

Recenzja rozprawy doktorskiej pana mgr. Marcina Jana Pietrzaka

zatytułowanej

### **Nanodosimetric characteristic of carbon ion beam experiments and Monte Carlo simulation**

Energia cząstek naładowanych przekazywana jest materii w formie jonizacji i ekscytacji, tworząc charakterystyczne ślady (traki), których topologia zależy od ośrodka, ładunku, masy i energii cząstki. Taka niejednorodna depozycja energii w komórkach biologicznych i ich organellach, a więc w strukturach o wymiarach mikrometrów i nanometrów, decyduje o skuteczności biologicznej promieniowania jonizującego. W radioterapii nowotworów coraz powszechniej wchodzi do użycia wiązka protonów i jonów węgla, gdzie zagadnienia te stanowią jeden z najważniejszych aspektów planowaniu leczenia. Dlatego rozprawa doktorska pana mgr. Marcina Pietrzaka, dotycząca badania charakterystyk oddziaływania wiązek jonów węgla w objętościach o rozmiarach nanometrycznych, stanowi ważny przyczynek do badań dotyczących mechanizmu działania promieniowania na materiał biologiczny i może znaleźć zastosowanie w radioterapii nowotworów i ochronie radiologicznej. Narodziny nanodozymetrii sięgają początku lat 90-tych XX wieku, kiedy to czeski doktorant polskiego pochodzenia, Veslav Michalik, jako jeden z pierwszych sformułował koncepcję klastra jonizacji.

Niekwestionowaną zaletą rozprawy jest wykorzystanie w niej zarówno metod eksperymentalnych, z zastosowaniem detektora Jet Counter, jak i metod obliczeniowych, twórczo użytych przez Autora na potrzeby interpretacji wyników. Praca została zrealizowana w Narodowym Centrum Badań Jądrowych oraz w Środowiskowym Laboratorium Ciężkich Jonów Uniwersytetu Warszawskiego.

#### **Cele, zakres pracy i metoda**

Rozprawa liczy dziewięć rozdziałów przedstawionych na 157 stronach. Napisana została dobrą angielszczyzną, starannie opracowana i wydana. Jakość rysunków, tabel, edycji równań jest na bardzo wysokim poziomie. Rozprawa zawiera też imponującą liczbę 229 trafnie dobranych pozycji literaturowych, listę skrótów, rysunków, tabel, symboli i stosowanych jednostek.

Autor uzasadnił potrzeby prowadzenia prac eksperymentalnych brakiem postępu w wyznaczaniu rozkładów nanodozymetrycznych z wykorzystaniem miniaturowych liczników proporcjonalnych w objętościach o średnicach kilku nanometrów. Jednocześnie, rozkłady depozycji energii w skali mikrometrowej nie znajdują zastosowania do modelowania odpowiedzi systemów biologicznych w skali molekularnej. Pierwszy rozdział podaje szczegółowo zakres pracy choć cel pracy nie został wprost zdefiniowany.

Rozdział drugi stanowi wprowadzenie, w którym zdefiniowano podstawowe pojęcia i wielkości stosowane w pracy, w szczególności wielkości i jednostki mikro i nanodozymetryczne. Autor, zaznajamiając czytelnika z tematyką uszkodzeń radiacyjnych systemów biologicznych, stoi na stanowisku, że efekty działania promieniowania na organizmy żywe zależą zasadniczo od oddziaływania promieniowania z DNA jądra komórkowego. Dlatego, przy analizie skutków działania promieniowania kluczowym jest założenie, że prawdopodobieństwo powstania klastra złożonego z dwóch jonizacji ( $F_2$ ) koreluje z prawdopodobieństwem pęknięcia podwójnej spirali DNA. Ponieważ możliwości eksperymentalne są tu ograniczone, do badania takich zdarzeń stosuje się kody Monte Carlo, zdolne do symulacji struktury śladu cząstki naładowanej, a tym samym do wyznaczania  $F_2$ .

Najbardziej uniwersalnym i ciągle rozwijanym kodem jest obecnie Geant-4 DNA i właśnie ten kod został użyty w pracy.

Ponieważ różnice w rozkładach jonizacji na poziomie nanometrów, uzyskiwane różnymi kodami, okazały się istotne, warto było podjąć próbę eksperymentalnej weryfikacji tych obliczeń. Autor rozprawy uczestniczył w modernizacji unikalnego systemu eksperymentalnego Jet Counter (JC), opracowanego ponad 25 lat temu przez Stanisława Pszonę i rozwijanego później przez Aleksandra Balcara. Możliwości systemu JC zostały porównane do dwóch innych istniejących liczników nanodozymetrycznych. Są to Ion Counter, opracowany w PTB Braunschweig oraz Startrack z Legnaro National Laboratory. Systemy te umożliwiają prowadzenia pomiarów jedynie przy intensywnościach wiązki znacznie niższych od tych stosowanych w radioterapii choć JC przewyższa w tej dziedzinie możliwości licznika Startrack. Dodatkowo, opracowana przez Autora metoda analizy wyników umożliwiła identyfikację nakładających się impulsów (zjawiska pile-up). Rozwijanie możliwości pomiarowych JC, m.in. poprzez opracowanie nowych metod analizy wyników, umożliwi prowadzenie pomiarów wiązek o niższej zdolności hamowania np. protonów zakresie energii terapeutycznych. Intersujące są próby budowy przenośnych liczników nanodozymetrycznych, konstruowanych w oparciu o technologie GEM, choć jak dotąd nie udało się zbudować poprawnie funkcjonującego urządzenia.

W rozdziale 4 Autor przedstawił szczegóły układu eksperymentalnego JC. Układ ten został udoskonalony w stosunku do pierwotnego projektu. Istotną cechą systemu jest stosunkowo krótki czas (ok. 200  $\mu$ s) w którym objętość czynna licznika osiąga wymaganą gęstość powierzchniową, zapewniającą symulację targetów o wymiarach od 2 do ok. 30 nm. Układ został starannie przebadany i scharakteryzowany. W tym procesie walidacji JC potwierdzono m.in. jednorodną czułość objętości czynnej licznika JC stosując siatkę kalibracyjną dla źródła cząstek alfa o energii 4,6 MeV.

Napromienienia wiązkami jonów węgla o energiach początkowych od 36 MeV do 92 MeV wykonano w Środowiskowym Laboratorium Ciężkich Jonów Uniwersytetu Warszawskiego. Wiązka była modulowana i synchronizowana z jednostką kontrolną JC dla zapewnienia właściwego podania sygnału do objętości czynnej licznika.

Modernizację skonstruowanego w NCBJ układu pomiarowego JC oraz przygotowanie i wykonanie eksperymentu na wiązce cyklotronu w ŚŁCJ UW uważam za istotne osiągnięcia Autora i jego zespołu.

### **Omówienie i ocena wyników pracy:**

Wyniki pracy wraz z ich dyskusją przedstawione są w rozdziałach od piątego do ósmego. Punkt ciężkości pracy dotyczy eksperymentalnego wyznaczania rozkładów klastrow jonizacji produkowanych przez wiązki jonów węgla w impulsowo podawanym strumieniu gazowego azotu. Wyniki te były porównywane i weryfikowane z obliczeniami Autora prowadzonymi z wykorzystaniem kodu transportu promieniowania Geant-4 DNA. W ostatniej części pracy Autor zaproponował użycie zmodyfikowanej metryki, opartej o rozkłady częstości wielkości klastrow, do kwantyfikacji uszkodzeń w materiale biologicznym.

Na Rys. 5.2 i 5.3. przedstawiono zmierzone (JC) i obliczone (Geant4-DNA) rozkłady częstości klastrow jonizacji dla jonów węgla o energiach 18,2 MeV i 50,5 MeV wyznaczone dla masy powierzchniowej odpowiadającej warstwie wody o grubości od 1,1 nm do 4,5 nm. Symulacje prowadzone dla wody były porównywane z pomiarami w N<sub>2</sub>, uwzględniając stosunek gęstości obu mediów oraz ich przekrojów czynnych na rozpraszanie elektronów. Zgodność obliczeń Monte Carlo z eksperymentem była lepsza

dla wyższych energii, co Autor częściowo przypisał słabszej jakości przekrojów czynnych dla niższych energii jonów węgla i elektronów. Do analizy wyników eksperymentów wykorzystano zaproponowaną przez Autora metodę opartą na uogólnionym rozkładzie Poissona, która umożliwia m.in. odwikłanie funkcji odpowiedzi detektora. Rozkłady GPD obliczone dla parametrów uzyskanych z eksperymentu znakomicie pasują do zmierzonego rozkładu wielkości klastrow jonizacyjnych. Autor podkreślił konieczność kontynuacji prac w zakresie niskich energii dla wyjaśnienia obserwowanych różnic i poprawy modeli numerycznych.

Rozdział 6 przedstawia wyniki unikatowych pomiarów, w których zademonstrowano możliwość identyfikacji klastrow jonizacji wyprodukowanych przez kilka jonów przechodzących przez objętość czynną w oknie koincydencji czasowej. Wymagało to przemyślanej modyfikacji okien czasowych dla zliczania, akceptacji i odrzucania mierzonych impulsów. Dla wolnych jonów i ekwiwalentnej grubości warstwy czynnej  $3,2 \text{ nm}$  ( $0,32 \mu\text{g cm}^{-2} \text{ N}_2$ ) udało się zmierzyć zdarzenia dla jednoczesnego przejścia dwóch i trzech jonów węgla. Mimo, że rozkłady wielkości klastrow jonizacji ICSD dla jonów węgla można mierzyć skutecznie dla pojedynczych przejść jonów, to jednak technika ta będzie miała większe znaczenie przy pomiarach słabiej jonizujących protonów, gdzie trzeba używać wiązek o wyższej intensywności. Widać również (Rys.6.4), że zaproponowany przez Autora uogólniony rozkład Poissona GPD, uzyskany ze zmierzonych parametrów rozkładu, znakomicie przybliży zmierzone rozkłady ICSD.

W rozdziale 7 przedstawiono wyników pomiarów klastrow jonizacji wywołanych w objętości czynnej licznika JC nie tylko przez bezpośrednio przechodzące jony węgla ( $\text{SV}_1$ ), ale również wyprodukowanych w objętości  $\text{SV}_2$  przez delta-elektrony w pewnej odległości od toru jonów. W tym celu, dla separacji tych sygnałów, zmodyfikowano odpowiednio komorę pomiarową i elektrody. Przy oddalaniu środka  $\text{SV}_2$  od osi wiązki średni rozmiar klastra w  $\text{SV}_2$  odpowiednio malał. Przy ustalonym położeniu elektrody zmierzono ICSD w objętości  $\text{SV}_2$  dla wiązek  $18,2 \text{ MeV}$  i  $50,5 \text{ MeV}$ . Średni rozmiar klastra  $M_1$  był znacznie poniżej jedności co oznaczało, że przejście pojedynczego jonu przez  $\text{SV}_1$  tylko w niektórych przypadkach prowadziło do produkcji jonizacji w  $\text{SV}_2$ . Impulsy z obu objętości, ze względu na różne czasy dyfuzji jonizacji, można było dość dobrze separować. Dało to możliwość jednoczesnego pomiaru w  $\text{SV}_1$  i  $\text{SV}_2$  i prezentacji wyników w postaci dwuwymiarowych rozkładów wielkości klastrow jonizacji. Średnie wielkości klastrow w  $\text{SV}_1$  i  $\text{SV}_2$  dla przeprowadzonych pomiarów jonów węgla okazały się zależeć liniowo od siebie. Ta nowa metoda pomiaru rozkładów nanodozymetrycznych może stanowić ważny przyczynek do weryfikacji kodów symulujących strukturę śladów cząstek naładowanych, w szczególności dla trudnych do zmierzenia efektów emisji delta-elektronów o bardzo niskiej energii.

Celem wyznaczenie rozkładów klastrow jonizacji jest m.in. zastosowanie ich w modelowaniu biofizycznym. W radiobiologii efekty działania jonów na materiał biologiczny są zwykle przedstawiane w funkcji liniowego przekazu energii (LET), który kwantyfikuje średnią depozycję energii do ośrodka na jednostkę drogi. W nanodozymetrii poszukuje się parametru łączącego parametry depozycji energii i efektów na poziomie molekularnym, np. pęknięć podwójnej spirali DNA. Grosswendt zaproponował do opisu takiego zdarzenia parametr  $F_2$ , który określa prawdopodobieństwo produkcji przynajmniej 2 jonizacji na odcinku dziesięciu par zasad w DNA. Autor rozprawy zaproponował modyfikację tego parametru, biorąc pod uwagę, że w rzeczywistości nie istnieje ostra granica liczby jonizacji, od której obserwujemy pęknięcia podwójnej spirali. Zaproponowany parametr  $R_2$  poprawnie skaluje przekrój czynny na inaktywację komórek jajnika chomika CHO-K1, co pokazano na rys. 8.5.

Rozprawa doktorska pana mgr Marcjan Pietrzaka przedstawia ciekawy i wartościowy materiał eksperymentalny i obliczeniowy. Rozprawa została przygotowana niezwykle starannie i mimo usilnych starań nie udało mi się znaleźć zasadniczych usterek redakcyjnych. Jednocześnie, korzystając z przywileju recenzenta, chciałbym prosić o odniesienie się do kilku uwag, które nasunęły mi się przy analizie tekstu:

- 1) Nie jest dla mnie jasna metoda wyliczania prawdopodobieństwa zerowej wartości klastra  $p(v=0)$  dla jonów nie przechodzących bezpośrednio przez obszar tarczowy. Sytuacja jest prostsza dla cząstek przecinających objętość czynna licznika czyli dla tzw. crossersów, gdyż mamy zdefiniowany geometryczny przekrój czynny targetu. Trochę trudniejsza jest sytuacja dla cząstek, których tor przebiega obok objętości czynnej (tzw. touchersów). Jak tutaj definiuje się prawdopodobieństwo zerowego zdarzenia? Dla jonu o dużej prędkości zasięg delta-elektronów może być znaczący, co powoduje że ogromna większość zdarzeń jest zerowa. Ta definicja może mieć istotne znaczenie dla wyznaczanego rozkładu wielkości klastrow w objętości  $SV_2$ .
- 2) Pojęcie radialnego rozkładu dawki jest powszechnie używane w modelowaniu radiobiologicznym np. w modelu Katza czy w modelu LEM, stosownym w radioterapii jonami węgla. Stosowane tam radialne rozkłady dawki wyliczane są przy użyciu bardzo prostych algorytmów analitycznych np. analitycznej formuły Waligórskiego i ich ulepszenie mogłoby poprawić wyniki tych modeli, szczególnie w bezpośredniej bliskości toru jonu. Jak wyniki pomiarów radialnego rozkładu klastrow pokazane w rozdziale 6 można przełożyć na radialny rozkład dawki?
- 3) Na wykresie 8.2 wartość średnia wielkości klastra  $M_1$  rośnie do ok. 12 dla wartości LET  $\sim 200 \text{ keV}/\mu\text{m}$ , a następnie dąży do zera przy całkowicie wyhamowującej cząstce alfa tworząc charakterystyczny „haczyk” (hooks). Dlaczego na rys. 8.2 wartości  $M_1$  dla protonów nie pokazują tej tendencji?
- 4) W dyskusji dotyczącej nanodozymetrycznego opisu jakości promieniowania Autor rozważa różnego rodzaju deskryptory np.  $R_2$  czy  $R1/1$ . W dyskusji tej zabrakło mi uwzględnienia wielkości targetu (objętości czynnej), która *a priori* nie jest znana, a wpływa zasadniczo na wielkości klastrow. DNA na różnych etapach cyklu komórkowego przyjmuje różne konformacje (kształty), co powoduje, że wielkość targetu nie musi być stała. Czy w takiej sytuacji wielkość targetu jest wolnym parametrem, który dopasowuje się tak, aby  $R_2$  poprawnie skalował dane eksperymentalne?

## Podsumowanie

Rozprawa doktorska pana mgr Marcina Pietrzaka zatytułowana *Nanodosimetric characteristic of carbon ion beam experiments and Monte Carlo simulation* jest bardzo wartościowym opracowaniem, podejmującym ważny i aktualny temat z zakresu fizyki doświadczalnej i nanodozymetrii. Przedmiotem rozprawy doktorskiej jest oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, polegające na opracowaniu metody pomiaru i analizy rozkładów klastrow jonizacji w obszarach o wymiarach nanometrów, co może znaleźć zastosowanie dla udoskonalenia programów transportu promieniowania i w modelowaniu biofizycznym. Sposób przygotowania i wykonania eksperymentów, opracowanie podstaw matematycznych analizy danych i ich zastosowanie do interpretacji wyników z zakresu biofizyki świadczy nie tylko o bardzo dobrym opanowaniu warsztatu naukowego, ale również o głębokiej wiedzy autora w tej dziedzinie. Autor w pełni zrealizował cele postawione w pracy, a wymienione w recenzji uwagi polemiczne w najmniejszym stopniu nie naruszają wyników pracy. Dlatego bez cienia wątpliwości stwierdzam, że moja ocena rozprawy jest pozytywna. Uważam, że recenzowana rozprawa spełnia całkowicie wymagania stawiane dysertacjom na stopień doktora nauk fizycznych i wnioskuję do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Fizyczne Uniwersytetu Warszawskiego o dopuszczenie pana magistra Marcina Pietrzaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Przy ocenie rozprawy warto nadmienić, że większość wyników analizowanych w pracy została opublikowana w recenzowanych, indeksowanych czasopismach z listy JRC, w tym w Physics in

Medicine and Biology i Physica Medica. W czterech artykułach pan Marcin Pietrzak jest pierwszym autorem. Autor udoskonalił złożony system pomiarowy, przygotował i przeprowadził złożony eksperyment na wiązce z cyklotronu, opanował i wdrożył zarówno aparat matematycznego jak i kod transportu promieniowania. Opracował i zweryfikował model rozkładu wielkości klastrow jonizacji przy zastosowaniu uogólnionego rozkładu Poissona oraz uzyskał po raz pierwszy dwuwymiarowe rozkłady wielkości klastrow jonizacji. Połączenie tych wszystkich elementów pracy doświadczalnej i obliczeniowej nie należy do częstych przypadków i wymagało od Autora szczególnej wszechstronności. Biorąc wszystkie te aspekty pod uwagę wnioskuję do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Fizyczne Uniwersytetu Warszawskiego o wyróżnienie tej rozprawy doktorskiej.



Prof. dr hab. Paweł Olko

Instytut Fizyki Jądrowej PAN