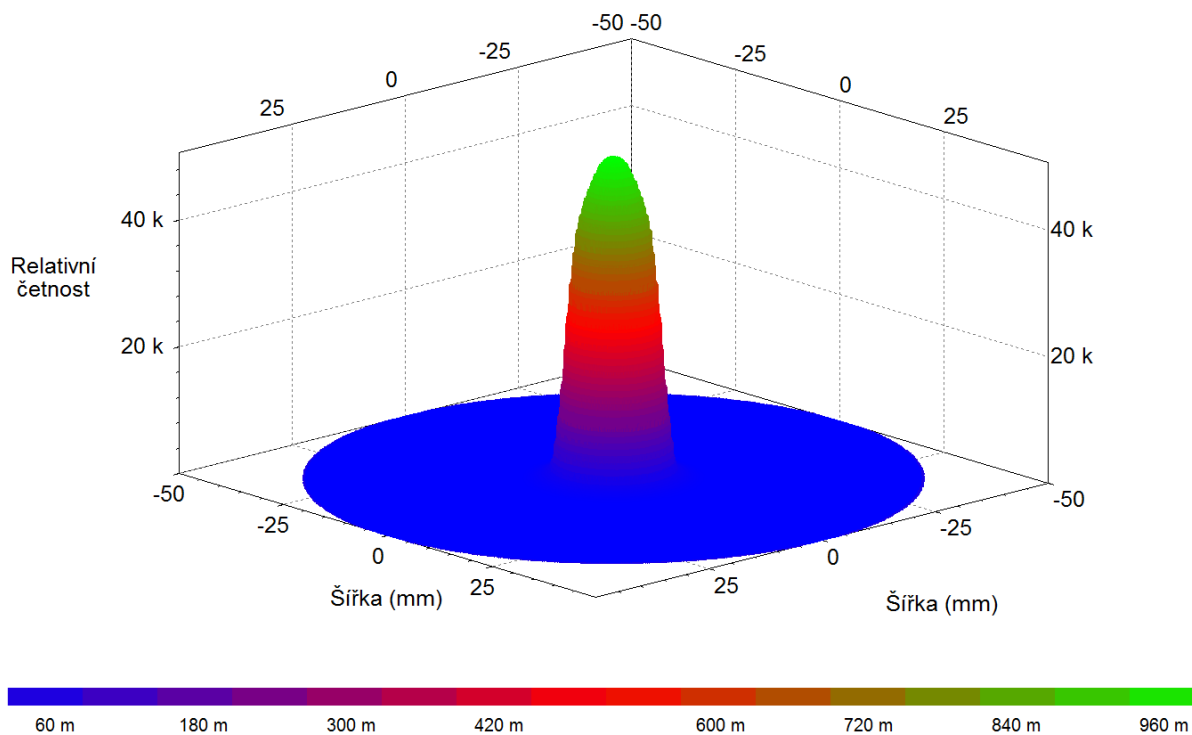
Skupina	Střední hodnota	Sigma σ (mm)	FWHM (mm)
1	0,00	5,0943	11,9962
2	0,00	5,2201	12,2924
3	0,00	5,0435	11,8765
4	0,00	4,7370	11,1548
5	0,00	5,1962	12,2361
6	0,00	4,9699	11,7032
Všechny	0,00	4,9820	11,7317

Dle informací o svazku uvedených od obsluhy urychlovače by měl mít uhlíkový svazek FWHM 9,8 mm. Experimentálně změřené FWHM svazku je 11,7 mm (viz. Obr. 48). Experimentálně změřené FWHM se tedy liší o 1,9 mm od hodnoty FWHM, které udávala obsluha ozařovače. Rozdíl mezi těmito údaji může být způsoben několika faktory. Jedním z nich je příliš velký krok mezi jednotlivými měřícími body, respektive velkými rozestupy ve vzdálenosti umístění detektoru od osy svazku. Dalším negativním faktorem může být falešná detekce clusterů. Svazek částic letí 130 cm vzduchem, než se dostane k místu měření. Při tomto letu částic dochází k interakci těchto částic s okolním vzduchem a tím dochází k nežádoucímu rozostření svazku. Částice, které interagují se vzduchem se mohou odklonit o tak malý úhel, že to nelze při detekci rozpoznat. Ke zlepšení výsledků měření by bylo pravděpodobně dosaženo pomocí tenčího detektoru a menšího kroku mezi jednotlivými měřícími pozicemi. Na úkor tohoto zlepšení, by se ale razantně prodloužila doba měření.



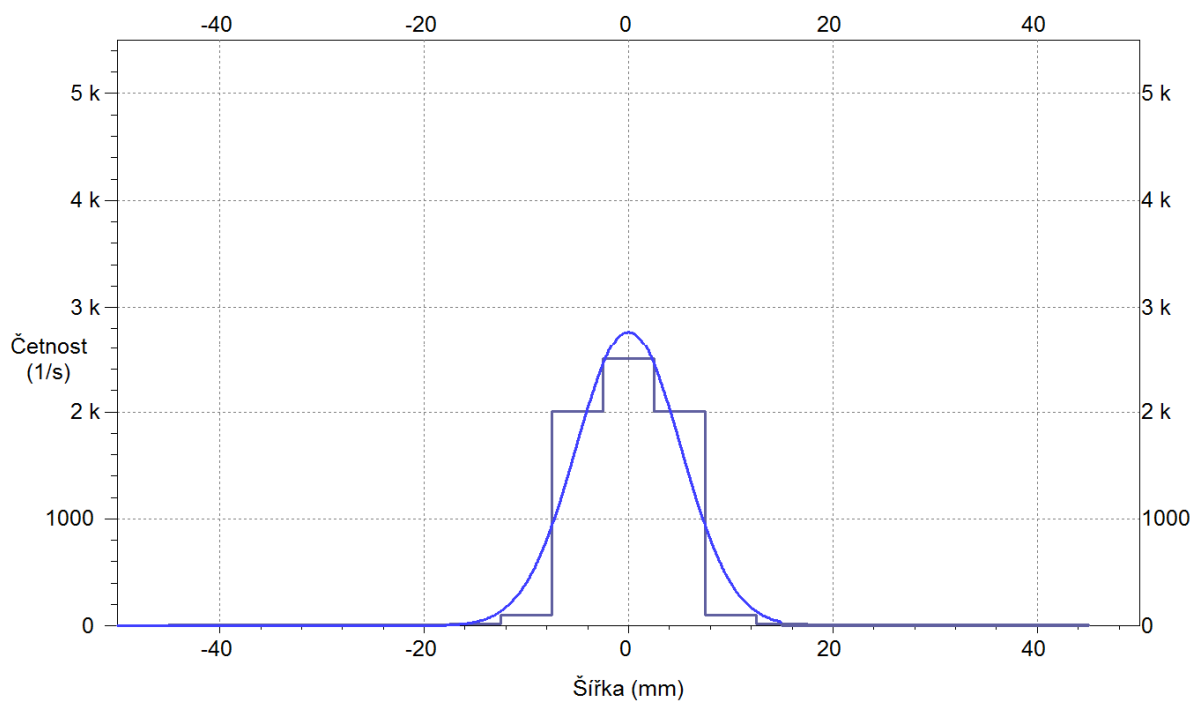
Obr. 48. Profil svazku pro primární svazek částic ^{12}C

Na Obr. 49 je znázorněn 3D model průřezu terapeutického svazku naměřeného pomocí pixelového detektoru Timepix. Průřez svazkem byl vytvořen na základě četnosti detekce uhlíkových částic.

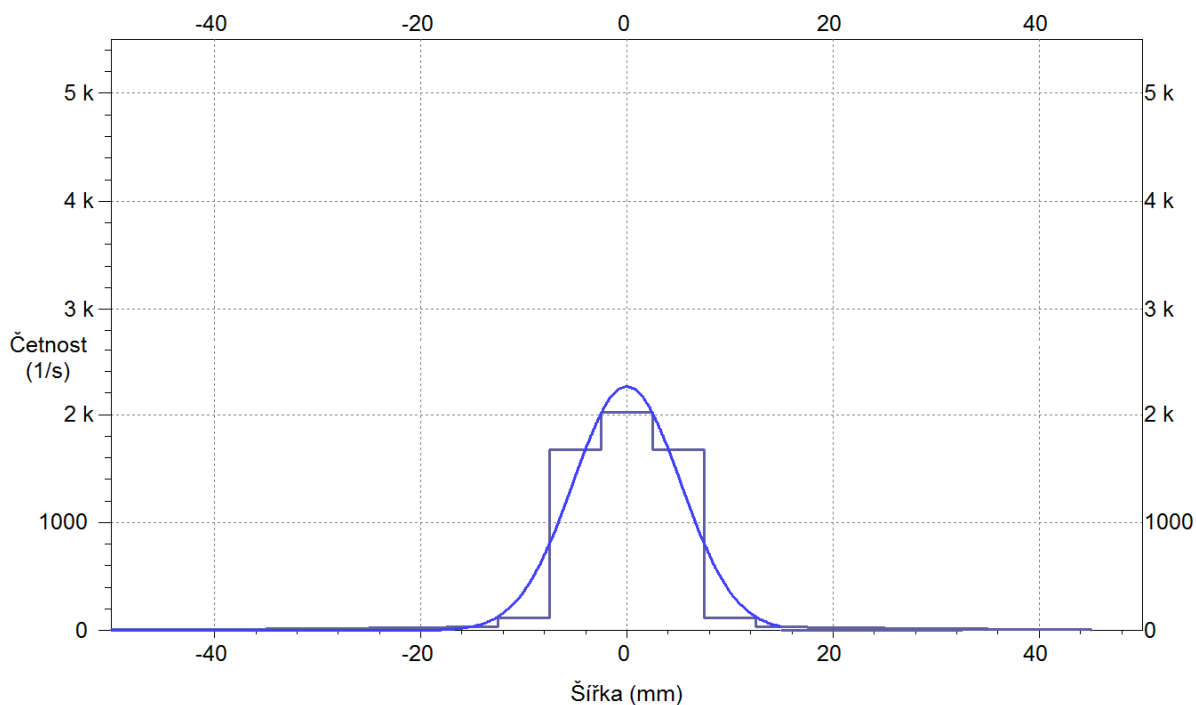


Obr. 49. 3D rekonstrukce profilu svazku z vybraných clusterů odpovídajícím částicím ^{12}C .

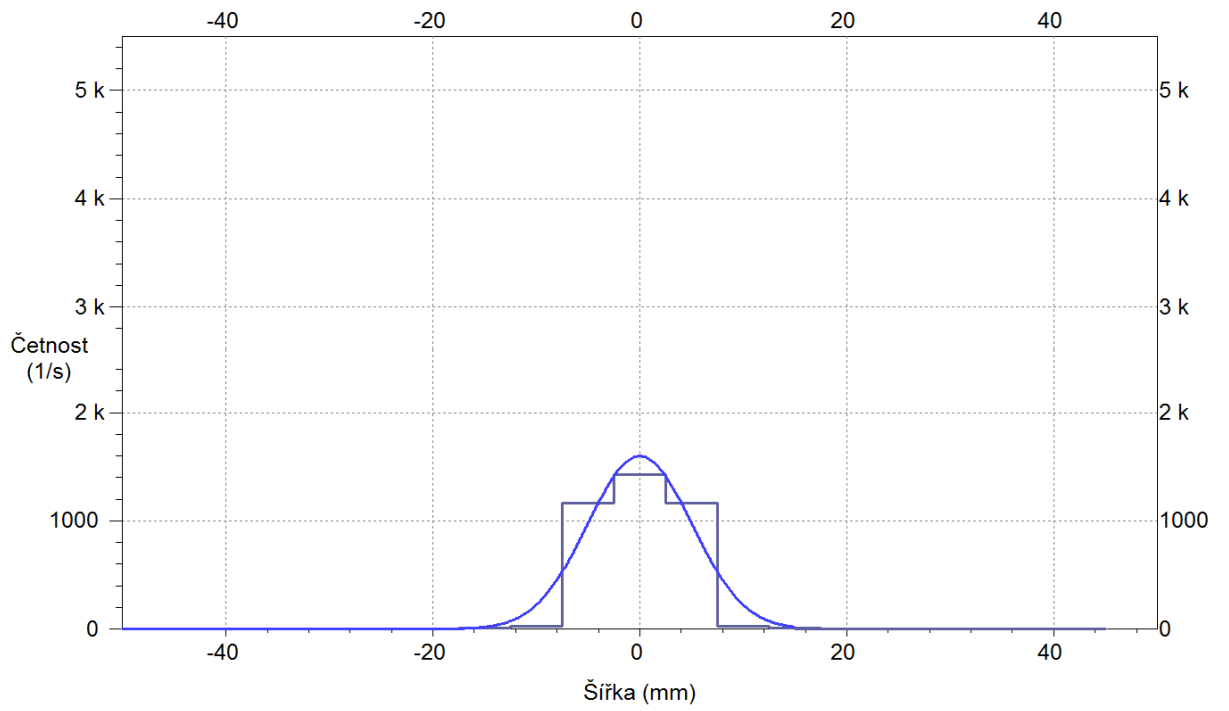
Na následujících grafech (Obr. 50 – Obr. 54) jsou vykresleny profily ostatních pěti skupin clusterů.



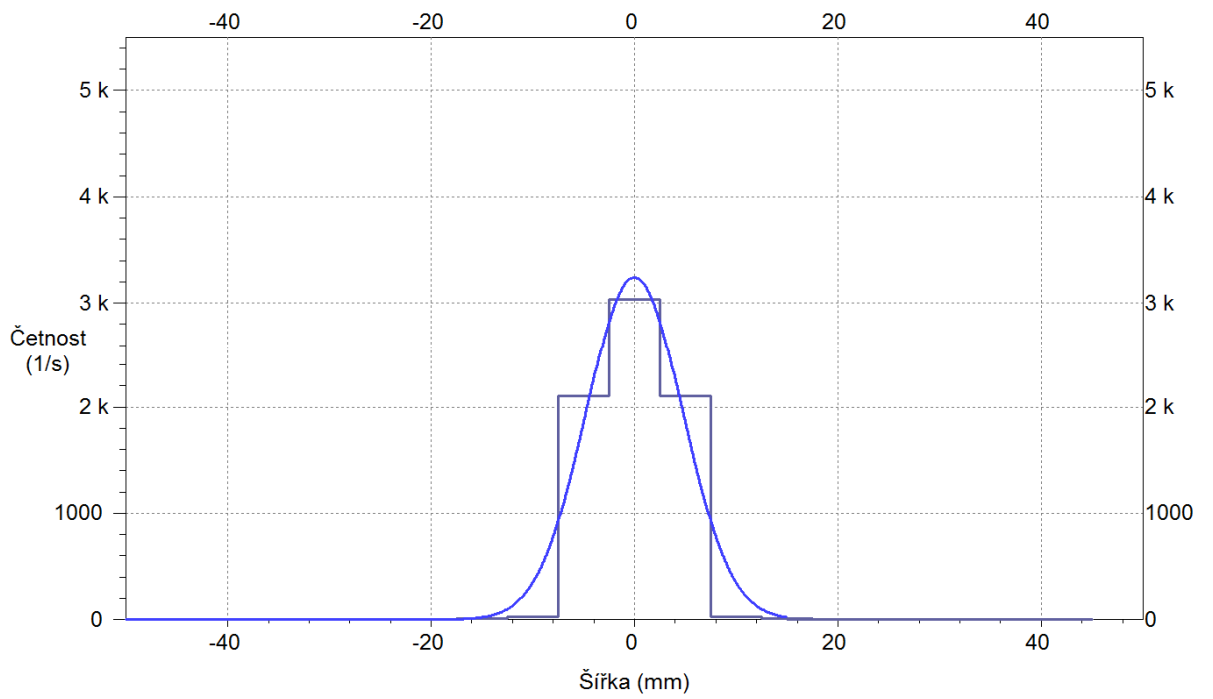
Obr. 50. Profil svazku pro skupinu clusterů číslo 1.



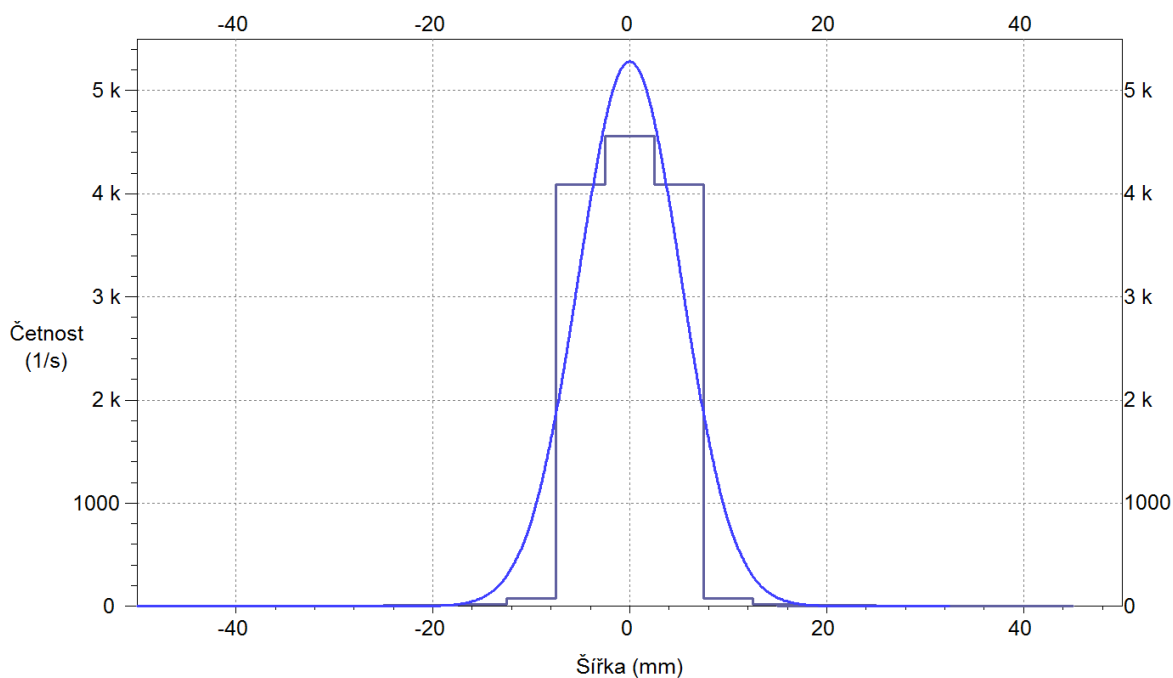
Obr. 51. Profil svazku pro skupinu clusterů číslo 2.



Obr. 52. Profil svazku pro skupinu clusterů číslo 3.



Obr. 53. Profil svazku pro skupinu clusterů číslo 4.



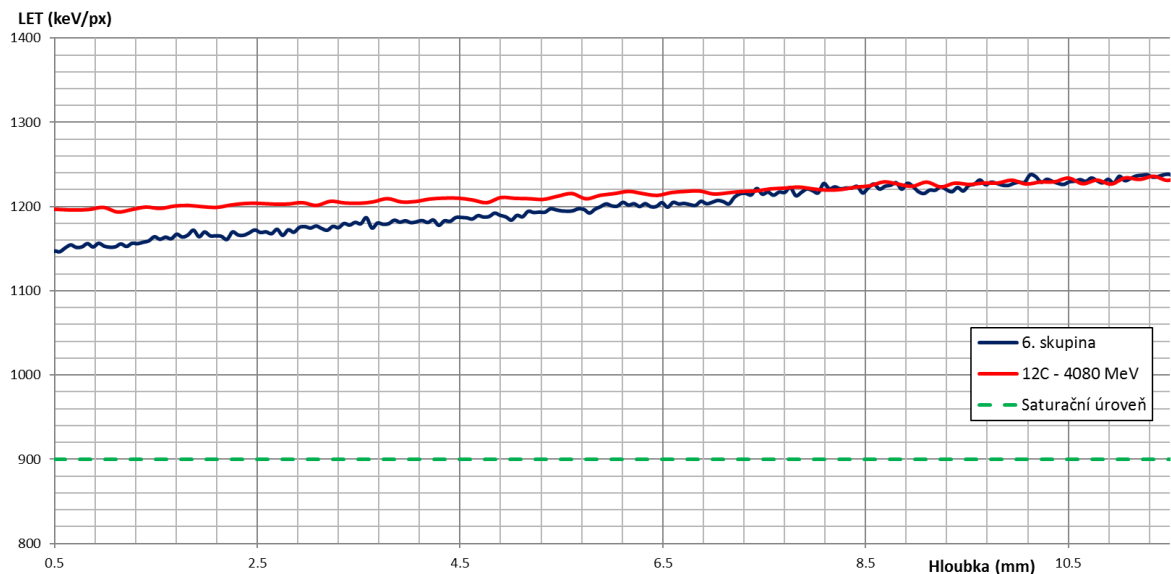
Obr. 54. Profil svazku pro skupinu clusterů číslo 5.

5.3.3 Určení typu částic

V předchozí kapitole je popsáno zastoupení jednotlivých skupin clusterů v každém měřícím bodě experimentu. V dalším kroku experimentu je třeba určit jakým částicím tyto clustery odpovídají. Pro identifikaci typu zaznamenaných částic jsem využil vlastnosti clusterů, respektive jejich tvar a energii. Již v okamžiku, kdy jsou vytvořeny průměrné tvary clusterů (viz. Obr. 35) charakterizující jednotlivé skupiny clusterů, je patrné, že se jedná o rozdílné částice. Pro porovnávání naměřených clusterů jsem použil simulační software SRIM, který je schopen vygenerovat jakou energii jednotlivé částice v průběhu letu zanechají v detektoru. Abych mohl vytvořené průměrné clustery porovnat s výsledky, které byly vygenerovány softwarem SRIM, je potřebné je zaznamenané clustery upravit. Na základě dříve uvedených kritérií pro separaci clusterů, kdy vybrané clustery svírají s hranou detektoru nenulový úhel ($\pm 1^\circ$), proto bylo nutné všechny clustery otočit tak, aby jejich osy byly vždy navzájem rovnoběžné. V následujícím kroku poté mohlo dojít k průměrování daných clusterů. Následně jsem eliminoval Charge sharing efekt, při kterém dochází k difúzi náboje do více pixelů. Proto jsem jednotlivé pixely sečetl ve směru kolmém k ose clusteru. Tím vznikl profil clusteru charakterizující energii zanechanou ionizující částicí v průběhu letu detektorem na jeden pixel, tedy LET (keV/px).

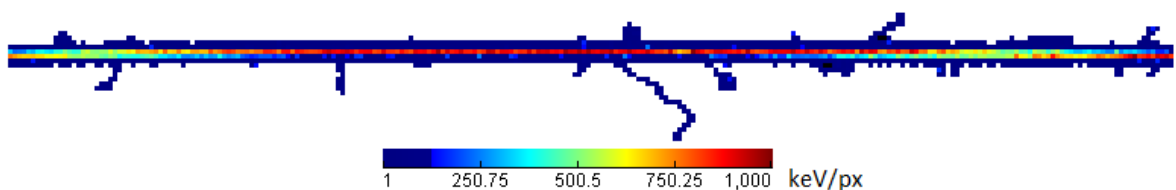
Jelikož byl pro experiment použit svazek urychlených částic ^{12}C o energii 340 MeV/n, lze předpokládat, že nejčtenější detekovaná částice bude právě uhlík. Jako první jsem

provedl analýzu 6. skupiny clusterů, která by měla odpovídat právě částicím primárního svazku



Obr. 55. Graf závislosti LET na hloubce průniku částice do detektoru. Porovnání profilu clusteru ze 6. skupiny a LET uhlíkového jádra urychleného na energii 4080 MeV (340 MeV/n), vygenerovaný simulačním softwarem SRIM.

Na Obr. 55 je vykresleno porovnání experimentálně naměřeného profilu clusteru se simulací. Je patrné, že sklon křivky LET profilu clusteru ani hodnota LET si neodpovídají. Zatímco LET profilu clusteru u simulace se pohybuje v rozmezí od 1190 do 1250 keV/px, u experimentálně vytvořeného profilu clusteru je tato hodnota v rozmezí 1130 až 1250 keV/px. Za předpokladu, že jsem detekoval urychlené částice ^{12}C , je na straně detektoru patrný nesoulad se simulací. Důvodem nesprávně zaznamenaného profilu clusteru je příliš vysoká energie detekovaná v jednom pixelu. Při tvorbě profilu clusteru sice dochází k sečtení hned několika pixelů v kolmém směru k ose clusteru, nicméně většina energie je detekována v pixelech nacházejících se v ose clusteru. U všech detekovaných clusterů se tato energie pohybuje okolo 900 keV, což je saturační hranice pro kalibrační křivku (viz. Obr. 56).



Obr. 56. Cluster vytvořený částicí ^{12}C o energii 430 MeV/n.

U dalších detekovaných skupin clusterů nastává otázka, kde tyto částice vznikly. Pokud tyto sekundární částice vznikly ještě před výstupem z ozařovače, musely by projít přes dipólové a kvadrupólové magnety, kde dochází k ohybu a fokusaci svazku. Magnetické pole působí na jednotlivé skupiny částic různě, což znamená, že pokud by tyto částice měly zůstat v Beam line, musí splnit určitá kritéria spojená s jejich nábojem, hmotností a energií.

Pro určení těchto kritérií je nutné pracovat se základní zákonitostí pohybu nabitých částic v magnetickém poli. Podmínkou udržení částic na dráze o stejném poloměru r je rovnost dostředivé síly F_d a síly, kterou působí magnetické pole na částici F_m .

$$F_d = m \cdot a$$

$$F_d = m \frac{v^2}{r},$$

kde m je hmotnost částice, v je rychlost částice a r poloměr dráhy, po které se částice pohybuje.

$$F_m = |Q| \cdot v \cdot B \cdot \sin \alpha,$$

kde Q je náboj částice, B je magnetická indukce a α je úhel, který svírá směr magnetické indukce se směrem rychlosti částice. Jelikož se částice pohybuje kolmo ke směru magnetické indukce je úhel $\alpha = 90^\circ$, respektive $\sin \alpha = 1$.

$$F_d = F_m$$

$$m \frac{v^2}{r} = |Q|vB$$

Za rychlost částice v dosadíme do výše uvedeného vztahu vztah pro kinetickou energii

$$v = \sqrt{\frac{2E}{m}}$$

a po dosazení získáme:

$$\frac{\sqrt{2Em}}{r} = |Q|B$$

Poloměr dráhy r , po které se částice pohybuje a magnetická indukce B jsou konstantní, proto je výsledné kritérium, kdy urychlené nabitě částice zůstávají v Beam line, dáno vztahem:

$$konst. = \frac{\sqrt{2Em}}{|Q|}$$

Díky výše popsanému kritériu lze určit částice, které by mohly vzniknout fragmentací primárních částic ^{12}C během letu k výstupnímu okénku ozařovače. Aplikujeme-li dané kritérium, vyplývá z výsledků, že je třeba zachovat poměr mezi hmotností a nábojem, a také energii částice na nukleon. Pokud budou tyto dvě hodnoty totožné jako hodnoty u částic

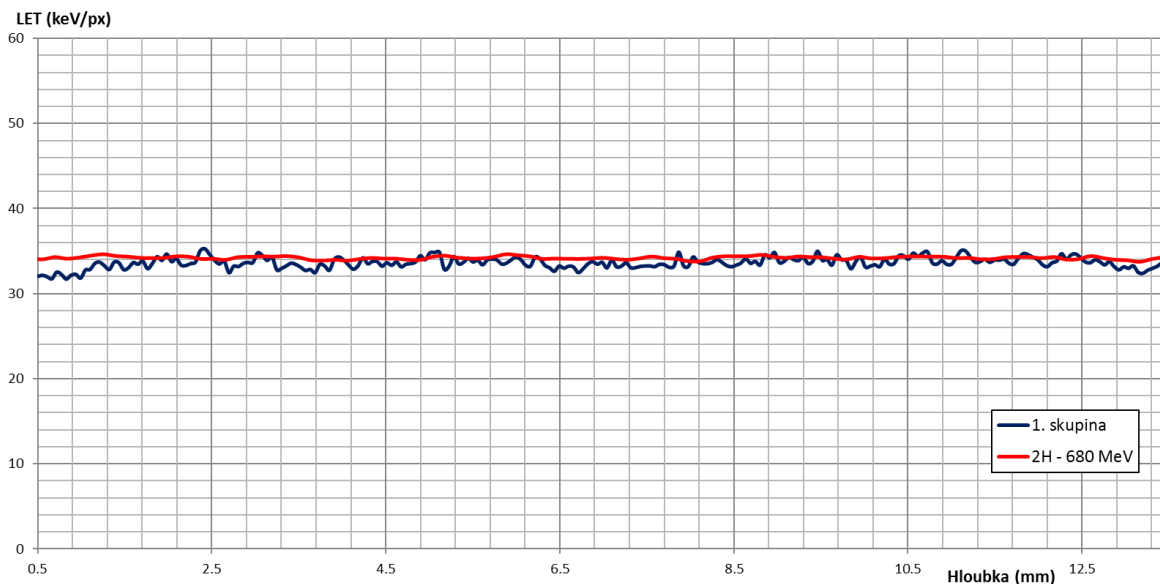
primárního svazku, dolétnou částice sekundárního záření až do výstupního okénka ozařovače. Částice, které tyto podmínky splňují jsou vypsány v Tab. 19.

Tab. 19. Částice splňující parametry pro udržení v Beam line

Typ částice	Počet nukleonů	Náboj	Energie
^2H	2	1	340 MeV/n = 680 MeV
^4He	4	2	340 MeV/n = 1 360 MeV
^6Li	6	3	340 MeV/n = 2 040 MeV
^8Be	8	4	340 MeV/n = 2 720 MeV
^{10}B	10	5	340 MeV/n = 3 400 MeV
^{12}C	12	6	340 MeV/n = 4 080 MeV

Dále se zaměřím na porovnání experimentálně naměřeného profilu clusteru skupiny č. 1 se simulací. Tato skupina clusterů vytvořila relativně úzký vrchol v LET spektru a i energie, kterou zanechala v detektoru, je ideální pro zvolenou energetickou kalibraci.

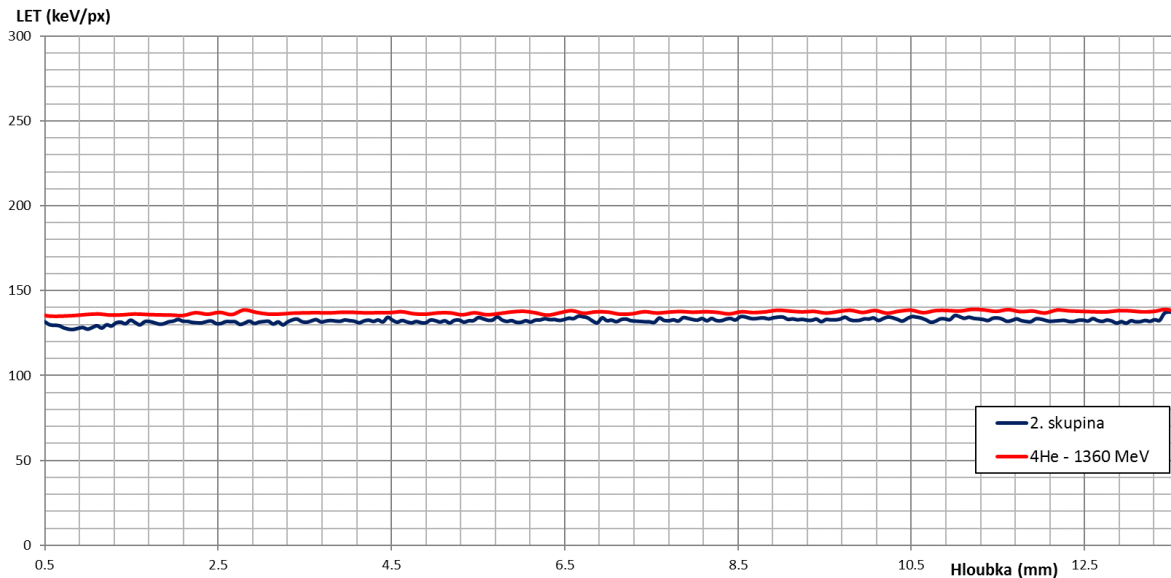
Obr. 57 zobrazuje shodu mezi simulací a naměřenými profily clusterů skupiny č. 1. LET se u experimentálního měření pohybuje v rozmezí 33 až 34 keV/px a u simulace vykazuje hodnotu 34 keV/px. Lze tedy předpokládat, že detekovaná částice by mohla být částice ^2H o energii 340 MeV/n (680 MeV).



Obr. 57. Graf závislosti LET na hloubce průniku částice. Porovnání profilu clusteru z 1. skupiny a LET deuteriového jádra ^2H urychleného na energii 680 MeV (340 MeV/n), vygenerovaný simulačním softwarem SRIM.

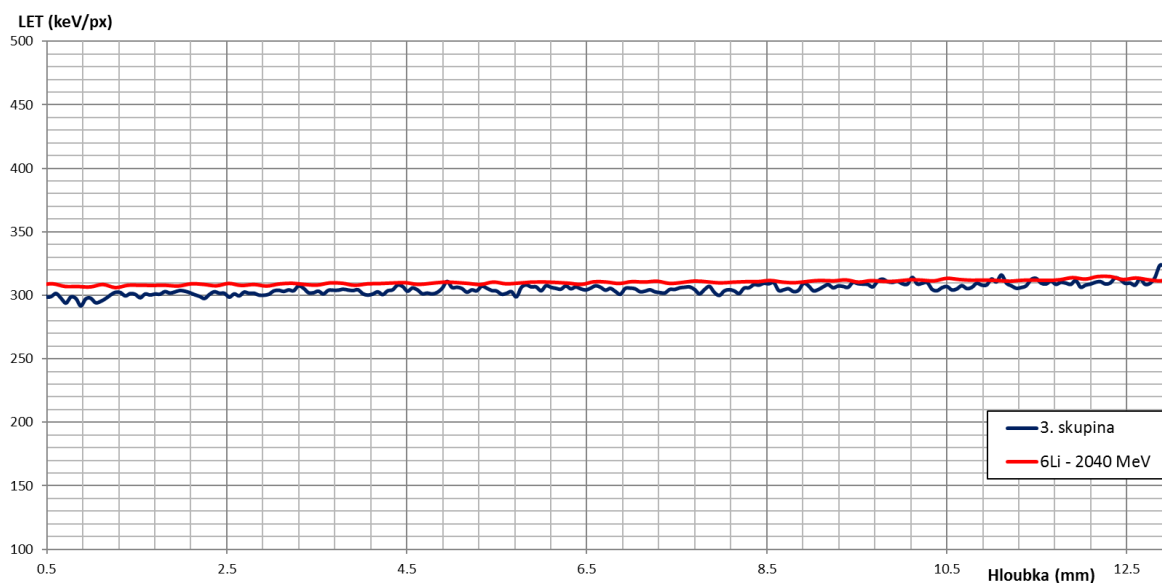
Obr. 58 ukazuje shodu mezi hodnotou simulace LET a hodnotou experimentální. Hodnota LET u simulace se pohybuje v rozmezí 135 až 138 keV/px. LET u profilu

experimentálně naměřených clusterů skupiny č. 2 se pohybuje v rozmezí 131 až 135 keV/px. Lze předpokládat, že detekované částice jsou jádra helia ${}^4\text{He}$, která jsou urychlena na energii 1360 MeV (340 MeV/n).



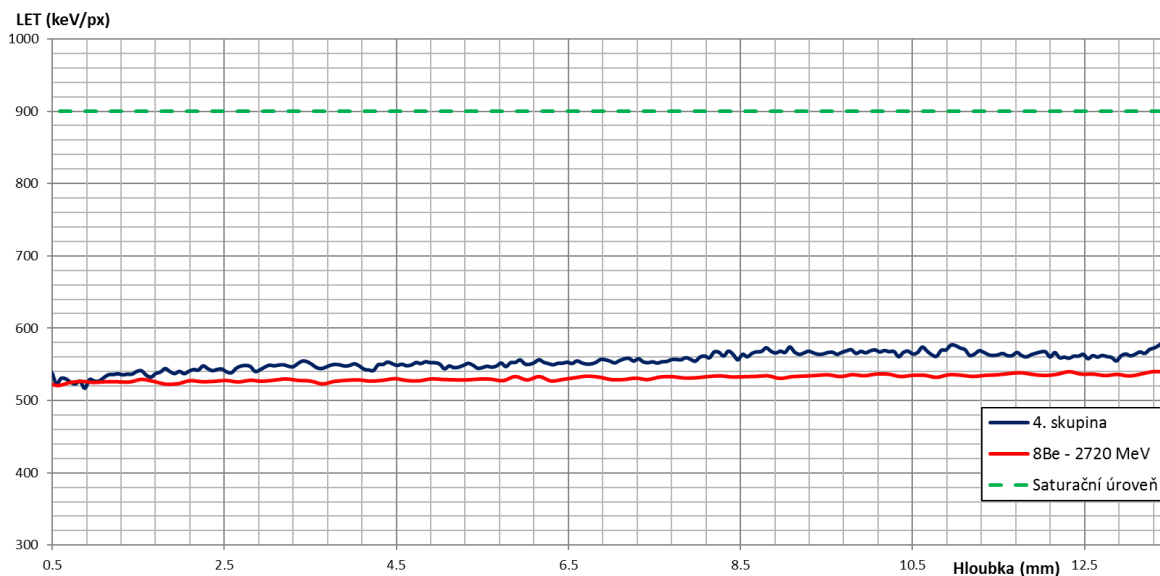
Obr. 58. Graf závislosti LET na hloubce průniku částice. Porovnání profilu clusteru z 2. skupiny a LET jádra helia ${}^4\text{He}$ urychlené na energii 1360 MeV (340 MeV/n), vygenerovaný simulačním softwarem SRIM.

Velice významnou shodu mezi simulací a experimentálně naměřeným profilem clusteru lze konstatovat i u 3. skupiny clusterů. Zatímco LET u simulace se pohybuje v rozmezí 307 až 313 keV/px, experimentální hodnoty LET jsou od 300 do 312 keV/px. I zde tedy lze mluvit o správné kvalifikaci detekovaných částic, kterými jsou v tomto případě jádra ${}^6\text{Li}$ urychlená na energii 2040 MeV (340 MeV/n).



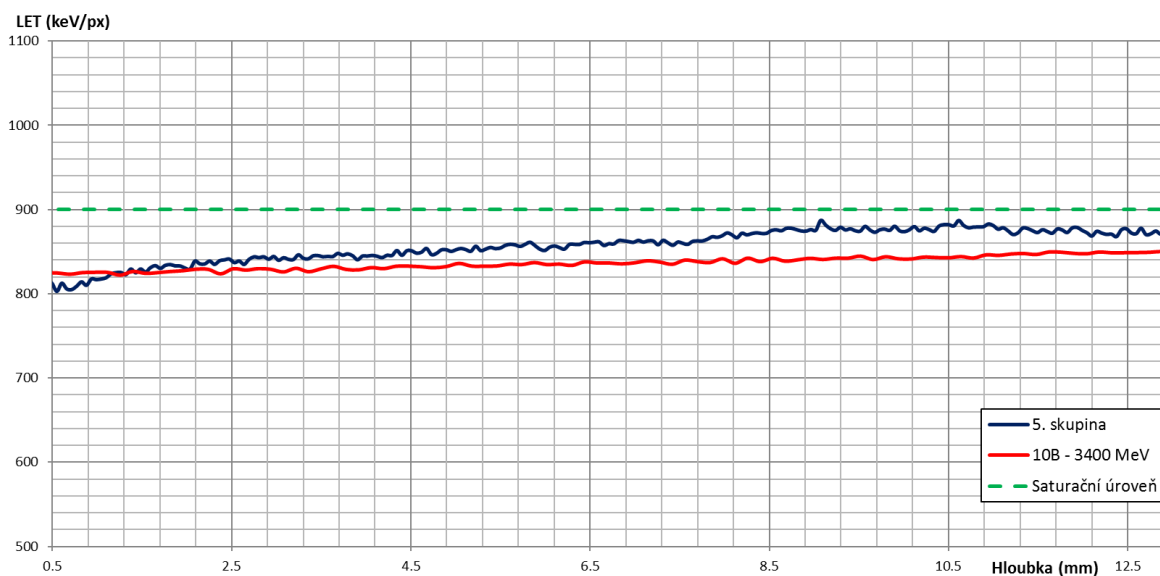
Obr. 59. Graf závislosti LET na hloubce průniku částice. Porovnání profilu clusteru ze 3. skupiny a LET jádra ${}^6\text{Li}$ urychlené na energii 2040 MeV (340 MeV/n), vygenerovaný simulačním softwarem SRIM.

Se zvyšující se hodnotou LET clusterů lze očekávat zhoršující se shodu mezi hodnotami simulace a hodnotami experimentu. Kalibrace detektoru může být při vyšších energiích nepřesná. Kalibrace detektoru pro toto měření byla prováděna pomocí kalibračních zdrojů v rozmezí energií od 5 do 60 keV. Pro vyšší energie je kalibrační křivka téměř lineární, a to až po saturační hranici, která má hodnotu přibližně 900 keV. Na Obr. 60 je znázorněno porovnání profilu clusteru ze 4. skupiny s hodnotami simulace. Zde již nastává jistá odlišnost mezi hodnotami, kdy LET u simulace se pohybuje v rozmezí 525 až 537 keV/px, zatímco LET profil clusteru 4. skupiny se pohybuje od 525 od 565 keV/px. Lze předpokládat, že detekované částice jsou jádra ${}^8\text{Be}$ urychlené na energii 2720 MeV (340 MeV/n)



Obr. 60. Graf závislosti LET na hloubce průniku částice. Porovnání profilu clusteru ze 4. skupiny a LET jádra ^8Be urychlené na energii 2720 MeV (340 MeV/n), vygenerovaný simulačním softwarem SRIM.

U poslední skupiny clusterů se energie zaznamenaná v jednom pixelu výrazně blíží k saturační hranici 900 keV. Lze tedy očekávat nejnižší shodu v hodnotách simulační a experimentálně naměřené LET oproti výše uvedeným měřením a výpočtům. V tomto případě se LET u simulace pohybuje od 824 do 853 keV/px, zatímco u experimentálně naměřeného profilu clusteru skupiny č. 5 se hodnota pohybuje v rozmezí 820 až 875 keV/px. Tato hodnota odpovídá jádrům ^{10}B urychleným na energii 3400 MeV (340 MeV/n)



Obr. 61. Graf závislosti LET na hloubce průniku částice. Porovnání profilu clusteru ze 5. skupiny a LET jádra ^{10}B urychlené na energii 3400 MeV (340 MeV/n), vygenerovaný simulačním softwarem SRIM

5.4 Zhodnocení naměřených výsledků

Na základě provedeného experimentu lze říci, že je možné detekovat a kvalifikovat nežádoucí sekundární záření, které vzniká ještě před výstupem z ozařovače. Při analýze bylo zpracováno přes 9 000 000 detekovaných událostí, které byly na základě vypočítané hodnoty LET clusterů rozříděny a zapsány do šesti skupin. Díky skutečnosti, že detektor Timepix je schopen zaznamenat každou jednotlivou částici a energii zanechanou v detektoru, je možné analýzou získaných dat určit typ částice a její energii. Tyto informace jsou důležité pro následné určení RBE terapeutického svazku. Nicméně pro stoprocentní určení typu a energie detekované částice by bylo vhodné vytvořit knihovnu clusterů, ve které by byl soubor dat z experimentálně naměřených hodnot záření o odlišné intenzitě.

Nevýhodou měření čistoty primárního svazku detektorem Timepix je potřeba nižší intenzity záření při měření v bezprostřední blízkosti detektoru u osy svazku. Pokud by byla použita vysoká intenzita primárního svazku, bylo by nutné k rozeznání jednotlivé události nastavit hodnotu Acq. time detektoru velice nízko, respektive na hodnotu, která je již za hranicí funkčnosti detektoru. Tento problém by bylo možné eliminovat použitím detektoru Timepix s paralelním čtením dat. Nicméně přetrvávalo by vysoké riziko radiačního poškození detektoru.

Na závěr tohoto experimentu tedy lze konstatovat, že sekundární částice, které jsem zaznamenal, vznikly ještě před výstupním okénkem ozařovače. Dle vyhodnocených dat se jedná o částice ${}^2\text{H}$, ${}^4\text{He}$, ${}^6\text{Li}$, ${}^8\text{Be}$ a ${}^{10}\text{B}$. Všechny tyto částice mají energii 340 MeV/n.

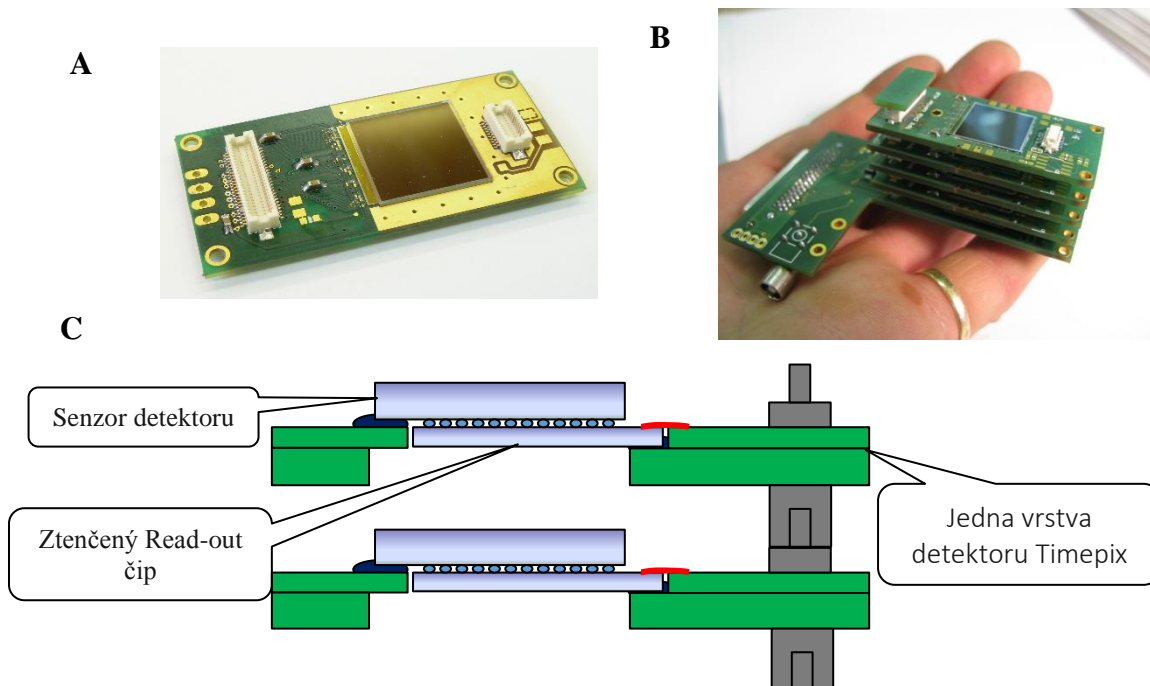
6 Zpětná projekce dráhy primárního svazku

Jak již bylo zmíněno v teoretické části této práce, k verifikaci neboli ověření správného zacílení terapeutického svazku do cílového objemu se nejčastěji používá zařízení PET. Následující experiment si klade za cíl sledovat dráhu letu terapeutického svazku, a především jeho interakce s okolním materiálem.

Základní myšlenkou tohoto experimentu je zpětná rekonstrukce míst interakcí primárních částic, které tvoří terapeutický svazek, s okolním materiálem. Při procesu interakce primárního terapeutického svazku s okolním materiálem vzniká sekundární záření, které je možné zaznamenat pomocí detektoru Timepix. Ze vzniklých detekovaných clusterů lze pak určit směr odkud toto záření přiletělo.

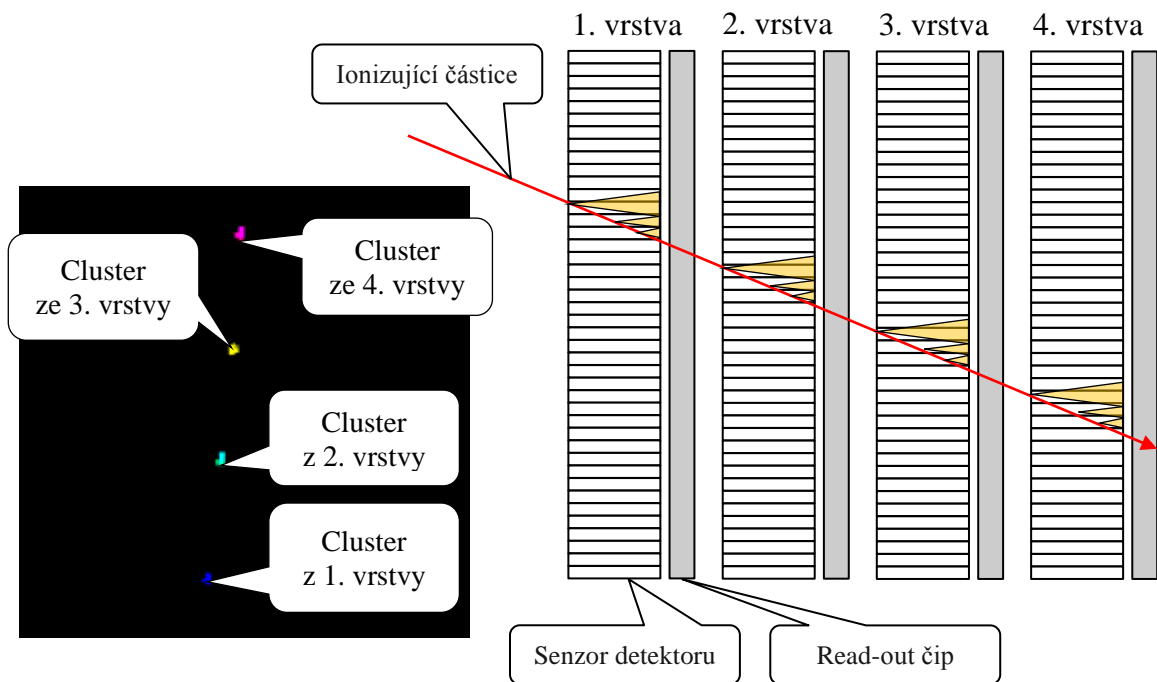
6.1 Nastavení detektoru Timepix

Za účelem určování směru letu detekované částice je výhodnější použít místo standardního planárního, tedy jednovrstvého detektoru, detektor vícevrstvý. Pro potřeby tohoto typu experimentu je možné použít až čtyřvrstvý detektor, který využívá tzv. ztenčené detektory Timepix. Vícevrstvý detektor Timepix má ztenčený read-out čip z původních 750 μm na 120 μm . Důvodem tohoto ztenčení je minimalizace interakce detekovaného záření při průletu jednotlivými vrstvami detektorové sestavy s read-out čipem. Nejmenší vzdálenost mezi jednotlivými vrstvami detektoru je 1,2 mm. Schéma zapojení vícevrstvého detektoru Timepix je znázorněno na Obr. 62.



Obr. 62. A – Jedna vrstva detektoru Timepix, B – Čtyřvrstvý detektor Timepix, C – Schéma zapojení jednotlivých vrstev detektoru Timepix.

Princip pro určení směru letu částic je založen na detekci jedné ionizující částice ve více vrstvách detektoru. V okamžiku, kdy je jedna částice zaznamenána ve více vrstvách detektoru, je možné těmito clustery proložit přímkou a tím určit vektor letu částice. K této skutečnosti je ale nutné určit, zda zaznamenané clustery odpovídají jedné a téže částici. Z tohoto důvodu je třeba detektor používat v časovém režimu neboli v Timepix módu. V okamžiku, kdy je každý cluster charakterizován časovou značkou, je možné určit, které clustery náleží jedné ionizující částici. Tento proces, kdy se využívá časová značka u detekované částice, je nazýván určováním koincidenčních a antikoincidenčních událostí. V tomto experimentu jsou detekovány právě koincidenční události (viz. Obr. 63).



Obr. 63. Ukázka detekce ionizující částice ve čtyřvrstvěm detektoru. Částice byla zaznamenána ve všech čtyřech vrstvách detektoru Timepix v jeden okamžik. Na levé straně obrázku je reálný snímek pořízený čtyřvrstvěm detektorem Timepix. Obrázek je výsledkem součtu záznamů z jednotlivých detektorových vrstev (jednotlivé vrstvy jsou barevně odlišeny).

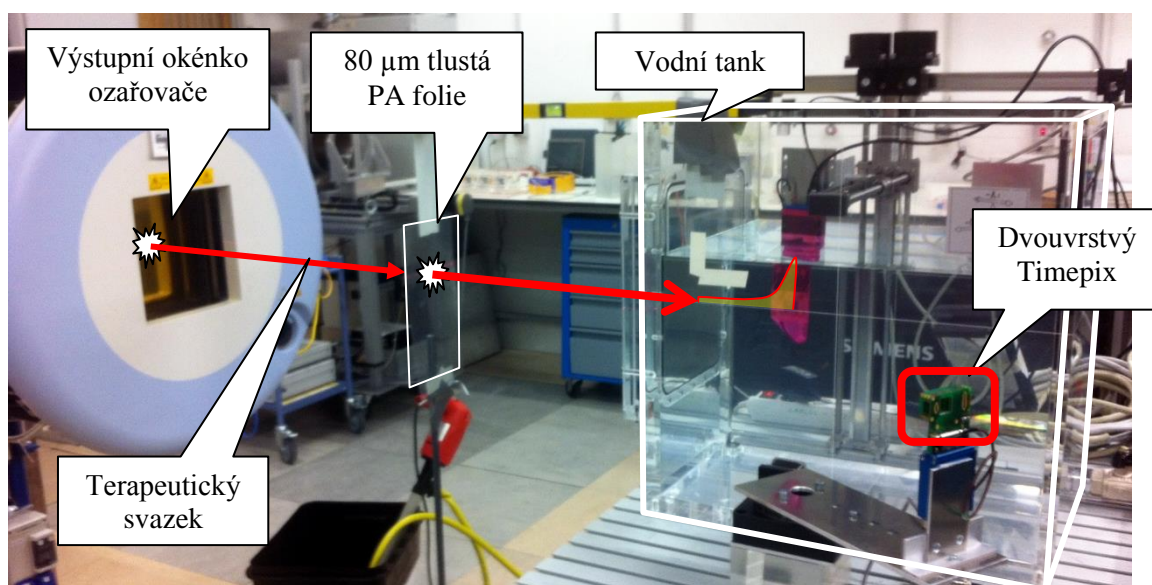
Pro potřeby experimentu k určení koincidenčních událostí byl použit dvouvrstvý křemíkový detektor Timepix, jelikož dvě vrstvy detektoru jsou plně dostačující. Obě vrstvy křemíkového detektoru měly tloušťku 300 μm . Acq. time byla nastavena na základě četnosti detekce sekundárního záření. Intenzita sekundárního záření nebyla vzhledem ke geometrické závislosti uspořádání experimentální sestavy příliš vysoká, proto byla hodnota Acq. time nakonec nastavena na 0,1 s.

6.2 Parametry terapeutického svazku

K experimentu byl použit uhlíkový terapeutický svazek o energii 250 MeV/n (celková energie primární částice 3 000 GeV). Tato energie odpovídá doletu částice ve vodě do hloubky 128 mm. FWHM svazku bylo nastaveno na hodnotu 10,1 mm a svazek měl intenzitu $5 \cdot 10^6$ částic/s.

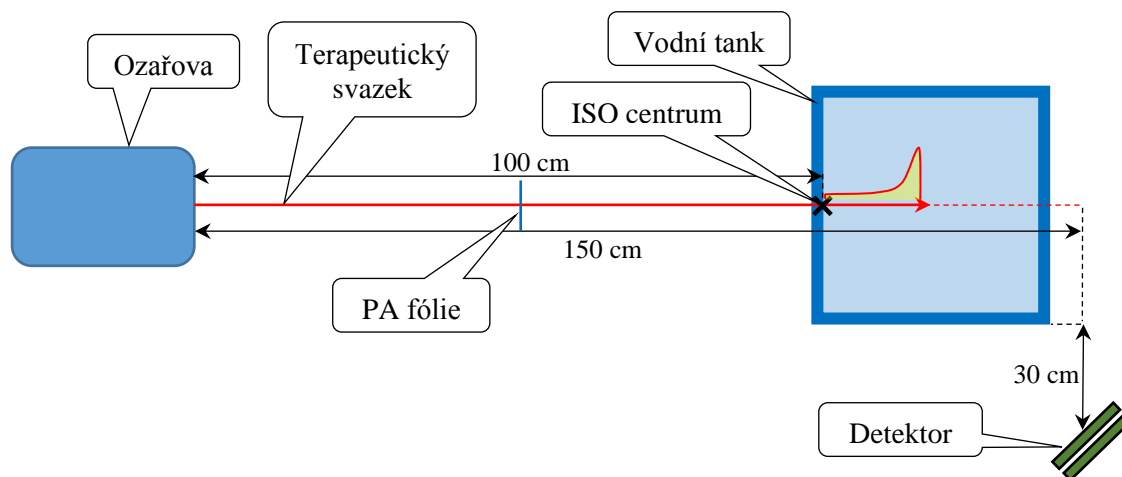
6.3 Experimentální uspořádání sestavy

Experimentální uspořádání sestavy je znázorněno na Obr. 64. Terapeutický svazek po výstupu z výstupního okénka ozařovače proletěl vzduchem směrem k vodnímu tanku, kam byl zacílen. Mezi výstupním okénkem ozařovače a vodním tankem byla umístěna tenká PA fólie. Velikost vodního tanku byla $40 \times 40 \times 40 \text{ cm}^3$. Isocentrum svazku bylo zacíleno na hranici vodního tanku. Předpokladem tedy byl výskyt Braggova vrcholu svazku v hloubce 128 mm od stěny nádoby. Síla PA fólie byla stanovena tak, aby nedošlo na základě průchodu svazku touto fólií k posunutí Braggova maxima. Její tloušťka byla $80 \mu\text{m}$.



Obr. 64. Reálné uspořádání měřicí sestavy pro rekonstrukci letu primárního svazku.

Dvouvrstvý detektor Timepix byl umístěn vedle vodního tanku (Schéma sestavy je znázorněno na Obr. 65). Střed detektoru byl umístěn do stejné výšky, jako je osa terapeutického svazku. Vzdálenost detektoru od stěny vodního tanku byla 30 cm a od osy svazku celkem 50 cm. Vzdálenost výstupního okénka ozařovače od projekce detektoru na osu svazku je 150 cm. Vzdálenost mezi jednotlivými vrstvami detektoru byla 3 mm. Detektor byl namířen na průnik osy svazku s PA fólií.

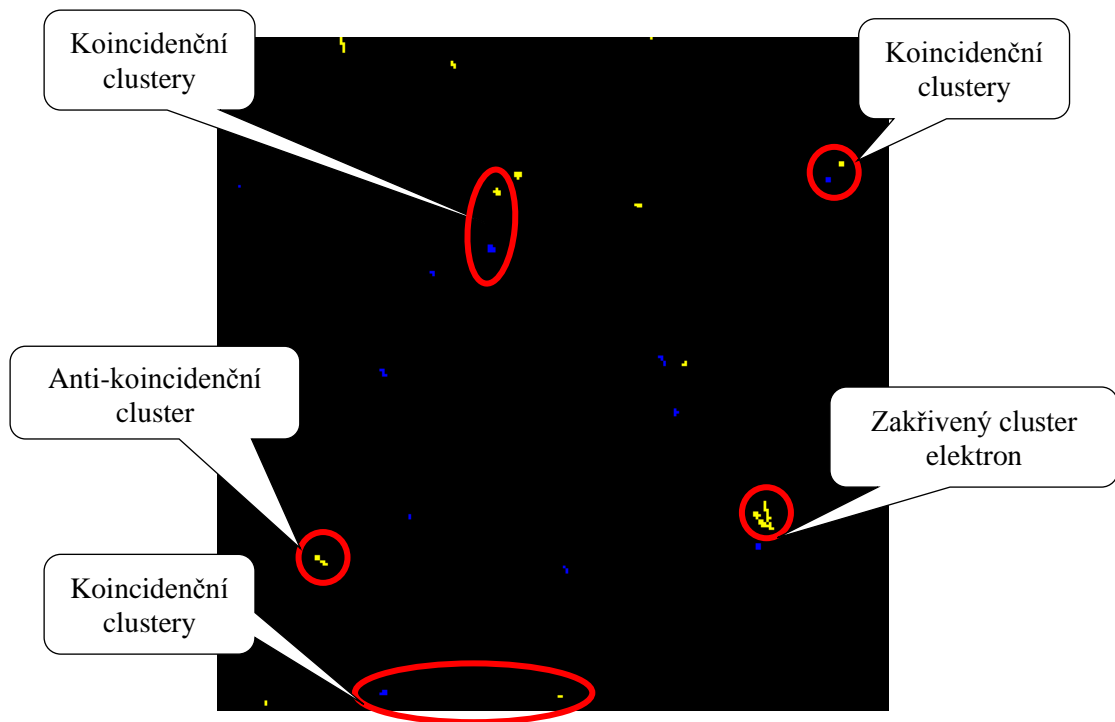


Obr. 65. Schéma uspořádání sestavy, pohled shora.

6.4 Analýza naměřených dat a rekonstrukce primárního svazku

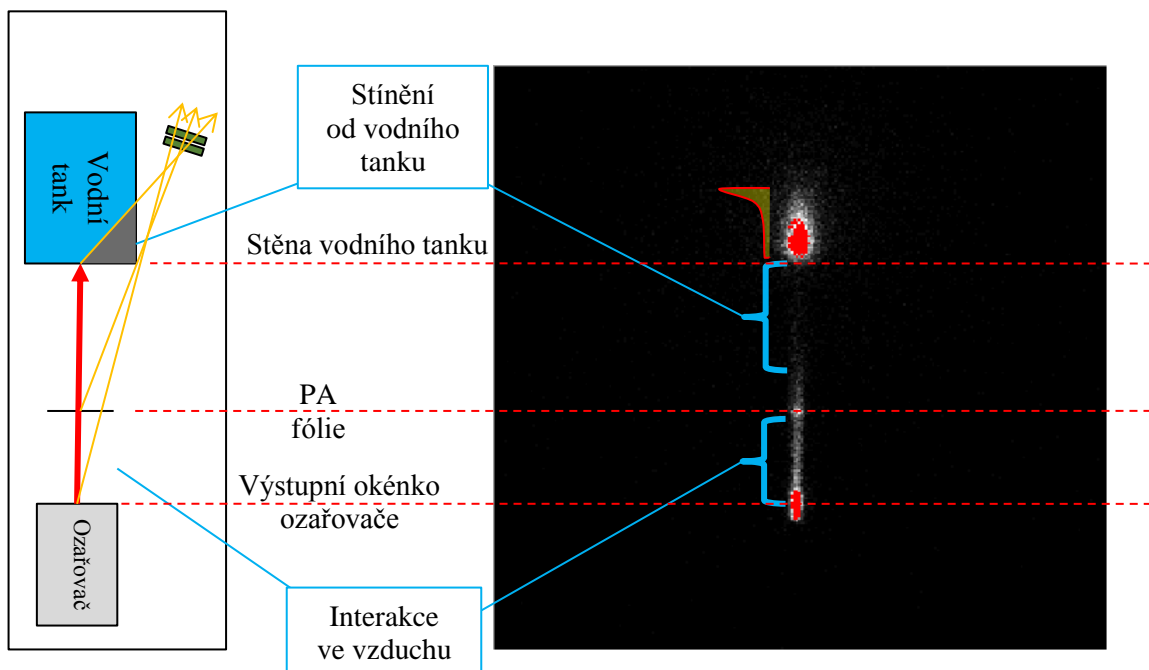
Při experimentu bylo zaznamenáno 13 000 snímků s celkovým počtem 85 000 zaznamenaných clusterů. Při následné analýze byli vyřazeny všechny nepravidelné clustery, které jsou charakteristické pro elektrony nižších energií. Tyto elektrony jsou ze souboru clusterů vyřazeny, jelikož jejich dráha není přímá. Z tohoto důvodu není možné určit jejich směr letu.

Na základě časové značky jsou stanoveny koincidenční události. Po celkové separaci koincidenčních událostí se zmenšil soubor clusterů z počtu 85 000 na počet cca 13 000.



Obr. 66. Ukázka analyzovaných clusterů.

V okamžiku, kdy jsou vyseparovány všechny koincidenční události je třeba vygenerovat vektor určující směr letu detekované částice. Jelikož většina detekovaných clusterů tvoří více pixelové clustery, je nutné určit jeho těžiště. V okamžiku, kdy je známo těžiště obou clusterů, jsou získány i x a y souřadnice dvou bodů. Souřadnici z následně získám ze znalosti geometrie detektorové sestavy, kdy je uvažována tloušťka detektorů a vzdálenost mezi nimi. V okamžiku, kdy znám dva body $A_1(x_1, y_1, z_1)$ a $A_2(x_2, y_2, z_2)$, jsem schopen určit vektor směru letu částice $\mathbf{v}(x_2-x_1, y_2-y_1, z_2-z_1)$. U následné zpětné rekonstrukce stačí určit rovinu, do které se vypočtené vektory mají promítnout a vypočítat průsečíky dráhy letu detekovaných částic s touto rovinou. Jelikož je cílem rekonstrukce interakcí primárního svazku s okolním materiálem, je ideální zvolit tuto rovinu tak, aby přes ní procházela osa svazku.

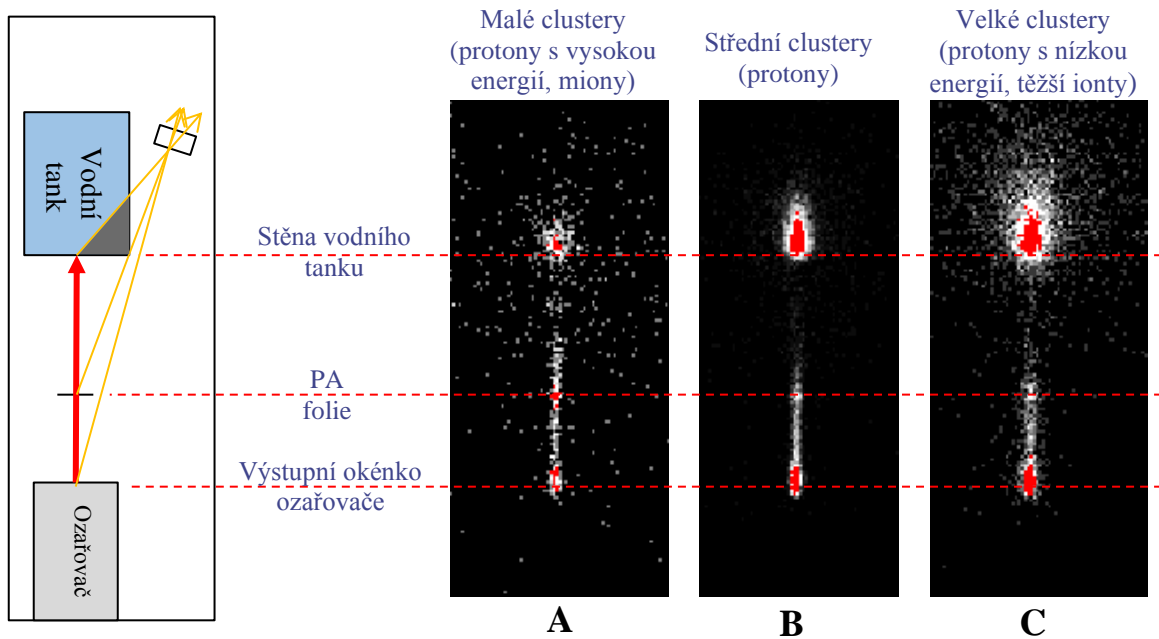


Obr. 67. Výsledná zpětná rekonstrukce interakcí primárního svazku s okolním materiálem.

Na výsledné zpětné projekci primárního svazku jsou identifikovatelné dané oblasti (viz. Obr. 67). Pohybuji-li se ve směru dráhy primárního svazku částic, je patrné místo s velkým množstvím interakcí, které odpovídá interakcím na výstupním okénku ozařovače. Dalším významnějším objektem je PA fólie. Intenzita sekundárního záření vycházejícího z tohoto místa není i díky tloušťce PA fólie příliš velká, nicméně se dá velice dobře rozlišit od interakcí probíhajících ve vzduchu mezi výstupem z ozařovače, a právě PA fólií. Za PA fólií se objevují opět interakce primárního svazku se vzduchem, které s rostoucí vzdáleností od výstupu z ozařovače slábnou až téměř vymizí. Důvodem je stínění, které vytváří vodní tank. Značné uskupení interakcí je poté patrné v oblasti, kdy primární svazek vletne do vodního tanku. Tyto interakce jsou prakticky pozorovatelné v celé délce letu svazku vodním tankem, a to až do zastavení částic primárního svazku.

Jelikož byl detektor používán v Timepix módu, není možné provést další separaci detekovaných clusterů podle energie, což by umožnilo kvalitativně určit sekundární záření. Nicméně je možné provést třídění detekovaných clusterů podle jejich tvaru. Na základě tvarové informace je možné clustery rozdělit do několika skupin, které odpovídají určitým typům částic. Jelikož jsou téměř všechny detekované clustery kulaté, je jediným kritériem pro třídění clusterů jejich velikost. Malé clustery o velikosti do 4 pixelů by měly odpovídat protonům o vysoké energii a mionům. Středně velké clustery v rozmezí 5 až 7 pixelů, pak odpovídají protonům a velké clustery nad 7 pixelů, odpovídají protonům s nízkou energií a

těžkým fragmentům částic. Výsledná zpětná projekce takto separovaných clusterů je znázorněna na Obr. 68.



Obr. 68. Výsledná zpětná rekonstrukce realizovaná prostřednictvím malých (A), středních (B) a velkých clusterů (C).

Na dílčích obrázcích Obr. 68 je patrné, že výsledná zpětná projekce clusterů o různých velikostech je rozdílná. Na Obr. 68-A je znázorněna detekce energičtějších částic, které jsou schopny mnohem lépe držet přímý směr a mají větší pronikavost. Nicméně je zde patrné velice výrazné pozadí, které je způsobeno druhotnými interakcemi sekundárního záření. Takto malé clustery zanechávají kromě protonů s vysokou energií také lehčí částice, jako jsou například elektrony, fotony atd. Tyto částice mohli být detekovány po mnohonásobném rozptylu nebo při interakci sekundárního záření se vzduchem. Vzhledem k tomu, že detektor pracuje v režimu Timepix a ne v TOT módu, není dostupná informace o jejich energii, kterou v detektoru zanechaly. Právě znalost této energie by mohla zajistit potřebný filtr pro jejich odstranění.

Na Obr. 68-B je pozadí značně potlačeno. Důvodem je, že částice, které tvořily pozadí na předchozím obrázku nejsou schopny zanechat větší clustery a jejich eliminace tak proběhla na základě velikosti clusterů.

Poslední zpětná projekce na Obr. 68-C je tvořena z velkých clusterů, které zanechávají těžké nebo málo energické částice. Výsledný obraz je značně rozostřený a stejně jako u zpětné projekce na Obr. 68-A je patrná detekce částic, které nevznikly přímo z interakce

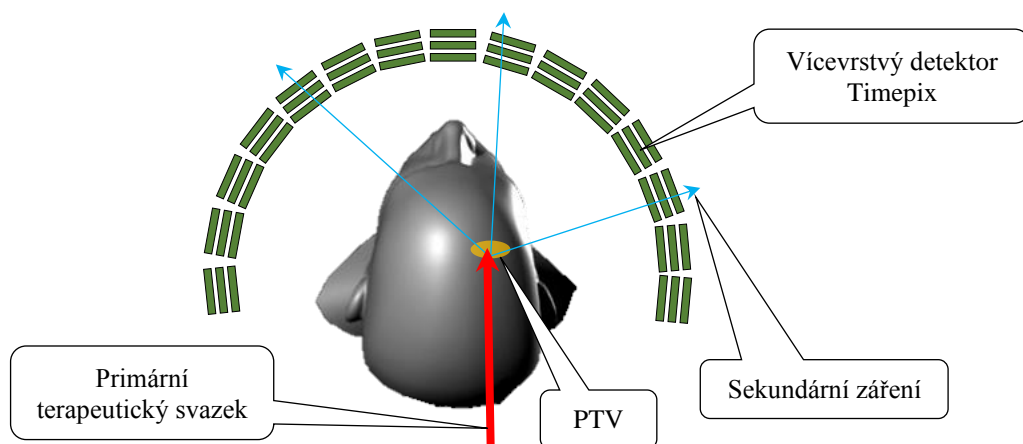
primárního svazku, z interakce sekundárního záření se vzduchem nebo u nich došlo k vícenásobnému odrazu.

6.5 Zhodnocení naměřených výsledků

Experiment prokázal další využití detekce sekundárního záření vznikajícího v průběhu hadronové terapie pomocí detektoru Timepix. Vícevrstvý detektor Timepix, respektive v tomto případě dvouvrstvý detektor Timepix, umožňuje rekonstruovat místa interakcí primárního svazku v průběhu jeho letu. Při experimentálním měření docházelo dokonce k detekci dvou párů koincidenčních událostí zaznamenaných v jednom čase. To znamená, že došlo k detekci dvou částic vzniklých nejspíše při jediné interakci primární částice s okolní látkou. V takovém případě není nutné určovat průsečík vypočteného vektoru letu sekundární částice s rovinou umístěnou v ose svazku, ale lze rovnou vypočítat průsečík drah těchto dvou částic a určit tak přesně místo jejich interakce (vertex). Z důvodu malé plochy detektoru se jednalo pouze o počet událostí v řádu desítek. Tato skutečnost neumožňuje určit přesně 3D rekonstrukci dráhy letu primárního svazku. Nicméně naměřená data umožnila dostatečně kvalitní 2D rekonstrukci na základě průmětu vypočítaných vektorů sekundárních detekovaných částic s rovinou v ose svazku.

Detekční systém obsahoval senzorkovou plochu o velikosti $1,4 \times 1,4 \text{ cm}^2$. Takto koncipovaný 3D detektor je snadno použitelný a lehce přenositelný, nicméně je pro získání dostatečně kvalitní statistické informace potřeba takový časový úsek, který přesahuje běžnou ozařovací dobu pacienta.

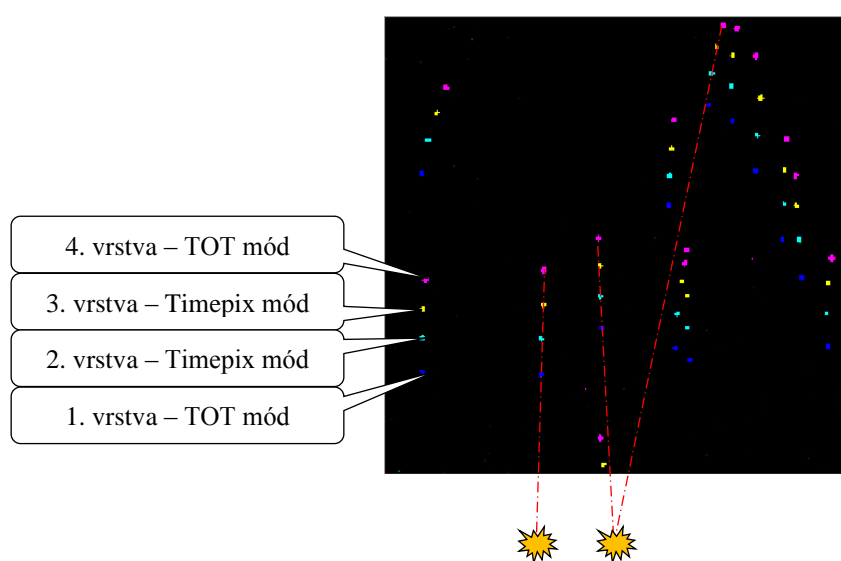
Ke zvýšení detekční účinnosti detektoru by musela být zvětšena detekční plocha. Nejjednodušším řešením, jak docílit kvalitní detekční účinnosti je zvýšit počet vícevrstvých detektorů, které by byly ideálně rozmístěny okolo studovaného objektu (pacienta) tak, jako je znázorněno na Obr. 69. Detektory Timepix umožňují synchronizovat řízení pomocí externího generátoru impulsu (externí trigger). V takovém případě by mohlo dojít k vyšší detekci jednotlivých koincidenčních událostí a zároveň k detekci více koincidencí zaznamenaných v jednom časovém okamžiku. Tento experiment nemohl být proveden, protože v době realizace projektu nebyl k dispozici dostatečný počet vícevrstevných detektorů Timepix.



Obr. 69. Princip monitorování zacílení terapeutického svazku.

Pokud by bylo možné u každé detekované částice zaznamenat jak časový údaj detekce, tak i energetickou informaci, bylo by možné určit částice, které do zpětné rekonstrukce zanášejí chybu. Díky energetické informaci by bylo také možné analyzovat složení detekovaného sekundárního záření.

Tohoto stavu je možné docílit použitím více vícevrstvných detektorů. Pokud by byl pro tento experiment použit čtyřvrstvý detektor, u kterého by byly dvě vrstvy provozovány v Timepix módu a dvě vrstvy v módu TOT, bylo by k dispozici dostatečné množství informací o směru letu sekundární detekované částice a zároveň o energii, kterou tato částice v detektoru zanechala. Tato sestava detektoru však zvětšuje nároky na dostatečnou četnost zaznamenaných událostí, neboť je nutné detekovat částice, které prolétnou všemi vrstvami detektoru.



Obr. 70. Ukázka uspořádání čtyřvrstvého detektoru Timepix pro měření koincidence.

7 Závěr

V rámci této disertační práce jsem se zabýval měřením sekundárního záření vznikajícího při hadronové terapii, a to pomocí hybridního pixelového detektoru Timepix. Použil jsem několik různých experimentálních přístupů za účelem detekce typu a původu vzniku sekundárního záření. Veškeré popsané experimenty jsem vyhodnocoval pomocí softwaru Pixelman se zásuvným (plugin) modulem Track processing.

V prvotním experimentu jsem ověřil, zda je možné pomocí detektoru Timepix rozlišit jednotlivé těžké nabitě částice na základě LET. Experiment ukázal, že pomocí detektoru Timepix je možné odlišit od sebe stejný typ částic s rozdílnou energií. Vypočítané LET detekovaných částic navíc odpovídá očekávanému LET, které bylo určeno pomocí simulace.

Dále jsem testoval schopnost detekčního systému určit složení neznámého radiačního pole, které vniká při interakci primárního terapeutického svazku s tkáňově ekvivalentním materiálem (PMMA) o malém rozměru. Naměřená data vykazovala shodu s Monte Carlo simulací, a to zejména v oblasti těžkých nabitých částic, tak i v oblasti lehkých nabitých částic (piony, miony nebo elektrony).

Experiment, jehož cílem bylo měření čistoty svazku, ukázal očekávané dominantní zastoupení primárních částic. Nicméně bylo prokázáno i zastoupení nežádoucích sekundárních částic s vhodným poměrem hmotnosti a náboje, které mohou ovlivňovat výsledek ozařování. Ověřil jsem, že detektor Timepix je kvalitním a mobilním zařízením pro určení složení terapeutického svazku. Detektor Timepix díky tomu může být vhodným nástrojem pro část QA (Quality Assurance) terapeutického svazku, v podobě určení jeho přesného částicového složení.

Další z experimentů ukázal, že detektor Timepix je schopen díky koincidenčnímu měření sekundárního záření, které generuje primární svazek při interakci s okolním materiálem, velice přesně rekonstruovat dráhu terapeutického svazku. Vícevrstvý detektor Timepix dokáže určit směr letu sekundárních částic, díky čemuž je možné zjistit pravděpodobné místo vzniku částice. Experiment popsaný v kapitole 6 ukazuje měření s jedním dvouvrstvým detektorem, které pro určení místa vzniku sekundární částice používá zpětnou projekci vektoru letu detekované sekundární částice s rovinou procházející osou svazku. Měření ale také ukázalo, že je možné detekovat dvě různé částice v jednom okamžiku, což znamená, že s největší pravděpodobností vznikly fragmentací primárního iontu v jednom místě. K určení místa interakce tak stačí určit průsečík těchto dvou vypočítaných vektorů směru letu detekovaných sekundárních částic. Pokud by bylo použito

více vícevrstevných detektorů okolo zkoumaného objemu (viz. Obr. 69) došlo by k zvýšení počtu více částicových detekovaných koincidenčních událostí, což by umožnilo přesnější rekonstrukci dráhy letu primárního svazku. Využití čtyřvrstevného detektoru by navíc umožnilo lepší třídění detekovaných částic podle jejich typu. V takovém případě by dvě vrstvy detektoru fungovaly v režimu měření času a sloužily by pro určení koincidence a zbývající dvě vrstvy by následně fungovaly v režimu měření energie a sloužily by k záznamu energetické informace a tím i určení typu detekované částice (viz. Obr. 70).

Experimenty také ukázaly velice dobrou shodu při určení typu detekované částice se simulací. Nicméně pro určování částic, které zanechávají v detektoru hodně vysokou energii (nad 800 keV/px), je výhodné k ověření výsledků použít tzv. knihovny clusterů. Tato knihovna by obsahovala sérii clusterů zaznamenaných na různých kalibračních zdrojích. Jako tyto kalibrační zdroje se nabízejí velké synchrotronové experimentální urychlovače, které mají mnohem větší škálu typů primárních iontů, než mají terapeutické ozařovače, nicméně realizované experimenty ukázaly, že i pomocí zařízení hadronové terapie v Heidelbergu lze získat vhodnou paletu urychlených těžkých nabitých částic.

U dílčích experimentů byl na závěr naznačen možný teoretický postup, jak v jednotlivých oblastech docílit ještě kvalitnějších výsledků. Tyto postupy nebyly v rámci projektu uskutečněny především z důvodu jejich přesahu této disertační práce, kvůli omezenému počtu detektorů Timepix a z důvodu vysoké vytíženosti zařízení hadronového centra v Heidelbergu.

Reference

- [1] SCHARDT, Dieter, Thilo ELSÄSSER a Daniela SCHULZ-ERTNER. Heavy-ion tumor therapy: Physical and radiobiological benefits. *Reviews of Modern Physics* [online]. 2010, **82**(1), 383-425 [cit. 2019-07-02]. DOI: 10.1103/RevModPhys.82.383. ISSN 0034-6861.
- [2] LÜHR, Armin, Cläre VON NEUBECK, Mechthild KRAUSE a Esther G.C. TROOST. Relative biological effectiveness in proton beam therapy – Current knowledge and future challenges. *Clinical and Translational Radiation Oncology*. 2018, **9**, 35-41. DOI: 10.1016/j.ctro.2018.01.006. ISSN 24056308.
- [3] Ullmann V.: "AstroNuklFyzika" - jaderná fyzika, astrofyzika, kosmologie, filosofie [online]. [cit. 2019-07-02]. Dostupné z: <http://astronuklfyzika.cz/Fyzika-NuklMed.htm>
- [4] DIETZE, G., D.T. BARTLETT, D.A. COOL, et al. *ICRP Publication 123: Assessment of Radiation Exposure of Astronauts in Space*. ICRP 42(4). 2013. ISBN 978-0-7020-5578-2.
- [5] VALENTIN, J., ed. *Annals of the ICRP PUBLICATION 103: The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*. Elsevier, 2007. ISBN 978-0-7020-3048-2. ISSN 0146-6453.
- [6] STAUB, H., H. A. BETHE a J ASHKIN, SEGRÈ, E., ed. *Experimental nuclear physics*. New York: John Wiley, 1953.
- [7] James Ziegler - *SRIM & TRIM* [online]. [cit. 2019-07-03]. Dostupné z: <http://www.srim.org/>
- [8] SMIRNOV, V. a S. VOROZHTSOV. Modern compact accelerators of cyclotron type for medical applications. *Physics of Particles and Nuclei*. 2016, **47**(5), 863-883. DOI: 10.1134/S1063779616050051. ISSN 1063-7796.
- [9] FLANZ, J. B., F. GERARDI a E. L. HUBBARD. *Design considerations for a proton therapy beamline with an energy degrader*. 1997, 1257-1260. DOI: 10.1063/1.52693.
- [10] JIANG, Feng, Yun-Tao SONG, Jin-Xing ZHENG, Xian-Hu ZENG, Peng-Yu WANG, Jun-Sheng ZHANG a Wu-Quan ZHANG. Energy loss of degrader in SC200 proton therapy facility. *Nuclear Science and Techniques*. 2019, **30**(1). DOI: 10.1007/s41365-018-0526-6. ISSN 1001-8042.
- [11] *IBA Worldwide* [online]. [cit. 2018-11-12]. Dostupné z: <https://iba-worldwide.com/>
- [12] MAH, Dennis, Michael MOYERS, Ken KANG-HSIN WANG, Eric DIFFENDERFER, John CUARON a Mark PANKUCH. Physics Essentials of Particle Therapy. *Target Volume Delineation and Treatment Planning for Particle Therapy*. Cham: Springer International Publishing, 2018, 2018-09-15, , 1-16. Practical Guides in Radiation Oncology. DOI: 10.1007/978-3-319-42478-1_1. ISBN 978-3-319-42477-4.
- [13] ENGELSMAN, M., H.-M. LU, D. HERRUP, M. BUSSIERE a H. M. KOOY. Commissioning a passive-scattering proton therapy nozzle for accurate SOBP delivery. *Medical Physics*. 2009, **36**(6Part1), 2172-2180. DOI: 10.1118/1.3121489. ISSN 00942405.
- [14] KOHNO, Ryosuke, Kenji HOTTA, Takeshi DOHMAE, et al. Development of Continuous Line Scanning System Prototype for Proton Beam Therapy. *International Journal of Particle Therapy*. 2017, **3**(4), 429-438. DOI: 10.14338/IJPT-16-00017.1. ISSN 2331-5180.
- [15] WEINRICH, U. Gantry design for proton and carbon hadrontherapy Facilities. *Proceedings of EPAC 2006*. Edinburgh, **2006**, 964 - 968.

- [16] WEBER, Uli a Gerhard KRAFT. Design and construction of a ripple filter for a smoothed depth dose distribution in conformal particle therapy. *Physics in Medicine and Biology*. 1999, **44**(11), 2765-2775. DOI: 10.1088/0031-9155/44/11/306. ISSN 0031-9155.
- [17] PARODI, Katia, Harald PAGANETTI, Ethan CASCIO, Jacob B. FLANZ, Ali A. BONAB, Nathaniel M. ALPERT, Kevin LOHMANN a Thomas BORTFELD. PET/CT imaging for treatment verification after proton therapy: A study with plastic phantoms and metallic implants. *Medical Physics*. 2007, **34**(2), 419-435. DOI: 10.1118/1.2401042. ISSN 00942405.
- [18] GANAI, Rajesh, Shaifali MEHTA, Mehulkumar SHIROYA, Mitali MONDAL, Zubayer AHAMMED a Subhasis CHATTOPADHYAY. A Proof- of-Principle for Time of Flight-Positron Emission Tomography Imaging: revue littéraire mensuelle. *XXII DAE High Energy Physics Symposium*. Cham: Springer International Publishing, 2018, 2018-05-24, **3**(10), 125-128. Springer Proceedings in Physics. DOI: 10.1007/978-3-319-73171-1_27. ISBN 978-3-319-73170-4. ISSN 1838-7640.
- [19] ZHU, Xuping a Georges El FAKHRI. Proton Therapy Verification with PET Imaging. *Theranostics*. 2013, **3**(10), 731-740. DOI: 10.7150/thno.5162. ISSN 1838-7640.
- [20] WEBER, Uli a Gerhard KRAFT. Comparison of Carbon Ions Versus Protons. *The Cancer Journal*. 2009, **15**(4), 325-332. DOI: 10.1097/PPO.0b013e3181b01935. ISSN 1528-9117.
- [21] SUIT, Herman, Thomas DELANEY, Saveli GOLDBERG, et al. Proton vs carbon ion beams in the definitive radiation treatment of cancer patients. *Radiotherapy and Oncology*. 2010, **95**(1), 3-22. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.01.015. ISSN 01678140.
- [22] *Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum (HIT)* [online]. [cit. 2019-07-29]. Dostupné z: <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/en/interdisziplinaere-zentren/heidelberger-ionenstrahl-therapiezentrum-hit/>
- [23] COMBS, Stephanie E., Oliver JÄKEL, Thomas HABERER a Jürgen DEBUS. Particle therapy at the Heidelberg Ion Therapy Center (HIT) – Integrated research-driven university-hospital-based radiation oncology service in Heidelberg, Germany. *Radiotherapy and Oncology*. 2010, **95**(1), 41-44. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.02.016. ISSN 01678140.
- [24] CHERRY, Simon R., James A. SORENSON a Michael E. PHELPS. Counting Systems. *Physics in Nuclear Medicine*. Elsevier, 2012, 2012, , 173-194. DOI: 10.1016/B978-1-4160-5198-5.00012-5. ISBN 9781416051985.
- [25] LLOPART, X., R. BALLABRIGA, M. CAMPBELL, L. TLUSTOS a W. WONG. Timepix, a 65k programmable pixel readout chip for arrival time, energy and/or photon counting measurements. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*. 2007, **581**(1-2), 485-494. DOI: 10.1016/j.nima.2007.08.079. ISSN 01689002.
- [26] PLATKEVIC, M. *Signal procesor controlled USB2.0 interface for Medipix2 detector*. Praha, 2007. Diplomová práce. ČVUT v Praze.
- [27] KROUPA, M., J. JAKUBEK a F. KREJCI. Charge collection characterization with semiconductor pixel detector timepix. *2008 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*. IEEE, 2008, 2008, , 259-262. DOI: 10.1109/NSSMIC.2008.4775163. ISBN 978-1-4244-2714-7.
- [28] PLATKEVIČ, M. *Signal Processing and data read-out from position sensitive pixel detectors*. 2014. Disertační práce. ČVUT v Praze.

- [29] JAKUBEK, Jan. Precise energy calibration of pixel detector working in time-over-threshold mode. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*. 2011, **633**, S262-S266. DOI: 10.1016/j.nima.2010.06.183. ISSN 01689002.
- [30] JAKUBEK, J., A. CEJNAROVA, S. POSPÍŠIL a J. UHER. Polohově citlivá spektrometrie s pixelovými detektory Timepix. *Čs. čas. fyz.* 2008, **2008**(58).
- [31] TURECEK, D, T HOLY, J JAKUBEK, S POSPISIL a Z VYKYDAL. Pixelman: a multi-platform data acquisition and processing software package for Medipix2, Timepix and Medipix3 detectors. *Journal of Instrumentation*. 2011, **6**(01), C01046-C01046. DOI: 10.1088/1748-0221/6/01/C01046. ISSN 1748-0221.
- [32] SOUKUP, P, J JAKUBEK, I JANDEJSEK a J ZEMLICKA. X-ray color imaging with 3D sensitive voxel detector. *Journal of Instrumentation*. 2011, **6**(12), C12014-C12014. DOI: 10.1088/1748-0221/6/12/C12014. ISSN 1748-0221.
- [33] ADVACAM - *Imaging the unseen* [online]. [cit. 2019-07-31]. Dostupné z: <http://advacam.com/>
- [34] JAKUBEK, J. Semiconductor Pixel detectors and their applications in life sciences. *Journal of Instrumentation*. 2009, **4**(03), P03013-P03013. DOI: 10.1088/1748-0221/4/03/P03013. ISSN 1748-0221.
- [35] JAKUBEK, J., J. DAMMER, T. HOLY, M. JAKUBEK, S. POSPISIL, V. TICHY, J. UHER a D. VAVRIK. Spectrometric properties of TimePix pixel detector for X-ray color and phase sensitive radiography. *2007 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*. IEEE, 2007, 2007, , 2323-2326. DOI: 10.1109/NSSMIC.2007.4436610. ISBN 978-1-4244-0922-8.
- [36] BOUCHAMI, J., A. GUTIERREZ, A. HOUDAYER, et al. Study of the charge sharing in silicon pixel detector with heavy ionizing particles interacting with a Medipix2 and a Timepix devices. *2008 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*. IEEE, 2008, 2008, , 1358-1360. DOI: 10.1109/NSSMIC.2008.4774668. ISBN 978-1-4244-2714-7.
- [37] JAKUBEK, J., J. DAMMER, T. HOLY, M. PLATKEVIC, J. UHER a Z. VYKYDAL. Digitální transmisní radiografie s pixelovými detektory Medipix. *Čs. čas. fyz.* 2008, **2008**(58).
- [38] TURECEK, D, L PINSKY, J JAKUBEK, Z VYKYDAL, N STOFFLE a S POSPISIL. Small Dosimeter based on Timepix device for International Space Station. *Journal of Instrumentation*. 2011, **6**(12), C12037-C12037. DOI: 10.1088/1748-0221/6/12/C12037. ISSN 1748-0221.
- [39] HOLY, T., E. HEIJNE, J. JAKUBEK, S. POSPISIL, J. UHER a Z. VYKYDAL. Pattern recognition of tracks induced by individual quanta of ionizing radiation in Medipix2 silicon detector. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*. 2008, **591**(1), 287-290. DOI: 10.1016/j.nima.2008.03.074. ISSN 01689002.
- [40] JAKUBEK, J, C GRANJA, B HARTMANN, O JAEKEL, M MARTISIKOVA, L OPALKA a S POSPISIL. Selective detection of secondary particles and neutrons produced in ion beam therapy with 3D sensitive voxel detector. *Journal of Instrumentation*. 2011, **6**(12), C12010-C12010. DOI: 10.1088/1748-0221/6/12/C12010. ISSN 1748-0221.
- [41] PELOWITZ, D. B., et al., MCNPX 2.7.E Extensions, LA-UR-11-01502, LANL, 2011