

prof. dr hab. Konrad Czerski
Instytut Fizyki
Uniwersytet Szczeciński
ul. Wielkopolska 15
70-451 Szczecin

konrad.czerski@usz.edu.pl

Szczecin, 23.10.2023

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Marcina Jana Pietrzaka

zatytułowanej:

*„Nanodosimetric characteristic of carbon ion beam –
experiments and Monte Carlo Simulations”*

Promotor: dr hab. Zygmunt Szepliński

Promotor pomocniczy: dr Beata Brzozowska

Przedmiotem przedstawionej pracy doktorskiej są zagadnienia związane z rozwojem nanodosymetrycznych metod pomiarowych obszarów zjonizowanych przez wiązkę dodatnich jonów. Metody te mają zastosowanie szczególnie w badaniach oddziaływania promieniowania jonizującego z materią ożywioną i wykorzystuje się je w radioterapii zmian nowotworowych. Nowoczesne metody radioterapeutyczne opierają się coraz częściej na wykorzystaniu wysokoenergetycznych wiązek protonów bądź jonów węgla, których główną zaletą jest duża gęstość jonizacji ośrodka i wynikająca stąd wysoka skuteczność biologiczna. Z drugiej strony małe rozmiary śladów jonowych w porównaniu z rozmiarami komórek powodują, że obserwuje się znaczne lokalne fluktuacje absorbowanych dawek promieniowania i tworzenia się klastrow jonizacyjnych. Efekty te można badać nanodosymetrycznie wykorzystując skolimowane wiązki jonów do objętości rzędu milimetrów, uderzających w próbkę gazową o małej gęstości. Po przeskalowaniu gęstości próbki do wartości odpowiadającej targetowi biologicznemu można w ten sposób śledzić procesy jonizacyjne odbywające się na poziomie pojedynczych komórek.

Praca doktorska mgr M.J. Pietrzaka została wykonana we współpracy między Wydziałem Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego, Narodowym Centrum Badań Jądrowych i

Środowiskowym Laboratorium Ciężkich Jonów (ŚLCJ). Promotorem pracy jest dr hab. Zygmunt Szepliński, natomiast promotorem pomocniczym jest dr Beata Brzozowska. W recenzowanej pracy wykorzystano i zmodyfikowano nanodozometr „Jet Counter”, jeden z trzech takich instrumentów znajdujących się w Europie. Urządzenie to zostało zainstalowane na linii badawczej cyklotronu w ŚLCJ Uniwersytetu Warszawskiego i wykorzystano do pomiaru klastrow jonizacyjnych wytwarzanych przez jony węgla w szerokim zakresie energii. Dane eksperymentalne pozwoliły zarówno na kalibrację nanodozometru i rozwinięcie nowych technik pomiarowych jak i na badanie struktury śladów jonowych przy pomocy gazu testowego (N_2). Integralną częścią dysertacji są symulacje numeryczne Monte Carlo przeprowadzone przy użyciu programu komputerowego Geant 4. Umożliwiły one weryfikację danych eksperymentalnych i porównanie z analitycznymi modelami statystycznymi. W ramach pracy zaproponowano także interpretację mierzonych rozkładów klastrow jonowych w powiązaniu z uszkodzeniami radiacyjnymi materiałów biologicznych jako modelu uszkodzeń podwójnej helisy DNA.

Praca jest napisana niezwykle starannie, jasnym i precyzyjnym językiem, a prezentacja otrzymanych wyników i ich dyskusja jest bardzo szczegółowa. Liczy ona ogółem 158 stron i obejmuje 9 rozdziałów oraz dodatek zawierający numeryczne dane otrzymane eksperymentalnie i w wyniku przeprowadzonych obliczeń symulacyjnych.

W pierwszych dwóch rozdziałach autor przedstawił motywację wykonanej pracy oraz podstawy teoretyczne zarówno mechanizmów jonizacji ośrodka przez cząstki naładowane jak i metody Monte Carlo symulowania ich przy użyciu programu Geant 4. Ponadto kolejne podrozdziały są poświęcone ogólnemu opisowi metod nanodozymetrii i jej biologicznemu znaczeniu oraz przedstawiono statystyczne modele, skupiając się na uogólnionym rozkładzie Poissona (ang. generalized Poisson distribution, GPD), który posłużył do analitycznego opisu uzyskanych danych. Otrzymane parametry dopasowania określają jonizację wywołaną przez pierwotne cząstki i cząstki wtórne. W tej części pracy zakradły się jednak pewne niedociągnięcia i nieścisłości. Po pierwsze pik Bragga, który jest obserwowany w procesach wyhamowania jonów w materii i stanowi podstawę dla zastosowań radioterapeutycznych, wynika nie tylko z procesów jonizacyjnych ośrodka, ale także z procesów wzbudzenia atomów, a dla niższych energii także częściowo ze zderzeń elastycznych. Procesy te jednak nie mogą być badane przy pomocy użytego nanodozometru. Ponadto w opisie tworzenia się śladów jonowych zabrakło ogólnego przedstawienia ich struktury wynikającej z emisji elektronów δ i elektronów kaskadowych, co jest ważne dla eksperymentalnej części pracy. Jeśli chodzi o odpowiedź biologiczną na promieniowanie jonizujące wspomniany jest tzw. model Katza, który źle opisuje dane eksperymentalne, ale nie opisano modelu liniowo-kwadratowego, który

stanowi podstawę dla planowania leczenia radiologicznego i uwzględnia komórkowe mechanizmy reperacyjne.

Rozdziały 3 i 4 koncentrują się na przedstawieniu nanodozymetrycznych technik eksperymentalnych i konkretnej konstrukcji licznika Jet Counter (JC) wraz z jego udoskonaleniami. Przedstawiono kalibrację nanodozymetru używając cząstek alfa i jonów węgla (80 MeV) wraz z systemem akwizycji danych, opracowanym przez autora. Do analizy eksperymentalnych rozkładów klastrów jonizacyjnych użyto uogólniony statystyczny model Poissona oraz symulacje Monte Carlo. W obu przypadkach uzyskano bardzo dobrą zgodność otrzymanych wyników.

W rozdziale 5 przedstawiono wyniki eksperymentów wykonanych przy użyciu wiązki jonów węgla o różnych energiach i gazu testowego (N_2) użytego w nanodozymetrze przy różnych ciśnieniach i porównano z obliczeniami numerycznymi. Otrzymana zgodność jest ogólnie stosunkowo dobra. Tylko dla niskoenergetycznej wiązki jonów węgla o energii 18 MeV zaobserwowano znaczniejsze różnice w zdolnościach jonizacyjnych – dla małych grubości tarczy obserwuje się niedoszacowanie, a dla dużych grubości przeszacowanie. Autor zinterpretował to jako wynik problemów z modelowaniem wtórnych elektronów. W rozdziale 6 przedstawiono nową technikę eksperymentalną i związaną z nią analizę danych, która pozwala na uwzględnienie tzw. pile-ups, zwykle pomijanych w analizie danych eksperymentalnych.

W rozdziale 7 autor przedstawił wyniki pomiarów dokonanych dla obszarów dalekich od pierwotnej wiązki i pokazał, że model statystyczny GPD nie opisuje dobrze danych eksperymentalnych otrzymanych dla dużych klastrów jonizacyjnych, co wiąże się prawdopodobnie z niedoszacowaniem ilości niskoenergetycznych wtórnych elektronów. W rozdziale tym dyskutowane są także pomiary dwutarczowe, przeprowadzone jednocześnie w dwóch obszarach tarczowych. Stanowi to bardzo ciekawe podejście, umożliwiające badanie przestrzennej struktury śladów jonowych.

W rozdziale 8 mgr M.J. Pietrzak zaproponował metodę powiązania wyników pomiarów nanodozymetrycznych z wielkościami ważnymi dla efektów radiobiologicznych, jakim jest np. liczba fragmentów DNA lub biologiczna efektywność promieniowania. Określił parametr, który opisuje prawdopodobieństwo złamania podwójnej nici DNA i może być otrzymany eksperymentalnie z pomiarów nanodozymetrycznych. Prace kończy podsumowanie otrzymanych wyników w rozdziale 9.

Od strony merytorycznej mgr M.J. Pietrzak przedstawia w swojej dysertacji bardzo bogaty materiał doświadczalny, oparty o nowe pomysły eksperymentalne i rozwiązania techniczne, które stanowią o tym, że wykorzystywany nanodozometr Jet Counter może być jednym z najlepszych urządzeń tego typu na świecie. Zaprezentowana analiza numeryczna opierająca się o symulacje Monte Carlo i uogólnioną statystykę Poissona wydaje się, że pracuje bardzo dobrze, wspierając dalszy rozwój techniki pomiarowej. Małe różnice między wynikami eksperymentalnymi i modelowymi prawdopodobnie wynikają z trudności pomiarowych niskoenergetycznych elektronów i wymagają dalszego rozwoju aparaturowego. Pewne wyzwania widzę od strony radiobiologicznej i powiązania otrzymanych wyników nanodozymetrycznych z wielkościami użytecznymi dla radioterapii. Otóż końcowa odpowiedź biologiczna na promieniowanie jonizujące w formie uszkodzeń DNA czy też aberracji chromosomów zależy nie tylko od procesu jonizacji biologicznego materiału, ale w bardzo dużym stopniu od procesów reperacji komórkowej, charakteryzującymi się stosunkowo krótkim czasem reakcji rzędu kilku minut bądź znacznie dłuższym, wielogodzinnym procesem. Efekty te są widoczne, gdy porównuje się jakość promieniowania jonizującego nie tylko określając jego LET i dawkę, ale również moc dawki, co wykorzystuje się obecnie w tzw. flash radiotherapy. Ponadto w oddziaływaniu promieniowania jonizującego o dużej wartości LET (np. jony węgla) z komórkami obserwuje się tworzenie bardziej skomplikowanych aberracji chromosomowych, stosunkowo trudnych do reperacji. Ciężkie jony są poza tym odpowiedzialne za tworzenie się rozkładów prawdopodobieństwa z dwoma maksimumami, które zwykle opisuje się rozkładem Neumanna typu A, a nie rozkładami poissonowskimi. Wszystkie te efekty są niedostępne do pomiaru przy użyciu tradycyjnych metod nanodozymetrycznych i stanowią ich naturalne ograniczenie.

Powyższe zastrzeżenie są natury ogólnej i w żaden sposób nie umniejszają wysokiego poziomu przedstawionej dysertacji. Podkreślają to również liczne publikacje autora i szeroka współpraca międzynarodowa.

Stąd stwierdzam, że dysertacja mgr Marcina Jana Pietrzaka spełnia wszystkie wymagania dla rozpraw doktorskich określonych w Ustawie z dn. 20 lipca 2018 r. (Dz. U. 2018, poz. 1668 z późn. zmianami), co uzasadnia postawienie wniosku o jej przyjęcie i dopuszczenie do publicznej obrony.

Biorąc pod uwagę wysoki poziom naukowy przedstawionej do oceny pracy wnioskuje również o jej wyróżnienie.

