

СОФИЙСКИ УНИВЕРСИТЕТ „СВ. КЛИМЕНТ ОХРИДСКИ“



ФИЗИЧЕСКИ ФАКУЛТЕТ

АТОМНА ФИЗИКА

Иван Михайлов Цанев

Дисертационна работа за присъждане за образователна и научна степен
„Доктор“ по направление 4.1. Физически науки

**МЕТОДИ ЗА КОНТРОЛ НА ВЪЗДЕЙСТВИЕТО
НА ЙОНИЗИРАЩИТЕ ЛЪЧЕНИЯ ВЪРХУ
ЖИВАТА МАТЕРИЯ**

*Монте Карло моделиране на взаимодействието на
йонизиращите лъчения с биологична материя*

Научен ръководител: **проф. дфзн Леандър Борисов Литов**

София, 2026

СЪДЪРЖАНИЕ

УВОД	1
Структура на дисертационния труд	5
Глава 1. Взаимодействие на йонизиращите лъчения с веществото	7
1.1. Физични процеси на взаимодействие	7
1.1.1. Фотоелектричен ефект	8
1.1.2. Комптоново разсейване.....	9
1.1.3. Образуване на двойка e^-e^+	9
1.1.4. Взаимодействие на заредени частици с веществото	11
1.1.5. Спирачна способност и линеен енергиен трансфер (LET)	12
1.2. Дозиметрични величини и единици	13
1.2.1. Абсорбирана доза.....	13
1.2.2. Еквивалентна и ефективна доза	14
1.2.3. Керма и произведение Керма–площ (DAP/КАР)	14
1.2.4. Мощност на дозата и ултрависока мощност на дозата (UHDR)	16
1.3. Взаимодействие на йонизиращите лъчения с жива материя.....	17
1.3.1. Радиохимични процеси	17
1.3.2. Биологични ефекти и ДНК увреждания.....	18
1.3.3. Радиобиологични модели	18
1.3.4. Относителна биологична ефективност (RBE)	20
1.3.5. Кислороден усилващ коефициент (OER).....	21
1.4. Преход към стохастично моделиране и Монте Карло методология	22
1.4.1. Стохастична интерпретация на радиационният транспорт.....	23
1.4.2. Значение при адронна и UHDR радиотерапия	24
1.4.3. Логическа връзка с целите на дисертацията	25
Глава 2. Компютърни методи за симулация на лъчеви процеси	26
2.1. Общи принципи на Монте Карло методите	26
2.1.1. Операторна формулировка.....	26
2.1.2. Интегрална и вероятностна интерпретация.....	27
2.1.3. Стохастично моделиране на взаимодействията	29
2.1.4. Числени алгоритми и статистическа точност	30
2.1.5. Техники за намаляване на дисперсията	32

2.1.6. Генериране на случайни числа	37
2.2. Пакет за симулиране GEANT4	38
2.2.1. Архитектура	38
2.2.2. Физичен модул „Physics Lists“	39
2.2.3. Геометрия и воксел дозиметрия	40
2.2.4. Медицински приложения	40
2.3. Пакет за симулиране FLUKA	41
2.3.1. Моделиране на транспорт на частици	41
2.3.2. Дозово картиране	42
2.3.3. Техники за намаляване на дисперсията	43
2.4. РСХМС код за медицински дозиметрични оценки	43
2.5. Подход за числена реализация в настоящия труд	45
Глава 3. Адрона радиотерапия и терапия с ултра висока мощност на дозата	47
3.1. Облъчване на тумори с протонни снопове	51
3.1.1. Пик на Браг.....	52
3.1.2. Пространствена селективност.....	54
3.2. Облъчване с йонни снопове.....	55
3.2.1. Въглеродни йони и висок LET	55
3.2.2. Радиобиологична ефективност	56
3.3. FLASH-радиотерапия	57
3.3.1. Физични характеристики на UHDR облъчване	58
3.3.2. Радиобиологични механизми на FLASH ефекта	59
3.3.3. Ограничения на съществуващите ускорители.....	63
3.3.4. Необходимост от фундаментални изследвания	63
3.4. Физични изисквания към ускорителите за радиобиологични изследвания.....	64
Глава 4. Симулационни изследвания с протонен сноп от LINAC4	67
4.1. Характеристика на ускорителя LINAC4.....	67
4.2. Моделиране на протонен сноп и експериментални конфигурации.....	71
4.2.1. Геометрия на фантома.....	72
4.2.2. Параметри на протонния сноп	73
4.2.3. Времева структура на протонния сноп и параметри на импулсното облъчване.....	75
4.3. Резултати от Монте Карло симулациите.....	76

4.3.1. Разпределение на дозата в дълбочина	77
4.3.2. Пространствена хомогенност	78
4.3.3. Постижими дозови режими при импулсно облъчване	79
4.4. Анализ на приложимостта за FLASH-радиобиологични изследвания	82
4.4.1. Постижима доза	83
4.4.2. Постижима мощност на дозата	83
4.4.3. Времева структура на облъчването	84
4.4.4. Пространствена хомогенност	85
4.4.5. Техническа реализуемост	85
Обобщен извод и научен принос	85
4.5. Биофизична интерпретация на резултатите.....	86
4.5.1. Пространствено разпределение на дозата и молекулни увреждания	86
4.5.2. Роля на LET и клъстерните увреждания	86
4.5.3. Времева структура и радиохимични процеси	87
4.5.4. Интерпретация в контекста на FLASH ефекта	88
Обобщение на биофизичната интерпретация и заключение.	88
Заклучение на глава 4-та	89
ГЛАВА 5. Симулационни изследвания с въглеродни йони от Нуклотрон.....	91
5.1. Характеристика на ускорителя Нуклотрон	91
5.2. Моделиране на въглероден йонен сноп	94
5.2.1. Геометрия и параметри на експерименталната конфигурация	94
5.2.2. Параметри на въглеродния йонен сноп.....	95
5.2.3. LET и пик на Браг	95
5.2.4. Особенности на Монте Карло симулациите за тежки йони.....	96
5.2.5. Методичен принос на симулационния модел	97
5.3. Монте Карло симулации на въглеродния сноп и дозиметрични характеристики	97
5.3.1. Методика на Монте Карло моделирането	98
5.3.2. Разпределение на дозата във воден фантом.....	99
5.3.3. Влияние на ядрена фрагментация	99
5.3.4. Разпределение на линейния енергиен трансфер (LET)	101
5.3.5. Оценка на импулсните мощности на дозата.....	101
Обобщение на резултатите	103

5.4. Анализ и интерпретация на резултатите.....	103
5.4.1. <i>Пространствена локализация на дозата.....</i>	104
5.4.2. <i>Линеен енергиен трансфер и структура на предадената енергия.....</i>	104
5.4.3. <i>Ядрена фрагментация и модификация на дозовия профил.....</i>	105
5.4.4. <i>Комбиниран режим: висок LET и ултра-висока мощност на дозата.....</i>	106
5.4.5. <i>Значение на резултатите за радиобиологичните изследвания.....</i>	108
Връзка с общите изводи на дисертацията.....	109
Методологичен принос на изследването.....	109
Глава 6. Определяне на ефективна доза чрез конверсионни коефициенти.....	112
6.1. Теоретична постановка на проблема.....	112
6.2. Анализ на данни от национално проучване.....	115
6.3. Монте Карло изчисления с PCXMC.....	117
6.4. Определяне на конверсионни коефициенти (KAP/DAP → E).....	120
6.5. Резултати за рентгенография на гръден кош.....	122
6.6. Допълнителни резултати за корем и таз.....	125
6.7. Значение за радиационната защита и популационния риск.....	129
6.7.1. <i>Значение за оптимизацията на медицинските облъчвания.....</i>	131
6.7.2. <i>Значение за педиатричната радиационна защита.....</i>	131
6.7.3. <i>Значение за оценката на популационния риск.....</i>	132
6.7.4. <i>Научен принос на изследването.....</i>	132
ОБОБЩЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	133
НАУЧНИ ПРИНОСИ.....	136
Публикации, свързани с дисертационния труд.....	137
Участия в конференции.....	137
Библиография:.....	138

Използвани съкращения

ДНК – дезоксирибонуклеинова киселина

LET – Linear Energy Transfer – Линеен Енергиен Трансфер

UHDR – Ultra-High Dose Rate – Ултра Висока Мощност на Дозата

FLASH-радиотерапия – Радиотерапия с ултра висока мощност на дозата.

FLASH ефект – радиобиологичен ефект при облъчване с ултра висока мощност на дозата

HLFL – High LET FLASH

Kerma – Kinetic Energy Released per unit MAss – Кинетична енергия реализирана в елементарна маса

KAP – Kerma–Area product – Произведение Керма–Площ

DAP – Dose–Area product – Произведение Доза–Площ

SSB – Single-Stranded Breaks – единични разкъсвания на скелета на молекулата на дезоксирибонуклеиновата киселина

DSB – Double-Stranded Breaks – двойноверижни разкъсвания на скелета на молекулата на дезоксирибонуклеиновата киселина

RBE – Relative Biological Effectiveness – Относителна Биологична Ефективност

OAR – Oxygen Enhancement Ratio – Кислород усилващ коефициент

SOBP – Spread-Out Bragg Peak – разширен пик на Браг

QGSP_BIC

FTFP_BERT

LHC – Large Hadron Collider – Голям ускорителен комплекс за сблъскване на адрони.

PSB – Proton Synchrotron Booster – Синхротронен Ускорител на Протони

RFQ – Radio Frequency Quadrupole – радиочестотен квадрупол-линеен ускорител

DTL – Drift Tube Linac – Линеен ускорител с Дрейфтова Тръба

CCDTL – Cell-Coupled Drift Tube Linac – Клетъчно-Свързан Линеен ускорител с Дрейфтова Тръба

SCL Side-Coupled Linac – Странично-Свързан Линеен ускорител

CERN –European Organization for Nuclear Research – Европейска Организация за Ядрени Изследвания

Geant4 –

FLUKA –

USRBIN, USRTRACK и USRBDX стандартни „scoring“ карти

PCXMC –

CC – Conversion Coefficient – Конверсионен Коефициент

DRL – Diagnostic Reference Level – Диагностично Референтно Ниво

STUK – Säteilyturvakeskus – Finland Radiation and Nuclear Safety Authority – Финландския институт за радиационна и ядрена безопасност

kVp – пиково анодно напрежение на рентгенова тръба

mAs – експозиция на рентгенова тръба

PA – Posterior Anterior projection – Задно-Предна проекция

Използвани термини и наименования на английски

in vitro – извън жив организъм, в контролирана лабораторна среда

in vivo – в жив организъм

pencil beam scanning – сканиращо облъчване с моливо подобен сноп

track structure – йонизационни следи

range straggling – статистически флуктуации в пробега на отделни протони

fragmentation tail – „опашен“ компонент на дозата, изградена от фрагменти и вторични частици образувани в, ядрени взаимодействия на тежки ускорени йони, с материя.

attenuation factor – вероятност за оцеляване – вероятността за отсъствие на взаимодействие в определен участък

importance sampling – извадково претегляне по значимост

importance biasing –

Russian roulette – руска рулетка

splitting – разделяне (на частици)

correlated sampling – корелирано семплиране

statistical weight – статистическа тежест

Adjoint формулировка – Спрегната формулировка

region importance

weight windows

leading particle biasing

Physics Lists

Bertini Cascade модел при ниски енергии

Fritiof string модел

Shielding Списък

halo ефект , ядрения

Overkill ефект – ефект на насищане – радиобиологичен ефект, при който допълнителното предадена на енергия не води до пропорционално увеличаване на биологичния ефект

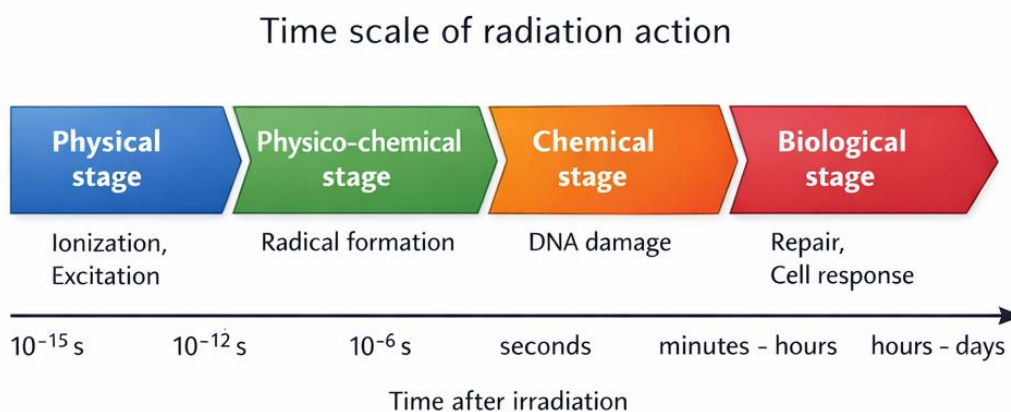
Linac – Линеен ускорител

УВОД

Злокачествените новообразувания представляват едно от най-сериозните предизвикателства пред съвременната медицина и продължават да бъдат водеща причина за заболяемост и смъртност в световен мащаб [1, 2]. Ефективното им лечение изисква мултидисциплинарен подход, включващ хирургични интервенции, системна лекарствена терапия и лъчелечение. Сред тези методи, лъчелечението заема съществено място, като се прилага при приблизително половината от онкологичните пациенти [3-5].

Терапевтичният ефект на йонизиращото лъчение се основава на индуциране на структурни и функционални увреждания в клетъчните компоненти, водещи до загуба на репродуктивен капацитет или клетъчна смърт [6, 7]. Този ефект е резултат от последователност от взаимосвързани физични, радиохимични и биологични процеси, започващи с отдаване на енергия в облъчваната среда и завършващи с увреждане на ДНК и клетъчните функции.

Взаимодействието между йонизиращото лъчение с биологичната материя протича в широк диапазон от пространствени и времеви мащаби, от фемтосекундни първични процеси на йонизация, до последващи биологични отговори на клетъчно и тъканно ниво [6-11] (Фиг. 1).



Фигура 1. Времева скала на радиационното действие, илюстрираща последователните физични, физико-химични, химични и биологични процеси след облъчване. Показан е преходът от първичните процеси на йонизация и възбуждане ($\approx 10^{-15}$ s), през образуването и динамиката на свободните радикали (10^{-12} – 10^{-6} s), до развитието на радиационно индуцирани биологични увреждания и клетъчен отговор във времеви мащаби от секунди до дни.

Първичните физични процеси включват йонизация и възбуждане на атомите и молекулите на средата, което води до образуване на вторични електрони и свободни радикали [6, 8, 12]. Тези процеси протичат в рамките на фемто- и пикосекунди и поставят началото на радиохимични реакции, които могат да доведат до структурни увреждания на ДНК [9, 13-15]. Натрупването на такива увреждания може да предизвика апоптоза, митотична смърт или други форми на клетъчна дисфункция, което е в основата на радиобиологичния ефект на лъчението [6, 7, 16].

Ефективността на радиотерапията се определя от способността да се постигне оптимален баланс между туморен контрол и щадене на здравите тъкани. [6, 7]. Този баланс зависи от редица физични и биологични фактори, включително пространственото разпределение на дозата, времевата структура на облъчването, както и вида и енергията на използваното лъчение [17, 18]. В този контекст развитието на съвременни ускорителни технологии съществено разширява възможностите за прецизен контрол върху параметрите на използваното лъчение [17, 19, 20].

Особено значим напредък се наблюдава в областта на адронната терапия, при която се използват протони и тежки йони [21-23]. Тези частици се характеризират със специфично разпределение на отдадената енергия, известно като пик на Браг, което позволява висока пространствена селективност и ефективно щадене на околните здрави тъкани [22-24]. Допълнително, параметърът линеен енергиен трансфер (LET) играе ключова роля за определяне на радиобиологичната ефективност, като частици с висок LET индуцират плътни и трудно поправими ДНК увреждания [6, 22, 25, 26].

През последното десетилетие се наблюдава засилен интерес към нов режим на облъчване, известен като FLASH-радиотерапия. Този подход се характеризира с прилагане на ултрависоки мощности на дозата, обикновено над десетки Gy/s, при което се наблюдава значително намаляване на радиационното увреждане на нормалните тъкани при запазване на противотуморния ефект. Това явление, известно като FLASH ефект, представлява потенциално нова парадигма в радиотерапията. [27-31].

Въпреки интензивните експериментални изследвания, механизмите лежащи в основата на FLASH ефекта, остават неизяснени. Сред основните хипотези се откроява кислородната хипотеза, според която високата мощност на дозата води до бързо локално изчерпване на кислорода, което временно намалява радиочувствителността на нормалните тъкани. Наред с това се обсъждат и механизми, свързани с химическата активност на радикали, клетъчната сигнализация и имунния отговор [32-34].

Изследването на тези процеси изисква интегриран подход, обединяващ методи от физиката на лъченията, радиобиологията и медицинската физика. Особено значение има анализът на микроскопичното разпределение на енергията, както и на параметри като LET и спектъра на вторичните частици, които са пряко свързани с формирането на биологичния ефект [12, 35, 36].

Поради това широко приложение намират Монте Карло методите, които позволяват детайлно статистическо моделиране на взаимодействията на частиците с веществото и предоставят висока точност при определяне на дозиметричните характеристики.

Поради сложността на транспортните процеси на йонизиращото лъчение, аналитичното им описание е ограничено до опростени случаи [8, 37]. Поради това широко приложение намират Монте Карло методите, които позволяват детайлно статистическо моделиране на взаимодействията на частиците с веществото и предоставят висока точност при определяне на дозиметричните характеристики [38-40]. Монте Карло симулациите се утвърдиха като стандартен инструмент в медицинската физика и радиационната дозиметрия. Те позволяват моделиране на сложни геометрии, реалистични спектри на лъчението и детайлно проследяване на транспортните процеси на частиците [39, 41, 42]. Това прави тези методи особено подходящи за изследване на условията, необходими за реализиране на режими на облъчване с ултрависоки мощности на дозата, както и за оценка на потенциала на различни ускорителни комплекси за провеждане на радиобиологични експерименти.

Въпреки интензивното развитие на експерименталните изследвания в областта на FLASH-радиотерапията, редица фундаментални въпроси остават открити. Сред тях са определянето на физичните параметри на лъчевите полета, необходими за

реализиране на FLASH ефекта, както и оценката на възможностите на съществуващите ускорителни системи да осигурят необходимите характеристики на облъчването.

Поради сложността на физичните, радиохимичните и биологичните процеси експерименталните изследвания все по-често се допълват с числено моделиране, което позволява детайлно проследяване на транспорта на заредени частици, анализа на пространственото и времевото разпределение на отделената енергия и оценка на параметри, които трудно могат да бъдат измерени директно в експериментални условия.

Основната цел на настоящия дисертационен труд е разработването и прилагането на Монте Карло методология за моделиране на лъчеви полета с висока и ултрависока мощност на дозата, както и оценка на дозиметричните и радиобиологичните характеристики на различни източници на йонизиращо лъчение в терапевтични и диагностични приложения.

За реализиране на поставената цел са формулирани следните основни задачи:

– Разработване и приложение на Монте Карло модели за симулация на протонни и тежко-йонни снопове от ускорителните комплекси LINAC4 и Нуклотрон, включително анализ на дозовите характеристики, линейния енергиен трансфер (LET), пространствената хомогенност, ролята на вторичните частици и възможностите за реализиране на режими с ултрависока мощност на дозата, релевантни за FLASH радиобиологията.

– Определяне на органните и ефективните дози при основни рентгенови диагностични изследвания чрез Монте Карло симулации на транспорта на фотони в антропоморфни фантоми и оценка на конверсионните коефициенти между произведение Керма–площ (KAP/DAP) и ефективна доза.

Така формулираните задачи обединяват два основни аспекта на дисертационния труд: изследване на физичните и радиобиологичните характеристики на ускорителни лъчеви полета за FLASH приложения и приложение на Монте Карло методите за количествена оценка на дозовото натоварване в диагностичната радиология.

Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд е структуриран в шест глави, които последователно разглеждат физичните, дозиметричните и радиобиологичните аспекти на взаимодействието на снопове протонни и тежки йонни с веществото при високи и ултрависоки мощности на дозата, както и приложението на Монте Карло методите при оценка на дозовите характеристики в диагностичната радиология.

В първа глава са представени фундаменталните физични механизми на взаимодействие на йонизиращите лъчения с веществото. Разгледани са основните дозиметрични величини, линейният енергиен трансфер (LET), радиохимичните процеси и механизмите на радиационно увреждане на биологичните системи. Специално внимание е отделено на радиобиологичните модели, относителната биологична ефективност (RBE), кислородния усилващ коефициент (OER) и физичните предпоставки за FLASH ефекта. В края на главата е направен преход към стохастичното моделиране и Монте Карло методологията.

Във втора глава са разгледани основните принципи на Монте Карло методите и тяхното приложение при моделиране на транспорта на йонизиращи частици. Представени са числените подходи, използвани в Geant4 и FLUKA, както и методите за моделиране на геометрия, дозово картиране и статистическа обработка на резултатите. Формулирана е методологията за числена реализация, използвана в настоящия дисертационен труд.

Трета глава е посветена на адронната радиотерапия и облъчването при ултрависока мощност на дозата. Анализирани са физичните особености на протонните и йонните снопове, формирането на пика на Браг и ролята на високия LET. Разгледани са основните характеристики на FLASH-радиотерапията, ограниченията на съществуващите ускорителни системи и физичните изисквания към ускорителите за провеждане на радиобиологични изследвания.

В четвърта глава са представени Монте Карло симулационни изследвания на протонен сноп от ускорителя LINAC4. Разработен е модел на протонния сноп и е извършен количествен анализ на разпределението на дозата, пространствената хомогенност и достижимите режими на мощност на дозата. Изследвана е приложимостта на системата за FLASH-радиобиологични експерименти, като е извършена биофизична интерпретация на получените резултати.

Пета глава е посветена на симулационни изследвания с въглеродни йони от ускорителя Нуклотрон. Представени са моделирането на въглеродния йонен сноп, анализът на LET и ядрената фрагментация, както и резултатите за разпределението на дозата и микродозиметричните характеристики. Особено внимание е отделено

на възможността за реализиране на high-LET FLASH (HLFL) режими и на връзката между структурата на отдадената енергия и радиобиологичния ефект.

Шеста глава разглежда приложението на Монте Карло методите за оценка на ефективната доза при рентгенови диагностични изследвания. Представени са симулационни модели на диагностични рентгенови системи и антропоморфни фантоми, използвани за оценка на органните и ефективните дози при различни диагностични процедури. Анализирано е влиянието на енергийния спектър, геометрията на облъчване и параметрите на експозицията върху дозовото натоварване на пациента. Показано е, че Монте Карло подходът позволява надеждна количествена оценка на дозиметричните характеристики и оптимизация на условията за диагностично облъчване.

В заключението са обобщени основните резултати и научни приноси на дисертационния труд, както и перспективите за бъдещо развитие на изследванията в областта на FLASH-радиобиологията, адронната терапия и медицинската дозиметрия.

Глава 1. Взаимодействие на йонизиращите лъчения с веществото

Взаимодействието на йонизиращите лъчения с веществото представлява фундаменталната физична основа, върху която се изграждат съвременната дозиметрия, лъчелечението и радиационната защита. Количественото описание на процесите на предаване на енергия, пространственото разпределение на дозата и зависимостта им от вида и енергията на частиците е ключово условие за разработването на надеждни числени модели, базирани на Монте Карло методи [8, 37, 43, 44].

Физичните механизми на взаимодействие определят както макроскопичните дозиметрични величини, така и микроскопичните радиохимични и биологични ефекти [12]. В контекста на адронната терапия и облъчване в режими на ултрависоки мощности на дозата (UHDR), особено при FLASH-облъчване, детайлното разбиране на спирачната способност, линейния енергиен трансфер (LET) и времевата структура на лъча придобива съществено значение [24, 45].

Настоящата глава има за цел да анализира основните физични процеси на взаимодействие на йонизиращите лъчения с веществото, да дефинира фундаменталните дозиметрични величини и да разгледа радиобиологичните механизми, както и количествените параметри, описващи биологичния ефект. На тази основа се изгражда теоретичната рамка, необходима за численото моделиране, реализирано в следващите глави.

1.1. Физични процеси на взаимодействие

Разбирането на тези процеси е от съществено значение както при диагностични рентгенови изследвания, така и при терапевтични приложения, включително адронна и радиотерапия с ултра високи мощности на дозата.

Йонизиращите лъчения могат да бъдат класифицирани на фотонни (рентгенови и γ -лъчи) и корпускуларни (електрони, протони, α -частици, тежки йони, и др.). Механизмите на взаимодействие зависят от вида на частицата, нейната енергия и атомния номер (Z) на средата.

1.1.1. Фотоелектричен ефект

Фотоелектричният ефект представлява процес, при който фотон с енергия E_γ се абсорбира напълно от атом, като предава цялата си енергия на свързан електрон от вътрешна електронна обвивка. В резултат електронът се отделя от атома с кинетична енергия, определена от израза [8, 46]:

$$E_e = E_\gamma - E_b \quad (1)$$

където:

E_e е кинетичната енергия на фотоелектрона, keV;

E_γ е енергията на падащия фотон, keV;

E_b е енергията на свързване на електрона в съответната атомна обвивка, keV.

След отстраняването на електрона, вакантното място във вътрешната обвивка се запълва от електрон от по-висока енергетична обвивка, като излишната енергия се излъчва под формата на характеристично рентгеново лъчение или Оже-електрон.

Вероятността за възникване на фотоелектрично взаимодействие се характеризира чрез фотоелектричното ефективно сечение, което в диагностичния енергиен диапазон може да бъде апроксимирано със зависимостта [46, 47]:

$$\sigma_{ph} \propto \frac{Z^n}{E_\gamma^3} \quad (2)$$

където:

σ_{ph} е фотоелектричното ефективно сечение;

Z е атомният номер на абсорбиращия материал;

n е емпиричен показател, който за диагностични енергии е в границите (4; 5) [8, 43, 44];

E_γ е енергията на падащия фотон, keV.

Тази силна зависимост от атомния номер обуславя високия контраст между тъкани и материали с различен ефективен атомен номер Z_{eff} , което е от съществено значение за образуването на рентгеновото изображение. Фотоелектричният ефект доминира при енергии на фотоните до приблизително 100 keV, особено при взаимодействие с материали с висок атомен номер. Това го прави основен

механизъм за поглъщане на рентгеновото лъчение в диагностичната радиология [37, 48].

1.1.2. Комптоново разсейване

Комптоновото разсейване представлява нееластично взаимодействие между фотон и свободен или слабо свързан (квази-свободен) електрон ($E_\gamma \gg E_b$), при което част от енергията на фотона се предава на електрона, а фотонът се разсейва под ъгъл θ спрямо първоначалната си посока. Енергията на разсеяния фотон се определя от релацията на Комптон [46, 49, 50]:

$$E'_\gamma = \frac{E_\gamma}{1 + \frac{E_\gamma}{m_e c^2} (1 - \cos \theta)} \quad (3)$$

където:

E_γ е енергията на налитания фотон, keV;

E'_γ е енергията на разсеяния фотон, keV;

m_e е масата на електрона;

c е скоростта на светлината във вакуум;

$m_e c^2 = 511$ keV е енергията на покой на електрона;

θ е ъгълът на разсейване на фотона.

Кинетичната енергия, предадена на Комптоновия електрон, се определя като разлика между енергията на налитания и разсеяния фотон:

$$T_e = E_\gamma - E'_\gamma \quad (4)$$

Вероятността за Комптоново взаимодействие зависи главно от електронната плътност на средата и е приблизително пропорционална на броя електрони в единица обем. Поради това този механизъм доминира при взаимодействието на фотоните с биологичните тъкани в диапазона приблизително от 100 keV до няколко MeV. Именно това го прави основен механизъм на отслабване в меките тъкани както в диагностичната, така и в терапевтичната радиология [8, 37, 44].

1.1.3. Образуване на двойка e^-e^+

При енергии на фотона над 1.022 MeV е възможно образуване на двойка електрон-позитрон в електричното поле на ядро:



където Z обозначава ядрото, което осигурява необходимото запазване на импулса. Освен този основен механизъм, при взаимодействие с орбитален електрон може да протече и т.нар. триплетно образуване:

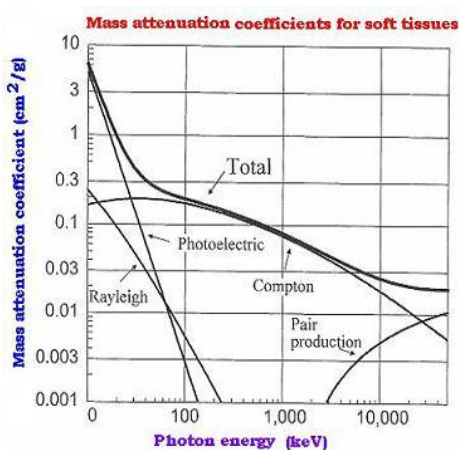


Минималната енергия на фотона, необходима за създаване на двойката, е равна на удвоената енергия на покой на електрона:

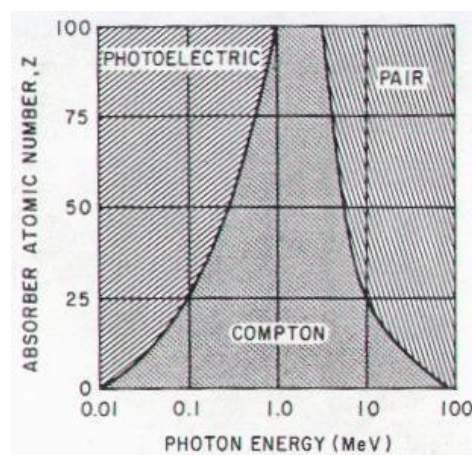
$$E_{min} = 2 * m_e c^2 = 1.022 \text{ MeV} \quad (7)$$

При енергии над този праг излишната енергия се разпределя като кинетична енергия между електрона и позитрона. Вероятността за образуване на двойка нараства с увеличаване на енергията на фотона и приблизително е пропорционална на квадрата на атомния номер на средата ($\sigma_{pp} \propto Z^2$). Поради това процесът е особено вероятен в материали с висок атомен номер и се превръща в доминиращ механизъм на взаимодействие при високоенергийни γ -лъчи, обикновено над няколко MeV [8, 44, 51].

Създаденият позитрон е нестабилен и след кратко забавяне анихилира с електрон от средата. При този процес се генерират два фотона с енергия 511 keV , излъчени в противоположни направления:



a)



б)

Фигура 2. Представяне на доминиращите механизми на взаимодействие на фотоните с материята в зависимост от енергията им и атомния номер на средата. (а) Масов коефициент на отслабване за мека тъкан като функция от енергията на фотоните. Представени са относителните приноси на фотоелектричния ефект, Комптоновото

разсейване и процеса на образуване на електрон-позитронни двойки. (б) Граници между областите на доминиране на различните механизми на взаимодействие в зависимост от енергията на фотоните и атомния номер на абсорбиращата среда. Фигурите са взети от <https://www.scientificsentence.net/Radiations/>

Това явление има фундаментално значение в позитронно-емисионната томография (PET), където регистрацията на двата анихилационни фотона позволява пространствено локализиране на радиофармацевтика. Също така образуването на двойки играе съществена роля при транспорта на високоенергийни фотони в радиотерапията.

1.1.4. Взаимодействие на заредени частици с веществото

Заредените частици – електрони, протони, α -частици и тежки йони – взаимодействат с веществото главно чрез Кулонови сили с електроните и ядрата на атомите. При преминаването им през средата те постепенно губят енергия, като основният механизъм е йонизацията и възбуждането на атомите. При тежките заредени частици ядрените взаимодействия обикновено имат второстепенно значение в сравнение с електромагнитните процеси.

Средната загуба на енергия на единица път, наричана спираща способност, се описва от уравнението на Бете-Блох [43, 52, 53]:

$$-\frac{dE}{dx} = \frac{4\pi e^2 Z z^2}{m_e v^2} n \left[\ln \left(\frac{2m_e v^2}{I} \right) - \ln(1 - \beta^2) - \beta^2 \right] \quad (9)$$

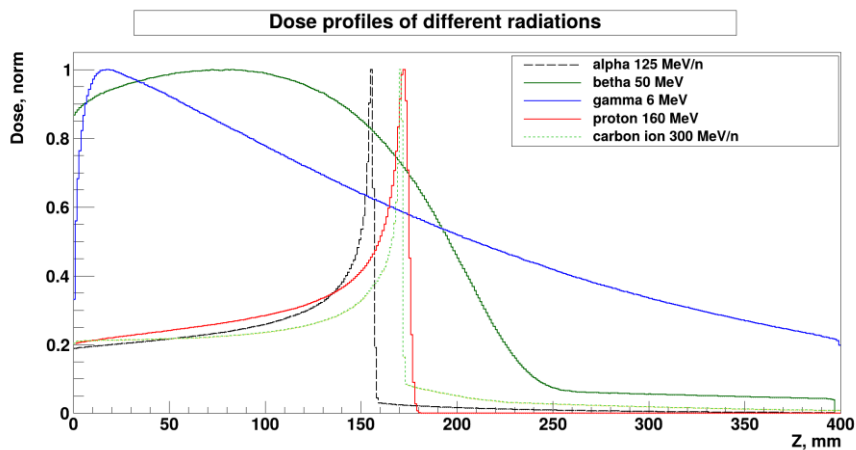
където: z е зарядът на частицата, v е нейната скорост, n е електронната плътност на средата, Z е атомният номер на абсорбера, I е средният йонизационен потенциал, а $\beta = v/c$.

От уравнението следва, че спиращата способност е пропорционална на квадрата на заряда на частицата z^2 и нараства при намаляване на нейната скорост. Това обуславя значително по-високите енергийни загуби на тежките йони в сравнение с леките заредени частици.

Особено важна характеристика на тежките заредени частици е наличието на ясно изразен максимум на отдадената енергия в края на техния пробег, известен като пик на Браг. В тази област скоростта на частицата намалява значително, което води до рязко увеличаване на линейния енергиен трансфер и на локално погълнатата

доза. Това свойство е фундаменталната физична основа на адронната терапия, тъй като позволява максимално предаване на енергия в туморния обем при минимално облъчване на околните здрави тъкани [43, 45].

При електроните, поради малката им маса, освен колизионните загуби съществен принос имат и радиационните загуби чрез спиращо излъчване, особено при високи енергии и в среди с голям атомен номер. Това различава тяхното поведение от това на тежките заредени частици и определя спецификата на електронната лъчетерапия.



Фигура 3. Схематично представяне на съществените различия на дълбочинното предаване на енергия за различни видове йонизиращи лъчения от фотони, електрони, протони, хелиеви ядра и въглеродни йони.

1.1.5. Спираща способност и линеен енергиен трансфер (LET)

Спиращата способност S представлява средната загуба на кинетична енергия на заредена частица на единица разстояние в средата и се дефинира чрез израза:

$$S = - \frac{dE}{dx} \quad (10)$$

където dE е загубената енергия, а dx елементарен участък от траекторията ѝ. Спиращата способност е една от основните величини при описването на транспорта на заредени частици във веществото. Тя обикновено се разделя на две съставки:

- **колизионна спираща способност**, свързана с йонизация и възбуждане на атомите;
- **радиационна спираща способност**, обусловена от излъчване на спиращо лъчение, особено важно за електрони при високи енергии.

Линейният енергиен трансфер (Linear Energy Transfer, LET) характеризира количеството енергия, отдадено локално по траекторията на частицата, и се определя от [6, 26]:

$$LET = \frac{dE}{dl} \quad (11)$$

където: dE е енергията, предадена на средата, а dl малък елемент от пътя на частицата.

За тежки заредени частици LET практически съвпада с колизионната компонента на спиращата способност.

Величината LET е от съществено значение в радиобиологията, тъй като определя пространственото разпределение на отдадената енергия на микроскопично ниво. Частиците с нисък LET, като фотони и електрони, създават разреждени йонизационни събития, докато частици с висок LET, например α -частици и въглеродни йони, формират плътни йонизационни трасета.

Тази висока плътност на йонизация води до образуване на комплексни и трудно възстановими ДНК увреждания, включително двойноверижни разкъсвания и клъстериранни лезии. Поради това високият LET е пряко свързан с повишена относителна биологична ефективност (RBE), което представлява основно предимство на въглеродно-йонната терапия при лечение на радиорезистентни тумори [6, 24].

1.2. Дозиметрични величини и единици

1.2.1. Абсорбирана доза

Абсорбираната доза (D) се дефинира в Доклад № 85 на Международна Комисия по Радиационни Единици и измервания като [54]:

$$D = \frac{d\varepsilon}{dm} \quad (12)$$

където $d\varepsilon$ е средната предадена енергия, а dm – масата на облъчения обем.

Единица в SI: **Грей (Gy)**, $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$

Абсорбираната доза е основната физична величина, използвана за количествено описание на погълнатата енергия при лъчелечение и при числено моделиране на транспорт на лъчение.

1.2.2. Еквивалентна и ефективна доза

Съгласно Публикация № 103 на Международната Комисия по Радиационна Защита [55], еквивалентната H_T и ефективната H_E доза се определят чрез:

$$H_T = \sum_R \omega_R D_{T,R} \quad (13)$$

където ω_R е радиационен тегловен фактор, а $D_{T,R}$ е дозата от конкретен вид лъчение в конкретен орган или тъкан.

$$H_E = \sum_T \omega_T H_T \quad (14)$$

където ω_T са тъканни тегловни фактори.

Тази величина се използва основно в радиационната защита и оценката на радиационният риск за популация и не се използват директно в радиотерапевтичното планиране.

1.2.3. Керма и произведение Керма–площ (DAP/KAP)

Керма (Kinetic Energy Released per unit MAss) представлява сумарната начална кинетична енергия, предадена от индиректно йонизиращи частици (например фотони) в единица маса от средата и преобразувана в кинетична енергия на вторични заредени частици. Тя се дефинира като:

$$K = \frac{dE_{tr}}{dm} \quad (15)$$

където dE_{tr} е сумарната кинетична енергия, предадена на всички избити заредени частици, а dm е елементарна масата от облъченото вещество.

Единицата за Керма в Международната система SI е Грей (Gy), като: $1 Gy = 1 J \cdot kg^{-1}$

Кермата е особено удобна за експериментално определяне при фотонни полета, тъй като може да бъде измерена директно с йонизационни камери. При наличие на

електронно равновесие (charged particle equilibrium, CPE) и при пренебрежимо спиращно излъчване, Кермата и погълнатата доза количествено са равни: $K \approx D$

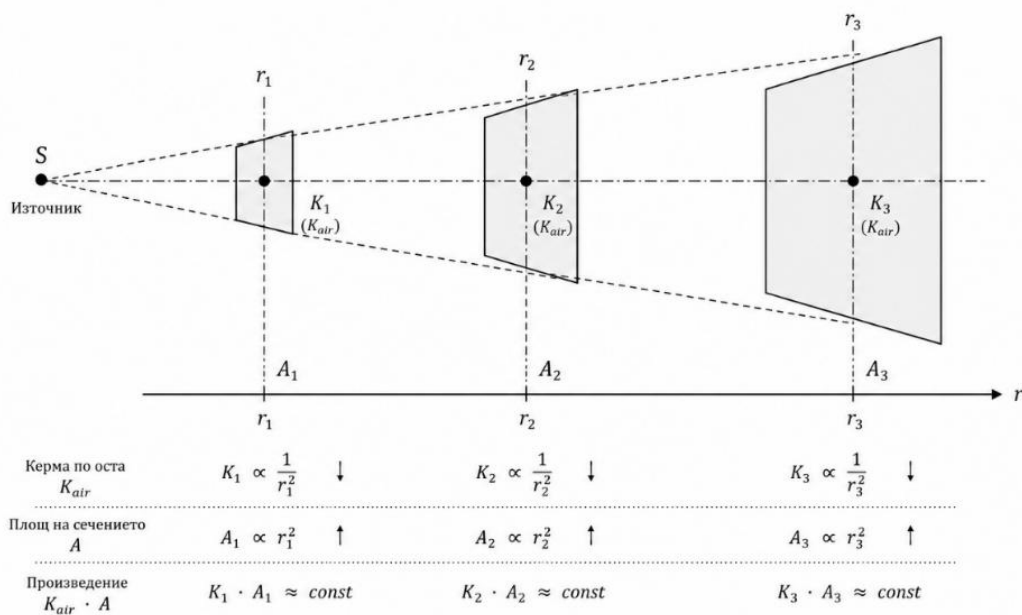
Това приближение е валидно за голяма част от диагностичния енергиен диапазон [43].

В диагностичната радиология широко приложение намира произведението Керма–площ (Kerma–Area Product, KAP), известно още като Dose–Area Product (DAP):

$$DAP = \int_A K dA \tag{16}$$

където K е въздушната керма в дадена точка от централната ос на разпространение на лъча, а A е площта на лъчевото поле в равнината перпендикулярна на оста.

Единицата за KAP е: Gy·m².



Фигура 4. Схематично представяне на физичния принцип на произведението Керма–площ. При разпространението на дивергентния рентгенов лъч въздушната Керма K_{air} по централната ос намалява пропорционално на $1/r^2$, докато напречната площ на лъчевото поле A нараства пропорционално на r^2 . В резултат произведението $K_{air} \cdot A$ остава приблизително постоянно и слабо зависимо от разстоянието до рентгеновия източник.

Тази величина е практически независима от разстоянието до източника, тъй като Кермата намалява пропорционално с квадрата на разстоянието от източника, а съответната напречна площ на лъчението се увеличава пропорционално с квадрата на разстоянието от източника и съответно взаимно се компенсират (Фигура 4).

КАР е една от основните оперативни дозиметрични величини в интервенционалната и конвенционалната рентгенова диагностика. То корелира добре с общата предадена енергия в пациента, и позволява ретроспективна оценка на ефективната доза чрез подходящи конверсионни коефициенти. Поради това КАР се използва широко за мониторинг на дозата на пациента, оптимизация на процедурите и оценка на радиационния риск [43, 54].

1.2.4. Мощност на дозата и ултрависока мощност на дозата (UHDR)

Мощността на дозата характеризира скоростта, с която се депозира погълнатата доза в облъчвания обем, и се дефинира чрез израза:

$$\dot{D} = \frac{dD}{dt} \quad (17)$$

където dD е прирастът на погълнатата доза, а dt съответният времеви интервал. Единицата в SI е Грей за секунда ($Gy \cdot s^{-1}$).

В конвенционалната лъчетерапия мощността на дозата обикновено е в диапазона от няколко cGy/s до няколко Gy/min . При ултрависоки мощности на дозата, характерни и за FLASH-радиотерапия, средната мощност на дозата надхвърля $40 Gy/s$, а при използване на импулсни ускорители, моментната мощност на дозата достига много по-високи стойности, от порядъка на $10^5 - 10^7 Gy/s$ [27, 29, 56].

При импулсно облъчване е необходимо ясно разграничаване между няколко различни дозиметрични величини.

Средна мощност на дозата: представлява отношението между общо доставената доза и цялото време на облъчване, включително интервалите между отделните импулси (или фракции в случая на конвенционална терапия). Именно тази величина най-често се използва при класифицирането на даден лъч като UHDR.

Мощност на дозата в импулс: определя се като дозата, доставена в рамките на един импулс, разделена на неговата продължителност. Тя описва средната интензивност по време на самия импулс.

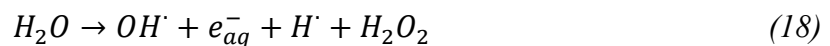
Моментна (или микроимпулсна) мощност на дозата: характеризира максималната локална скорост на поглъщане на енергия в рамките на микроструктурата на импулса. При линейните ускорители тази стойност може да бъде с няколко порядъка по-висока от мощността на дозата в импулс.

Разграничаването между тези три величини е от фундаментално значение при FLASH-радиотерапията, тъй като наличните експериментални данни показват, че биологичният FLASH-ефект зависи не само от общата доза, но и от времевата структура на облъчването, включително продължителността, честотата и амплитудата на отделните импулси. Това прави прецизното дефиниране и измерване на мощността на дозата критично важно за клиничното приложение на UHDR лъченията.

1.3. Взаимодействие на йонизиращите лъчения с жива материя

1.3.1. Радиохимични процеси

Тъй като водата съставлява приблизително 70% от масата на повечето клетки, първичното взаимодействие на йонизиращото лъчение с биологичната тъкан настъпва предимно през радиолиза на водата. При този процес енергията на лъчението йонизира и възбужда водните молекули, което води до образуването на високо реактивни химични продукти [13]:



където: $OH\cdot$ е хидроксилен радикал; e_{aq}^- е хидратен електрон; $H\cdot$ е водороден радикал; H_2O_2 е водороден пероксид (кислородна вода).

Хидроксилният радикал е най-реактивният и биологично значим продукт на радиолизата на водата. Поради изключително краткия си живот и високата химична активност той реагира почти мигновено с близко разположени биомолекули, включително ДНК, белтъци и липиди.

При лъчения/снопове с нисък LET, каквито са фотоните и електроните, по-голямата част от биологичните увреждания възникват именно по този индиректен механизъм. Генерираните свободни радикали атакуват молекулата на ДНК, предизвиквайки единични и двойноверижни разкъсвания, модификации на базите и кръстосани връзки.

За разлика от това, при снопове с висок LET, като протони и тежки йони, относителният дял на директните йонизационни събития в самата ДНК е значително по-висок. Въпреки това радиолизата на водата остава основен етап в радиационно-индуцираните биохимични процеси.

1.3.2. Биологични ефекти и ДНК увреждания

Йонизиращите лъчения могат да причинят различни типове увреждания на ДНК, включително единични разкъсвания на веригата (SSB), двойноверижни разкъсвания (DSB), както и комплексни кълстерни увреждания, при които множество лезии са пространствено локализирани в малък обем [15].

Лъченията с висок линеен енергиен трансфер (LET) водят до силно корелирани йонизационни събития по траекторията на частицата, което увеличава вероятността за възникване на комплексни и трудно поправими ДНК увреждания и определя тяхната по-висока относителна биологична ефективност.

Крайният биологичен ефект зависи в значителна степен от ефективността на клетъчните механизми за репарация на ДНК. Единичните разкъсвания обикновено се възстановяват с висока ефективност чрез базов ексцизионен механизъм на поправяне, докато двойноверижните разкъсвания се поправят основно чрез не-хомоложно свързване на краищата (NHEJ) или хомоложна рекомбинация (HR).

Не-хомоложното свързване на краищата представлява бърз, но по-малко точен процес, който може да доведе до мутации, докато хомоложната рекомбинация е по-точен механизъм, изискващ наличието на хомоложна ДНК последователност. При наличие на комплексни кълстерни увреждания, характерни за лъчения с висок LET, ефективността на тези репарационни механизми намалява, което увеличава вероятността за клетъчна смърт, хромозомни аберации или канцерогенни изменения.

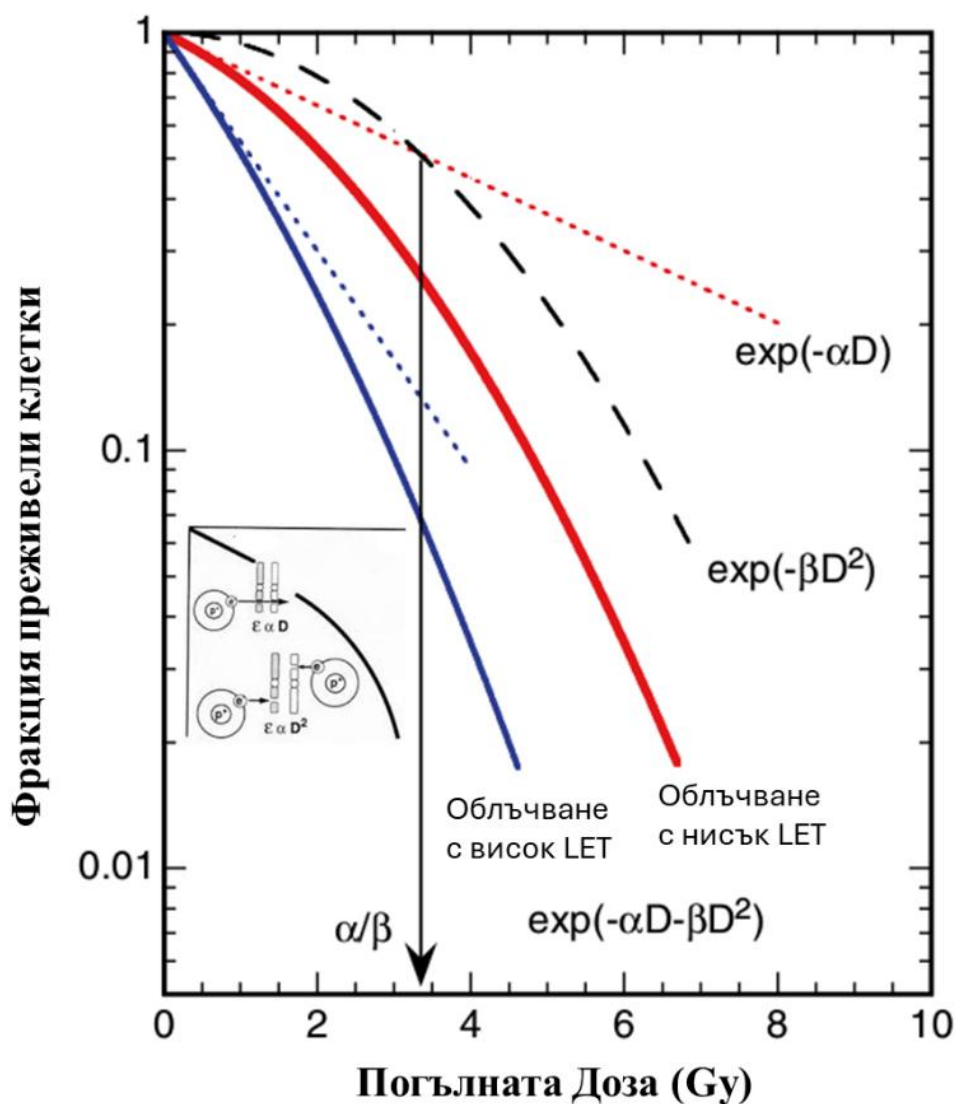
1.3.3. Радиобиологични модели

Основният математичен модел, използван за описание на клетъчната преживяемост след облъчване, е линейно-квадратичният (Linear-Quadratic, LQ) модел. Той изразява зависимостта между приложената доза и вероятността клетката да запази своята репродуктивна способност [6]:

$$SF = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (19)$$

където: SF е фракцията на преживелите клетки; α е коефициентът на линейния компонент, отразяващ леталните увреждания, причинени от единично йонизационно събитие; β е коефициентът на квадратичния компонент, описващ

уврежданията, възникващи в резултат на взаимодействието между две сублетални лезии; D е приложената погълната доза.



Фигура 5. Схематично представяне на линейно-квадратичния (LQ) модел за клетъчна преживяемост след облъчване. Показана е зависимостта между абсорбираната доза и фракцията преживели клетки, описвана чрез експоненциалната зависимост: $\exp^{-(\alpha D + \beta D^2)}$. Линейният компонент αD описва леталните увреждания, индуцирани от единични йонизационни събития, докато квадратичният компонент βD^2 отразява натрупването и взаимодействието на сублетални увреждания. Сравнени са характерни криви за облъчване с нисък и висок LET, илюстриращи влиянието на съотношението α/β върху формата на кривата на преживяемост и радиобиологичната чувствителност към фракциониране. Фигурите са взети от [57].

Линейният член αD доминира при ниски дози, докато квадратичният член βD^2 става все по-значим при нарастване на дозата. Това обуславя характерната кривина на кривите на клетъчна преживяемост.

Съотношението α/β е важен радиобиологичен параметър, който характеризира чувствителността на дадена тъкан към фракциониране. Тъкани и тумори с високо α/β са по-слабо зависими от размера на фракцията, докато тези с ниско α/β проявяват изразена фракционна чувствителност.

Линейно-квадратичният модел е фундаментален при планирането на лъчетерапията, включително при изчисляването на биологично ефективната доза (BED) и еквивалентната доза в 2Gy фракции (EQD2).

При ултрависоки мощности на дозата (UHDR), характерни за FLASH-радиотерапията, се наблюдават отклонения от предсказанията на класическия LQ модел. Причините вероятно са свързани с динамиката на кислородната консумация, промените в свободнорадикалната химия и нетривиалните времеви ефекти при импулсно облъчване. Поради това разработването на разширени радиобиологични модели за FLASH остава една от най-активните области в съвременната адронна и FLASH-радиобиология.

1.3.4. Относителна биологична ефективност (RBE)

RBE се дефинира като:

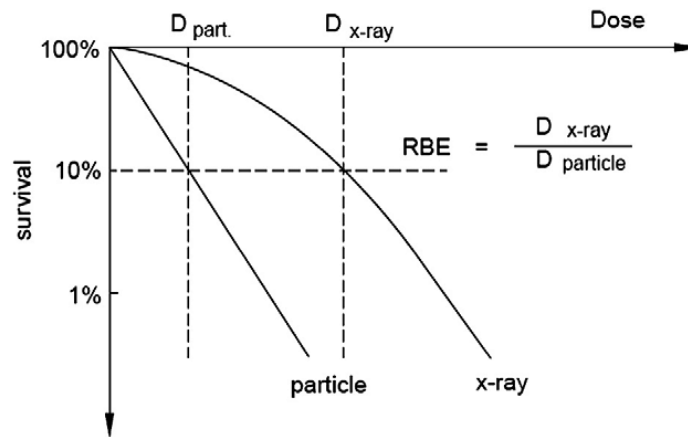
$$RBE = \frac{D_{ref}}{D_{test}} \quad (20)$$

където:

D_{ref} е доза от референтно лъчение (обикновено 250 kVp X-лъчи или Co-60 γ .),

D_{test} е доза от изследваното лъчение за постигане на същия биологичен ефект.

RBE зависи от: LET, типа клетка, дозата, биологичния краен ефект. За протони клинично се приема $RBE \approx 1.1$, докато за въглеродни йони RBE може да достигне 2–5, а за α -частици в областта на пика на Браг за някои видове клетки и до 20 [6, 24, 45].



Фигура 6. Схематично представяне на определянето на относителната биологична ефективност (Relative Biological Effectiveness, RBE) чрез сравнение на криви на клетъчна преживяемост за референтно фотонно лъчение и изследвано лъчение с по-висок LET. Показани са дозите, необходими за постигане на еднакъв биологичен ефект, определен при фракция преживели клетки $SF=10\%$. Отношението между референтната доза и дозата за изследваното лъчение определя стойността на RBE. Фигурата е взета от [58].

1.3.5. Кислороден усилващ коефициент (OER)

Наличието на кислород значително повишава радиочувствителността на клетките, като стабилизира радиационно-индуцираните ДНК увреждания и ги прави по-трудно поправими. Това явление е известно като кислороден усилващ ефект и се характеризира количествено чрез, кислороден усилващ коефициент (Oxygen Enhancement Ratio, OER):

$$OER = \frac{D_{\text{hypoxic}}}{D_{\text{aerated}}} \quad (21)$$

където:

D_{hypoxic} е дозата, необходима за постигане на определен биологичен ефект при хипоксични условия;

D_{aerated} е дозата, необходима за постигане на същия ефект при нормална оксигенация.

Стойността на OER винаги е по-голяма или равна на 1. Колкото по-висока е тя, толкова по-силно присъствието на кислород усилва радиационния ефект.

При лъчения с нисък LET, като рентгенови и γ -лъчи, типичните стойности са в диапазона 2.5–3. Това означава, че хипоксичните клетки изискват приблизително три пъти по-висока доза за постигане на същото ниво на клетъчно унищожаване. С

увеличаване на LET стойността на OER прогресивно намалява и при снопове с висок LET, като въглеродни йони или α -частици, се доближава до единица. В този случай ефективността на облъчването става значително по-слабо зависима от кислородната концентрация, тъй като плътната йонизация предизвиква директни, трудно възстановими ДНК увреждания [6, 24].

Това свойство е едно от най-важните предимства на адронната терапия при лечението на хипоксични, радиорезистентни тумори. Освен това динамичните промени в кислородната концентрация по време на ултра бързо облъчване се разглеждат като един от водещите механизми, потенциално отговорни за FLASH-ефекта, което прави OER централен параметър в съвременната FLASH-радиобиология [27, 56].

1.4. Преход към стохастично моделиране и Монте Карло методология

Представените в настоящата глава физични и радиобиологични механизми описват фундаменталните процеси на взаимодействие между йонизиращите лъчения и веществото. Въпреки аналитичната строгост на уравненията (1)–(21), тяхното директно използване при клинично-реалистични геометрии, хетерогенни среди и сложни времеви структури на лъча е практически ограничено.

В реални условия транспортът на йонизиращи частици в средата представлява последователност от голям брой стохастични събития. Всяка частица претърпява вероятно определени взаимодействия, разсейва се под случайни ъгли, губи енергия на дискретни стъпки, генерира вторични частици и, при импулсни източници, следва специфична времева структура на лъча. Именно тази случайна природа на микроскопичните взаимодействия налага използването на статистически методи при моделирането на транспорта.

Формално този процес се описва от линейното транспортно уравнение на Болцман:

$$\mathbf{\Omega} \cdot \nabla \psi(\mathbf{r}, E, \mathbf{\Omega}) + \Sigma_t \psi(\mathbf{r}, E, \mathbf{\Omega}) = \int \Sigma_s(E' - E, \mathbf{\Omega}' - \mathbf{\Omega}) \psi(\mathbf{r}, E', \mathbf{\Omega}') dE' d\mathbf{\Omega}' + S(\mathbf{r}, E, \mathbf{\Omega}) \quad (22)$$

където:

$\psi(\mathbf{r}, E, \mathbf{\Omega})$ е ъгловата фазова плътност на частиците, описваща броя частици в точка \mathbf{r} , с енергия E , движещи се в посока $\mathbf{\Omega}$;

$\Omega \cdot \nabla \psi$ е транспортен член, характеризиращ пространственото пренасяне на частици;

Σ_t е макроскопичното пълно сечение за взаимодействие;

$\Sigma_s(E' - E, \Omega' - \Omega)$ е двойно диференциалното макроскопично сечение за разсейване;

$S(r, E, \Omega)$ е член зависещ от източника, описващ първично генерираните частици.

Лявата страна на (22) описва намаляването на потока вследствие на взаимодействия, докато дясната страна отчита приноса от разсейване и външни източници.

Аналитично решение на това интегро-диференциално уравнение е възможно единствено за силно идеализирани случаи с, прости геометрии, моноенергетични източници и хомогенни среди. При реалистични клинични приложения, включващи сложна анатомия, хетерогенни тъкани и широк енергиен спектър, директното аналитично решение е практически невъзможно.

Поради това числените методи, и най-вече методът Монте Карло за интегриране, са се превърнали в златен стандарт за решаване на транспортната задача. Те симулират индивидуалните траектории на голям брой частици чрез случайно семплиране на вероятностните разпределения на взаимодействията, разсейването, загубите на енергия и вторичното образуване на йонизиращи частици. Това позволява изключително точно моделиране на транспортните процеси в сложни среди и лежи в основата на съвременната медицинска физика, радиационната дозиметрия и лъчетерапевтичното планиране [38, 59].

1.4.1. Стохастична интерпретация на радиационният транспорт

Методът Монте Карло представлява директна числена реализация на стохастичния характер на радиационния транспорт. Вместо да се решава аналитично транспортното уравнение на Болцман, се проследяват индивидуалните траектории на голям брой частици, като всяко взаимодействие се генерира чрез случайно семплиране от съответните вероятностни разпределения.

За всяка частица последователно се определят типът на взаимодействието, ъгълът на разсейване, енергийната загуба и евентуалното раждане на вторични частици.

Тези величини се извличат от известните диференциални сечения, вероятностните закони за разсейване и разпределенията на загубите на енергия.

Една от фундаменталните стъпки в Монте Карло симулацията е определянето на дължината на свободния пробег – разстоянието, което частицата изминава преди следващото взаимодействие. То се получава чрез инверсия на експоненциалното разпределение:

$$\Lambda = -\frac{1}{\Sigma_t} \ln \xi \quad (23)$$

където: Λ е дължината на свободния пробег; Σ_t е макроскопичното пълно сечение за взаимодействие; ξ е равномерно разпределена случайна величина в интервала (0,1). Този израз следва директно от закона за експоненциалното затихване и гарантира коректното статистическо възпроизвеждане на физичния процес.

Чрез акумулиране на голям брой независими истории се получават статистически оценки на практически всички интересоващи ни физични величини: абсорбирана доза (12), линеен енергиен трансфер (11), пространствено разпределение на енергийното депозиране, спектри на вторичните частици и времеви характеристики при импулсно облъчване.

Точността на Монте Карло резултатите е пропорционална на $1/\sqrt{N}$, където N е броят на симулираните истории. Поради тази причина високоточните изчисления изискват значителен брой частици и съответно сериозни изчислителни ресурси.

Благодарение на своята физична строгост и универсалност, Монте Карло методът е утвърден като референтен стандарт в дозиметрията, лъчетерапевтичното планиране, радиационната защита и изследванията на FLASH и адронната терапия.

1.4.2. Значение при адронна и UHDR радиотерапия

При частици с висок LET (въглеродни йони) и при ултрависока мощност на дозата:

- микродозиметричното разпределение става силно хетерогенно;
- RBE (20) и OER (21) стават пространствено зависими величини;
- времевата структура на лъча/снопа влияе върху радиохимичната кинетика.

Тези явления не могат да бъдат описани единствено чрез макроскопични дозиметрични параметри. Необходимо е микроскопично моделиране на енергийното депозиране в мащаби от порядъка на микрометри и наносекунди.

Монте Карло подходът предоставя именно такава възможност и представлява златен стандарт в медицинската физика [40, 43, 44].

1.4.3. Логическа връзка с целите на дисертацията

В контекста на настоящата дисертация:

- физичните зависимости (1)–(11) определят микроскопичния транспорт;
- дозиметричните величини (12)–(18) осигуряват макроскопичната клинична интерпретация;
- радиобиологичните параметри (19)–(21) свързват физиката с биологичния отговор;
- уравнение (22) формализира стохастичната природа на процеса;
- израз (23) представлява базов алгоритмичен елемент на Монте Карло симулациите.

Глава 2. Компютърни методи за симулация на лъчеви процеси

В Глава 1-ва радиационният транспорт беше формулиран чрез линейното транспортно уравнение (22), което описва еволюцията на ъгловата плътност $\psi(r, \Omega, E)$ в шестмерното фазово пространство. Поради сложността на реалните геометрии, широките енергийни спектри на излъчването и нелокалния характер на разсейването, аналитично решение на това уравнение съществува само за идеализирани случаи.

Монте Карло методът за решаване на интеграли, предоставя статистическа реализация на операторното решение на транспортното уравнение чрез директна симулация на индивидуалните траектории на частиците и техните взаимодействия с веществото. Този подход се базира на фундаменталните идеи на теорията на вероятностите и стохастичните процеси и позволява числено пресмятане на величини като флуенс, предаване на енергия и абсорбирана доза в сложни геометрии. Основите на метода са формулирани в класическите работи на Николас Метрополис и Станислав Улам и впоследствие са развити в редица фундаментални трудове по транспорт на частици и радиационна физика [38, 40, 59, 60].

В настоящата глава се разглеждат математическите принципи на Монте Карло транспорта, алгоритмите за стохастично моделиране на взаимодействията, методите за намаляване на статистическата неопределеност, както и използваните в настоящия труд симулационни платформи.

2.1. Общи принципи на Монте Карло методите

2.1.1. Операторна формулировка

Линейното транспортно уравнение на Болцман (22) може да бъде представено в компактна операторна форма, което значително улеснява неговия теоретичен анализ и служи като математична основа на Монте Карло методите. В този запис транспортната задача се формулира като операторно уравнение:

$$\mathcal{L}\psi = S \tag{24}$$

където:

\mathcal{L} е линейният транспортен оператор;

$\psi = \psi(r, E, \Omega)$ е ъгловата фазова плътност на частиците;

$S = S(r, E, \Omega)$ е зависещ от източниците член.

Транспортният оператор обединява процесите на пренос, загуба и разсейване и може да бъде записан като:

$$\mathcal{L} = \Omega \cdot \nabla + \Sigma_t(E)\mathcal{K}, \quad (25)$$

където:

$\Omega \cdot \nabla$ е операторът на пространствения транспорт;

$\Sigma_t(E)$ е макроскопичното пълно сечение за взаимодействие при енергия E ;

\mathcal{K} е интегралният оператор на разсейване.

Интегралният оператор \mathcal{K} описва преразпределението на частиците по енергия и направление вследствие на разсейване:

$$\mathcal{K}\psi = \int \Sigma_s(E' \rightarrow E, \Omega' \rightarrow \Omega) \psi(r, \Omega', E'), dE' d\Omega'. \quad (26)$$

където:

$\Sigma_s(E' \rightarrow E, \Omega' \rightarrow \Omega)$ е двойно диференциалното макроскопично сечение за разсейване;

E' и Ω' са енергията и направлението преди взаимодействието;

E и Ω са енергията и направлението след взаимодействието.

Операторът \mathcal{K} отчита приноса на всички частици, които вследствие на разсейване достигат разглежданото фазово състояние (r, E, Ω) .

Тази операторна формулировка е класическа и лежи в основата на съвременната теория на неутронния и фотонния транспорт, както и на Монте Карло алгоритмите за симулация на радиационни полета. Именно тя позволява последващото извеждане на интегралните представяния, вероятностните интерпретации и рекурсивните алгоритми, използвани в кодове като EGSnrc, Geant4, MCNP и TOPAS [59-62].

2.1.2. Интегрална и вероятностна интерпретация

Характеристичното решение на уравнението (22) може да бъде представено в интегрален вид. Този запис има фундаментално значение, тъй като непосредствено разкрива вероятностната природа на радиационния транспорт:

$$\psi(s) = \psi(0)e^{-\int_0^s \Sigma_t ds'} + \int_0^s q(s')e^{-\int_{s'}^s \Sigma_t ds''} ds'. \quad (27)$$

където:

- $\psi(s)$ е фазовата плътност на частиците на разстояние s по траекторията;
- $\psi(0)$ е началната стойност в началната точка;
- Σ_t е макроскопичното пълно сечение за взаимодействие;
- $q(s)$ е локалният източников член, включващ разсейване и външни източници.

Първият член описва частиците, които изминават разстоянието от 0 до s без взаимодействие. Експоненциалният множител представлява вероятността за отсъствие на взаимодействие по този участък и е известен като **вероятност за оцеляване** или **attenuation factor**. Вторият член отчита приноса на всички частици, генерирани по пътя вследствие на разсейване или вторични източници, които впоследствие достигат точката s без допълнителни взаимодействия.

Тази интегрална форма позволява естествено вероятностно тълкуване. Решението може да бъде представено като математическо очакване върху пространството на всички възможни траектории Γ :

$$\psi = \int_{\Gamma} W(\gamma) dP(\gamma) = \mathbb{E}[W] \quad (28)$$

където:

- γ е конкретна случайна траектория на частица;
- $P(\gamma)$ е вероятностната мярка върху пространството на траекториите;
- $W(\gamma)$ е статистическото тегло (score), асоциирано с траекторията;
- $\mathbb{E}[W]$ е математическото очакване на тази случайна величина.

Това представяне е теоретичната основа на метода Монте Карло. Вместо аналитично интегриране върху огромното пространство на всички възможни траектории,

Монте Карло методът представлява числена оценка на това математическо очакване чрез симулация на голям брой независими реализации на стохастичния транспортен процес (истории):

$$\hat{\psi}^N = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N W_i \quad (29)$$

Съгласно закона за големите числа тази оценка е сходяща към точното решение при $N \rightarrow \infty$, а статистическата неопределеност намалява пропорционално на $1/\sqrt{N}$.

Така Монте Карло методът осигурява директна числена реализация на физическия стохастичен процес и представлява естественото изчислително решение на транспортното уравнение на Болцман (22) [59-63].

2.1.3. Стохастично моделиране на взаимодействията

Физическата основа на Монте Карло метода се състои в стохастичното моделиране на индивидуалните взаимодействия между частиците и веществото. Всяко взаимодействие се разглежда като случайно събитие, чиято вероятност се определя от съответните макроскопични сечения.

Вероятността частица да взаимодейства в участък от пътя dx е:

$$dP = \Sigma_t(E)dx \quad (30)$$

където:

$\Sigma_t(E)$ е макроскопичното пълно сечение за взаимодействие при енергия E ;
 dx е безкрайно малък елемент от пътя.

Тъй като взаимодействията са независими събития, вероятността частицата да не е взаимодействала след изминаване на разстояние l удовлетворява уравнението:

$$\frac{dP}{dl} = -\Sigma_t P \quad (31)$$

Което има решение във вид на експоненциален закон на затихване:

$$P(L > l) = e^{-\Sigma_t l} \quad (32)$$

Тази функция дава вероятността свободният пробег L да надвишава стойността l .

Съответната плътност на вероятността е:

$$f_L(l) = \Sigma_t e^{-\Sigma_t l}. \quad (33)$$

От която чрез обратна функция се генерира дължината на свободния пробег:

$$l = -\frac{1}{\Sigma_t} \ln \xi \tag{34}$$

където ξ е равномерно разпределена случайна величина в интервала $(0,1)$.

След определяне на мястото на взаимодействие трябва да се избере конкретен физичен процес. Типът взаимодействие се избира въз основа на относителните макроскопични сечения:

$$P_k = \frac{\Sigma_k}{\Sigma_t} \tag{35}$$

където:

Σ_k е макроскопичното сечение за процес k ;

P_k е вероятността именно този процес да настъпи.

По този начин последователността от взаимодействия образува Марковски процес, тъй като всяко следващо състояние зависи единствено от текущото състояние на частицата, но не и от предходната ѝ история. Състоянието се описва чрез фазовия вектор:

$$X = (r, \Omega, E, \omega) \tag{36}$$

където:

r е пространственото положение;

Ω е направлението на движение;

E е кинетичната енергия;

ω е статистическото тегло на частицата.

Тази Марковска структура е фундаментална за всички Монте Карло транспортни алгоритми и лежи в основата на съвременните кодове за радиационен транспорт като Geant4, MCNP, FLUKA и EGSnrc [59-63].

2.1.4. Числени алгоритми и статистическа точност

Основната цел на Монте Карло симулацията е численото оценяване на дадена физична величина, която може да бъде представена като математическо очакване на случайна величина. Нека търсената величина бъде:

$$Q = \mathbb{E}[X] \tag{37}$$

където X е случайна величина, описваща приноса на една индивидуална история (particle history) към оценяваната величина.

При симулиране на N независими истории Монте Карло оценката се получава като аритметично средно:

$$\hat{Q}_N = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N X_i \quad (38)$$

където X_i е приносът от i -тата симулирана история.

Съгласно закона за големите числа, при $N \rightarrow \infty$ оценката \hat{Q}_N е сходяща към точната стойност на Q .

Статистическата неопределеност на оценката се характеризира чрез нейната дисперсия:

$$\text{Var}(\hat{Q}_N) = \frac{\sigma^2}{N} \quad (39)$$

където $\sigma^2 = \text{Var}(X)$ е дисперсията на единичната история.

Съответната стандартна статистическа грешка е:

$$\sigma_{\hat{Q}} = \frac{\sigma}{\sqrt{N}} \quad (40)$$

Тази зависимост е едно от най-важните свойства на Монте Карло метода. Тя показва, че статистическата грешка намалява пропорционално на $N^{-1/2}$. Например, за двукратно подобряване на точността е необходимо четирикратно увеличаване на броя на симулираните истории.

Това сравнително бавно сходимо поведение определя изчислителната цена на Монте Карло методите и обуславя необходимостта от използване на техники за намаляване на дисперсията, като извадково претегляне по значимост (importance sampling), руска рулетка (Russian roulette), разделяне на частици (splitting) и корелирано семплиране (correlated sampling).

На практика резултатите от Монте Карло симулациите винаги трябва да се представят заедно със съответната статистическа неопределеност. Относителната статистическа грешка обикновено се дефинира като:

$$R = \frac{\sigma_{\hat{Q}}}{\hat{Q}_N} \quad (41)$$

и служи като основен критерий за качеството и надеждността на симулацията.

Тези статистически принципи лежат в основата на всички съвременни Монте Карло кодове, използвани в медицинската физика, радиационната дозиметрия и лъчетерапевтичното планиране [59-63].

2.1.5. Техники за намаляване на дисперсията

Една от основните слабости на Монте Карло метода е сравнително бавната сходимост, при която статистическата грешка намалява пропорционално на $N^{-1/2}$. Поради това широко се използват специални техники за намаляване на дисперсията (Variance Reduction Techniques, VRT), чиято цел е да се подобри статистическата точност без увеличаване на броя симулирани истории и без въвеждане на систематично отклонение.

2.1.5.1. Извадково претегляне по значимост (Importance Sampling)

Една от най-важните и фундаментални техники е извадковото претегляне по значимост. Нека търсената величина е представена като интеграл:

$$Q = \int f(x)p(x)dx \quad (42)$$

където: $f(x)$ е оценяваната функция, а $p(x)$ е оригиналната плътност на вероятността.

Ако вместо директно семплиране от $p(x)$ използваме помощно разпределение $q(x)$, което концентрира повече проби в най-значимите области, тогава получаваме:

$$Q = \int f(x) \frac{p(x)}{q(x)} q(x) dx = \mathbb{E}_q \left[f(x) \frac{p(x)}{q(x)} \right] \quad (43)$$

където $\mathbb{E}_q[\cdot]$ означава математическо очакване спрямо разпределението $q(x)$.

Съответната Монте Карло оценка е:

$$\hat{Q}N = \frac{1}{N} \sum_i f(x_i) \frac{p(x_i)}{q(x_i)} \quad (44)$$

където извадките x_i се генерират от помощното разпределение $q(x)$.

Отношението:

$$w(x) = \frac{p(x)}{q(x)} \quad (45)$$

се нарича статистическа тежест (statistical weight) и компенсира промяната на разпределението.

Основната идея е да се увеличи честотата на редки, но важни събития, които имат съществен принос към крайната оценка. Така се намалява дисперсията и се подобрява ефективността на симулацията.

В радиационния транспорт „importance sampling“ намира широко приложение при:

- насочване на частици към малки чувствителни обеми;
- увеличаване на вероятността за дълбоко проникващи частици;
- подобряване на статистиката в области с нисък флуенс;
- оптимизация на изчисленията за дозите в критични органи.

Правилният избор на помощното разпределение е ключов за ефективността на метода. В идеалния случай то трябва да бъде пропорционално на абсолютната стойност на интегралната функция, което минимизира дисперсията.

Извадковото претегляне по значимост е една от най-мощните и универсални техники за ускоряване на Монте Карло симулациите и лежи в основата на множество съвременни алгоритми за радиационен транспорт [59-63].

2.1.5.2. Руска рулетка

Техниката руска рулетка е класически метод за намаляване на дисперсията, използван за елиминиране на частици с малко статистическо тегло, които имат

незначителен принос към крайния резултат, но изискват значително изчислително време.

При тази процедура частица със статистическо тегло ω се запазва с вероятност p . Ако частицата оцелее, нейното ново тегло се увеличава съгласно изрази:

$$\omega' = \frac{\omega}{p} \tag{46}$$

където:

ω е първоначалното статистическо тегло;

p е вероятността за оцеляване;

ω' е новото тегло на оцелялата частица.

С вероятност $1 - p$ частицата се прекратява и повече не се проследява.

Ключовото свойство на метода е, че математическото очакване остава непроменено:

$$E[\omega'] = p \cdot \frac{\omega}{p} + (1 - p) \cdot 0 = \omega \tag{47}$$

Техниката е **несмещена**, тоест не въвежда систематична грешка в крайната оценка.

Руската рулетка е особено ефективна при проследяване на вторични частици с ниска енергия или малко тегло, чийто принос към интересуващата величина е минимален. Чрез преждевременното им прекратяване се намалява изчислителното време, без да се нарушава точността на симулацията.

В практиката тази техника често се комбинира с метода разделяне на частици (splitting), като двата подхода осигуряват оптимално управление на статистическите тегла в различните области на геометрията.

Руската рулетка е стандартен компонент на практически всички съвременни Монте Карло кодове за радиационен транспорт, включително Geant4 и FLUKA [59-63].

2.1.5.3. Разделяне на частици (Splitting)

Техниката разделяне на частици (Particle Splitting) представлява един от най-ефективните методи за намаляване на дисперсията при Монте Карло симулации.

Тя се използва в области от геометрията или фазовото пространство, които имат особено голямо значение за крайната оценявана величина.

При навлизане на частица в такава област тя се заменя с n идентични копия, всяко от които продължава да се проследява независимо. За да се запази несмещеността на оценката, теглото на всяко копие се намалява:

$$\omega' = \frac{\omega}{n}, \quad \sum_{i=1}^n \omega' = \omega \quad (48)$$

където: ω е първоначалното статистическо тегло; n е броят на генерираните копия; ω' е теглото на всяка дъщерна частица.

Запазването на сумарното тегло гарантира, че математическото очакване на оценяваната величина остава непроменено, тоест методът не въвежда систематично отклонение.

Основното предимство на „splitting“ техниката е значителното подобряване на статистиката в региони с ниска вероятност за достигане, например:

- дълбоко разположени детектори;
- малки чувствителни обеми;
- области зад дебела защита;
- туморни обеми при радиотерапевтично планиране.

Чрез увеличаване на броя частици в критичните области се намалява локалната статистическа неопределеност, без да е необходимо пропорционално увеличаване на общия брой първични истории.

На практика „splitting“ техниката почти винаги се комбинира с техниката руска рулетка, която редуцира броя на частиците в по-малко важните области. Тази комбинация позволява поддържане на приблизително оптимална популация от частици в цялата симулация.

Разделянето на частици е основен инструмент в съвременните Монте Карло кодове и играе особено важна роля при високоточните дозиметрични изчисления в медицинската физика и радиационната защита [59-63].

2.1.5.4. Спрегната (Adjoint) формулировка

Спрегнатата, или „adjoint“, формулировка е фундаментален инструмент в теорията на радиационния транспорт и в съвременните техники за намаляване на дисперсията. Тя позволява да се оцени колко силно дадено фазово състояние влияе върху избрана изходна величина, например дозата в определен обем.

Спрегнатият оператор се дефинира чрез скаларното произведение в съответното функционално пространство:

$$\langle \phi, L\psi \rangle = \langle L^\dagger \phi, \psi \rangle \quad (49)$$

където:

ψ е директният (forward) флуенс;

ϕ е произволна тестова функция;

L е директният транспортен оператор;

L^\dagger е спрягнатият транспортен оператор.

За линейното транспортно уравнение спрегнатият транспортен оператор има вида:

$$L^\dagger = -\Omega \cdot \nabla + \Sigma_t - K^\dagger \quad (50)$$

където K^\dagger е спрегнат оператор на разсейване. Отрицателният знак пред транспортния член, отразява обратното проследяване на частиците във фазовото пространство.

Съответното спрегнато транспортно уравнение е:

$$L^\dagger \psi^\dagger = g \quad (51)$$

където: ψ^\dagger е спрегнат флуенс, а g е функцията на отклик (response function), например дозовата чувствителност на детектор или туморен обем.

Физически, $\psi^\dagger(X)$ описва значимостта (importance) на частица, намираща се във фазово състояние X , за крайния оценяван функционал.

Например, функционалът на дозата може да бъде записан като:

$$D = \langle \psi, g \rangle = \langle S, \psi^\dagger \rangle. \quad (52)$$

Това равенство е известно като **реципрочна теорема** и лежи в основата на множество „adjoint“ методи.

Особено важно приложение намира при конструиране на оптимални разпределения за „importance sampling“. Теоретично оптималното помощно разпределение е:

$$q^*(X) \propto \psi^\dagger(X), p(X) \quad (53)$$

където: $p(X)$ е оригиналното разпределение, а $q^*(X)$ е оптималното разпределение.

Този резултат показва, че пробите трябва да се концентрират в онези области на фазовото пространство, които имат най-голям принос към интересуващата величина.

„Adjoint“ методите намират широко приложение в:

- оптимизацията на Монте Карло симулации;
- оценката на чувствителността;
- решаването на обратни задачи;
- радиотерапевтичното планиране;
- моделирането на детекторни системи.

Те представляват математическата основа на най-ефективните „variance reduction“ алгоритми в съвременните транспортни кодове [59-64].

2.1.6. Генериране на случайни числа

Монте Карло методите изискват генериране на голям брой случайни величини, използвани при определяне на свободния пробег, типа взаимодействие, ъглите на разсейване и енергийните загуби. На практика се използват псевдослучайни генератори, които създават детерминистични последователности от числа с равномерно разпределение в интервала $(0, 1)$.

Качеството на генератора се определя от неговия период, равномерността на разпределението и липсата на статистически корелации. Един от най-широко използваните генератори е „Mersenne Twister“, който има голяма „посявка“: $(2^{19937} - 1)$. В много физични симулационни пакети, включително в Geant4, се използва генераторът RANLUX, разработен от Мартин Лушер, който осигурява висока степен на статистическа независимост между генерираните числа. Надеждността на тези генератори е от съществено значение за точността на Монте Карло симулациите, тъй като всяко статистическо отклонение в случайните последователности може да доведе до систематични грешки в изчислените физични величини.

2.2. Пакет за симулиране GEANT4

Geant4 представлява модулна обектно-ориентирана програмна платформа за Монте Карло симулации на транспорта на частици в материята, разработена първоначално в ЦЕРН и понастоящем поддържана от международна колаборация [61, 62]. Поради своята гъвкавост, висока физична достоверност и широк набор от реализирани модели, GEANT4 се е утвърдил като един от водещите инструменти в ядрената физика, медицинската физика, космическите изследвания и радиационната защита.

Програмният пакет реализира пълно тримерно проследяване на частици, като моделира всички съществени електромагнитни, адронни и ядрени взаимодействия в широк енергиен диапазон – от няколко eV до TeV области. Това го прави особено подходящ за приложения в протонната и йонната терапия, където едновременно се изисква висока геометрична детайлност и прецизно описание на сложните ядрени процеси [61, 62].

2.2.1. Архитектура

Архитектурата на GEANT4 е изградена на строго модулен принцип, което позволява независима конфигурация и разширяване на отделните функционални подсистеми.

Геометричен пакет описва тримерната експериментална постановка чрез йерархична система от логически и физически обеми. Тази йерархия позволява ефективно представяне както на прости лабораторни конфигурации, така и на сложни анатомични модели с милиони воксели.

Подсистема за проследяване реализира стъпково интегриране на траекторията на всяка частица. На всяка стъпка се определят дължината на свободния пробег, възможните взаимодействия, енергийните загуби и евентуалното генериране на вторични частици. Именно тук се осъществява стохастичното решение на транспортното уравнение, разгледано в предходните раздели.

Физичен модул управлява всички модели на взаимодействията. Той избира подходящия физичен процес в зависимост от типа частица, нейната енергия и свойствата на средата. Благодарение на тази структура различни модели могат да бъдат комбинирани в единна физична конфигурация.

Система за управление на събитията организира симулацията на първичните истории, инициира генерацията на източника, контролира последователността на обработка и акумулира резултатите от всяко събитие. Това осигурява естествена паралелизация и висока мащабируемост при изчисленията.

Визуализационният модул предоставя средства за интерактивен контрол, проверка на геометрията и графично проследяване на траекториите, което е особено важно при разработването и верификацията на сложни медицински модели.

2.2.2. Физичен модул „Physics Lists“

Една от най-силните страни на GEANT4 е концепцията за physics list – предварително дефиниран набор от физични процеси и модели, покриващи различни енергийни области и типове взаимодействия.

Пълното макроскопично сечение се получава като сума от приносите на всички възможни процеси:

$$\Sigma_t = \sum_k \Sigma_k \quad (54)$$

където Σ_k е макроскопичното сечение на k -тия процес.

Списък **QGSP_BIC** използва бинарния интраядрен каскаден модел (Binary Cascade) при ниски и междинни енергии. Той осигурява много добра точност при протон-индуцирани ядрени реакции и дълго време беше стандартен избор в медицинската физика.

FTFP_BERT комбинира „Bertini Cascade“ модела при ниски енергии с „Fritiof string“ модела при високи енергии. Поради отличния баланс между точност, числена стабилност и изчислителна ефективност, този „physics list“ е препоръчителният стандарт в съвременните версии на GEANT4.

Списък **„Shielding“** е оптимизиран за радиационна защита, транспорт през дебели защитни слоеве и неутронна физика. Той включва разширени нискоенергийни неутронни библиотеки и подобро описание на вторичните неутрони.

За медицински приложения често се използват и специализирани електромагнитни конфигурации, като *G4EmStandardPhysics_option4*, които осигуряват повишена точност при моделиране на множественото разсейване, йонизацията и производството на Оже-електрони.

Изборът на „physics list“ оказва директно влияние върху точността на разпределението на дозата, LET спектрите и добива на вторични частици, поради което неговата валидация е критична част от всяко Монте Карло изследване.

2.2.3. Геометрия и воксел дозиметрия

GEANT4 използва йерархична конструктивна геометрия, базирана на булеви операции и репликации, което позволява изграждането както на аналитични фантоми, така и на вокселизирани анатомични модели, генерирани от DICOM данни.

При вокселната дозиметрия пространството се дискретизира в елементарни обеми, за всеки от които се акумулира погълната енергия [63]. Абсорбираната доза се определя чрез:

$$D = \frac{E_{\text{dep}}}{m} \quad (55)$$

където E_{dep} е сумарната погълнатата енергия, а m е масата на съответния воксел.

Този подход позволява получаване на тримерни дозови карти с висока пространствена разделителна способност, както и едновременно изчисляване на LET, спектри на вторични частици и микродозиметрични величини.

GEANT4 предоставя и богат набор от „variance reduction“ техники, включително „importance biasing“, „weight windows“, „splitting“ и „Russian roulette“, които значително ускоряват конвергенцията при сложни клинични задачи.

2.2.4. Медицински приложения

GEANT4 намира изключително широко приложение в медицинската физика. В протонната терапия той се използва за моделиране на пика на Браг, страничното разсейване и ядрената фрагментация. При въглеродната терапия позволява точно описание на процесите на ядрена фрагментация и биологично релевантните LET разпределения.

Платформата е основен инструмент и при изследвания на дози с ултрависоки мощности, където времевата структура на лъча, кислородното изчерпване и пространственото разпределение на дозата са от критично значение.

Допълнително GEANT4 се използва за разработване на детектори, верификация на терапевтични планове, моделиране на образни системи, както и за фундаментални изследвания в радиобиологията и микродозиметрията [62, 63].

2.3. Пакет за симулиране FLUKA

FLUKA представлява високоточен интегриран Монте Карло код за симулации на транспорта и взаимодействията на частици в материята. Разработен първоначално в ЦЕРН, а впоследствие поддържан съвместно от INFN и международна колаборация, FLUKA е сред най-надеждните и широко валидирани транспортни кодове в ядрената физика, медицинската физика и радиационната защита [64, 65].

За разлика от модулния подход при GEANT4, FLUKA е силно интегрирана система, в която всички физични модели, ядрени сечения и алгоритми са вътрешно съгласувани и предварително оптимизирани. Това гарантира висока числена стабилност, отлична възпроизводимост и минимална зависимост от потребителски настройки. Именно тази философия прави FLUKA предпочитан инструмент при задачи, изискващи максимална физична достоверност и надеждна способност за предсказване на събития.

2.3.1. Моделиране на транспорт на частици

FLUKA реализира аналогов Монте Карло транспорт, при който всяка частица се проследява индивидуално от момента на генерирането ѝ до нейното поглъщане, излизане от геометрията или спадане под зададен енергиен праг.

Дължината на свободния пробег между две последователни взаимодействия се генерира от експоненциалното разпределение:

$$l = -\frac{1}{\Sigma_t} \ln \xi \tag{56}$$

където:

Σ_t е пълното макроскопично сечение;

$\xi \in (0,1)$ е равномерно разпределена случайна величина.

След определяне на мястото на взаимодействие, FLUKA избира конкретния физичен процес според относителните сечения за частиците. Кодът включва детайлно описание на електромагнитните взаимодействия, адронните каскади,

ядрения транспорт, неутронната физика и процесите на ядрено фрагментиране в широк енергиен диапазон.

Особено силна страна на FLUKA е последователното моделиране на адронно-ядрените реакции. Използват се вътрешно разработени вътре-ядрени каскадни модели, пред-равновесна емисия, изпарение, фрагментация и деексцитация, което осигурява изключителна точност при симулации на снопове протонни и тежки йонни.

Непрекъснатите енергийни загуби се третират чрез „condensed-history“ подход, докато редките взаимодействия при сблъсъци се моделират експлицитно. Тази хибридна схема позволява оптимален баланс между точност и изчислителна ефективност.

2.3.2. Дозово картиране

FLUKA разполага с мощна система за тримерно дозово картиране, базирана на пространствено дискретизиране на облъчвания обем в регулярна или потребителски дефинирана решетка.

Локалната абсорбирана доза се определя чрез:

$$D(r) = \frac{1}{\rho} \frac{dE}{dV} = \frac{E_{dep}}{m} \quad (57)$$

където: ρ е плътността на материала; dE е погълнатата енергия в обемния елемент dV ; а m е масата на съответния воксел.

Чрез стандартните „scoring“ карти, като USRBIN, USRTRACK и USRBDX, могат да се получават пространствени разпределения на доза, флуенс, LET, спектри на частици и вторични продукти.

FLUKA е особено подходящ за медицинска дозиметрия поради високата си точност при моделиране на пика Браг, ядрения „halo“ ефект и фрагментационните опашки при тежки йони. Това го прави широко използван при верификация на терапевтични планове и при разработването на нови радиотерапевтични техники.

2.3.3. Техники за намаляване на дисперсията

FLUKA предоставя богат набор от вградени техники за намаляване на статистическата неопределеност, които позволяват значително ускоряване на конвергенцията при сложни транспортни задачи.

Методът „**region importance**“ задава различна статистическа значимост на отделните геометрични области. При преминаване към по-важен регион частиците могат да бъдат разделяни, докато при движение към по-малко значим регион се прилага руска рулетка.

Техниката „**weight windows**“ поддържа статистическите тегла в предварително определени граници, като автоматично прилага „**splitting**“ или „**roulette**“ при отклонения. Това стабилизира разпределението на теглата и намалява дисперсията.

При „**leading particle biasing**“ се запазва само една от вторичните частици, обикновено тази с най-голяма енергия или най-голяма значимост, като теглото ѝ се коригира така, че да се запази несмещеността на оценката.

Комбинираната техника „**splitting/roulette**“ позволява динамичен контрол на броя проследявани частици в различните области на геометрията, което е особено ефективно при дълбоко проникващи лъчения и слабо вероятни събития.

Тези методи са ключови при клинични приложения, където се изисква висока статистическа точност в малки обеми, без неприемливо нарастване на изчислителното време [64, 65].

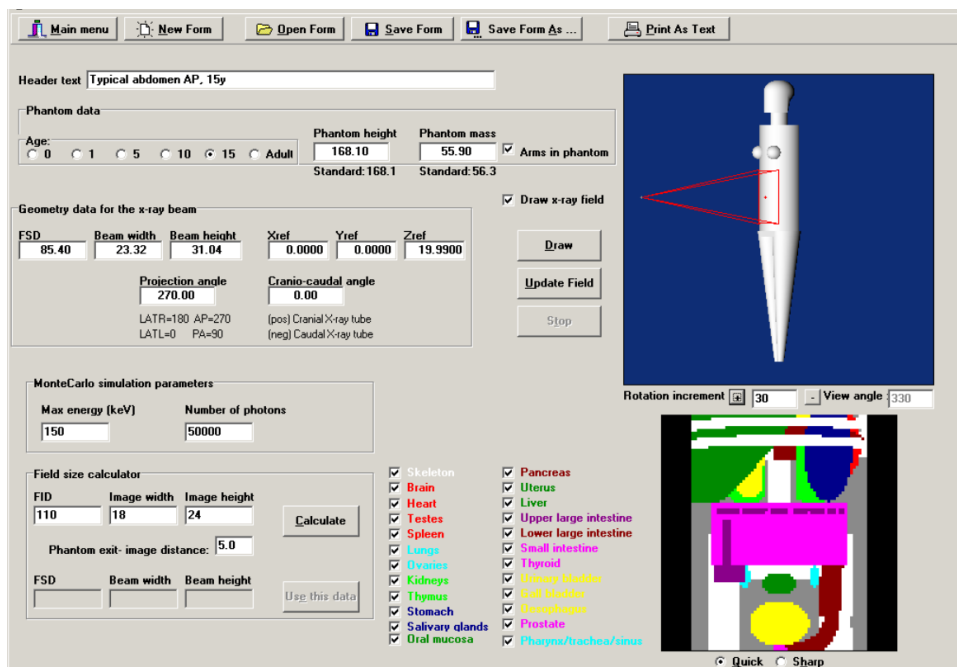
2.4. PCXMC код за медицински дозиметрични оценки

PCXMC (Patient Dose Calculator for X-ray Medical Examinations) представлява специализиран Монте Карло софтуер за оценка на дозата при диагностични рентгенови изследвания. Разработен е от Radiation and Nuclear Safety Authority (STUK) във Финландия и е предназначен за високоточни дозиметрични оценки в диагностичната радиология и интервенционалните процедури [66].

За разлика от универсалните транспортни кодове като GEANT4 и FLUKA, PCXMC е оптимизиран специално за фотонния транспорт в енергийния диапазон, характерен за медицинските рентгенови приложения. Това позволява бързи и надеждни изчисления, съобразени с практическите нужди на клиничната дозиметрия и радиационната защита.

В основата на програмата стоят математически антропоморфни фантоми, описващи анатомията на пациента чрез реалистични геометрични модели на органите и тъканите. Потребителят може да избира между различни възрастови групи, размери на тялото и анатомични конфигурации, което осигурява гъвкавост при моделиране на широк спектър клинични ситуации.

РСХМС симулира транспорта на рентгенови фотони през човешкото тяло, като отчита основните механизми на взаимодействие: фотоелектричен ефект, Комптъново разсейване и кохерентно разсейване. За всяка симулирана история се проследяват последователните взаимодействия, погълнатата енергия и приносът към дозата в отделните органи.



Фигура 7. Потребителски интерфейс на програмния код РСХМС за въвеждане на параметри на рентгенографско изследване и изчисляване на дозиметрични характеристики чрез Монте Карло симулации. Показани са основните входни параметри, включително геометрия на облъчването, размер на полето, параметри на рентгеновата тръба и антропоморфен фантом. [67].

На тази основа се изчисляват:

- абсорбирани органни дози;
- еквивалентни дози;
- ефективна доза съгласно препоръките на Международната Комисия по Радиационна Защита (МКРЗ);
- риск-ориентирани радиационни показатели.

Особено ценна характеристика на РСХМС е възможността за моделиране на реални клинични експозиции чрез задаване на геометрията на лъча, анодния ъгъл, филтрацията, напрежението на рентгеновата тръба и позиционирането на пациента. Това позволява директно приложение при оптимизация на протоколи и оценка на лъчевата експозиция за пациента.

Софтуерът намира широко приложение при:

- оценка на дозата в диагностичната радиология;
- интервенционална кардиология и радиология;
- педиатрична дозиметрия;
- епидемиологични изследвания;
- оптимизация на радиационната защита.

Благодарение на своята надеждност, валидност и лесна употреба, РСХМС се е утвърдил като един от стандартните инструменти за пациентска дозиметрия в рентгеновата диагностика и остава широко използван както в клиничната практика, така и в научните изследвания.

2.5. Подход за числена реализация в настоящия труд

В настоящата дисертационна работа Монте Карло методите се използват като основен числен инструмент за моделиране на транспорта на йонизиращи лъчения, оценка на дозовите характеристики и анализ на радиобиологично значими параметри както в лъчелечението, така и в медицинската образна диагностика.

Основната част от симулациите е реализирана чрез Geant4, като използвани също FLUKA и специализираният дозиметричен код РСХМС.

Числената методология обхваща детайлно моделиране на терапевтични протонни снопове, генерирани в ускорителния комплекс LINAC4, както и на въглеродни йонни снопове, формирани в Нуклотрон. За двата типа облъчване се извършва пълно описание на първичния лъч, ядрените взаимодействия, образуването на вторични частици и пространственото отделяне на енергия в тъканно-еквивалентни среди.

Изчисляват се тримерни разпределения на дозата с висока пространствена разделителна способност, позволяващи количествен анализ на пика на Браг, латералното разсейване, дисталния спад, хомогенността на дозата и

разпределението на линейния енергиен трансфер (LET). Особено внимание е отделено на режимите с ултрависока мощност на дозата (UHDR), характерни за FLASH-радиотерапията, при които се анализират времевата импулсна структура, моментната мощност на дозата и свързаните радиобиологични ефекти.

Паралелно с адронната терапия, Монте Карло методите се използват и за оценка на дозовото натоварване при рентгенодиагностични процедури. Чрез PCXMC се моделира транспортът на диагностични рентгенови фотони в антропоморфни фантоми с цел изчисляване на органни, еквивалентни и ефективни дози при различни клинични протоколи. Това позволява количествена оценка на радиационния риск, оптимизация на експозиционните параметри и анализ на дозовото натоварване при пациенти от различни възрастови групи.

При всички симулации се използват валидирани физични модели и оптимално подбрани „physics lists“, съобразени с енергийния диапазон и конкретното приложение. За повишаване на изчислителната ефективност са приложени подходящи „variance reduction“ техники, включително „importance biasing“, „splitting“ и „Russian roulette“.

Статистическата неопределеност се контролира така, че в областите на интерес относителната стандартна грешка да не превишава 0.1%. Наред с абсорбираната доза се анализират LET, спектрите на вторичните частици, пространствената равномерност на разпределенията на дозите и характеристиките на импулсните режими.

По този начин Монте Карло симулациите формират единната изчислителна основа на настоящото изследване, обединявайки приложенията в адронната терапия, FLASH-радиотерапията и рентгеновата медицинска дозиметрия в рамките на последователна и физически обоснована методология.

Глава 3. Адрона радиотерапия и терапия с ултра висока мощност на дозата

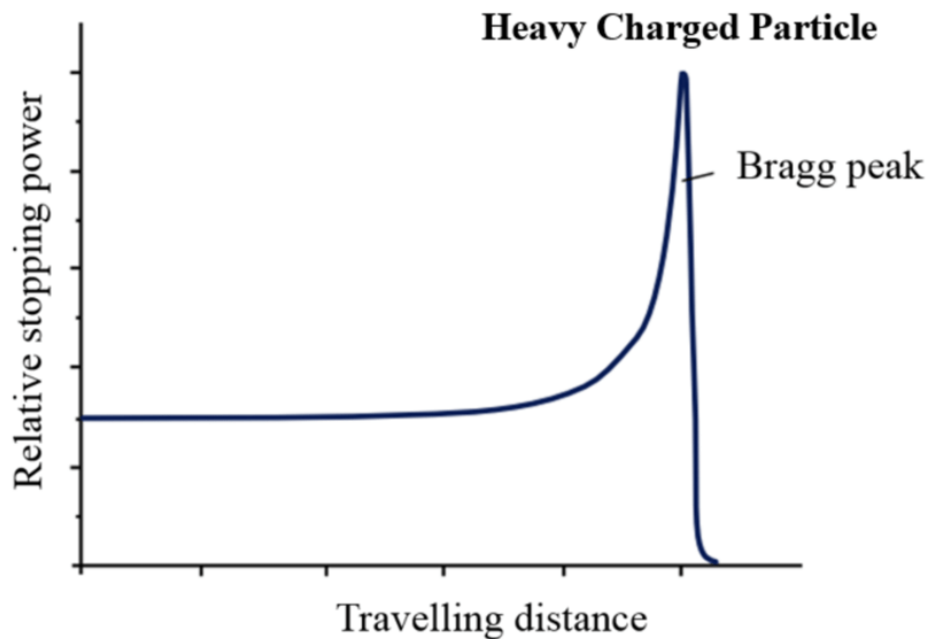
Лъчелечението представлява един от основните терапевтични подходи в съвременната онкология и се прилага при значителна част от пациентите с онкологични заболявания. Конвенционалната радиотерапия се базира предимно на използването на фотонни или електронни лъчения, генерирани от медицински линейни ускорители. Въпреки значителния технологичен напредък в методите за планиране на лечението и в техниките за модулация на разпределението на дозата, фотонната терапия остава свързана с фундаментално ограничение, произтичащо от експоненциалния характер на затихване на лъчението в тъканта. Това води до неизбежно облъчване на здравите тъкани както по пътя на лъчението към тумора, така и зад него, което ограничава възможностите за безопасно увеличаване на терапевтичната доза.

Още през 1946 г. Робърт Р. Уилсън предлага използването на ускорени заредени частици за медицински цели, като изтъква потенциалните предимства на протонните снопове по отношение на локализираното отдаване на енергия в туморната тъкан [21, 24]. Тази идея поставя основата на алтернативен подход в лъчелечението, при който се използват частици, чието взаимодействие с веществото се характеризира със силно изразена дълбочинна зависимост на отдадената енергия.

Този клас методи е известен като адронна терапия, тъй като използваните частици принадлежат към семейството на адроните, като в клиничната практика най-често се използват протони и по-тежки йони. Основното физично предимство на този тип облъчване произтича от специфичния характер на загубата на енергия на заредените частици в веществото, описван чрез спиращата способност. С намаляване на скоростта на частиците, спиращата способност нараства, което води до формиране на ясно изразен максимум на отдадената енергия в края на пробега – т.нар. пик на Браг [21, 24, 25].

Наличието на пик на Браг позволява постигането на висока степен на пространствена локализация на доставената доза. Чрез подходящ избор на енергията на снопа и използване на техники като разширен пик на Браг (Spread-Out

Bragg Peak, SOBP) може да се осигури хомогенно облъчване на целевия туморен обем, при значително намалено облъчване на околните здрави тъкани. Това свойство е от особено значение при лечение на тумори, разположени в близост до критични органи, както и при педиатрични пациенти, при които дългосрочните радиационни ефекти са от съществено значение [24, 68].



Фигура 8. Схематично представяне на кривата на Браг за протони във вода, показваща изменението на специфичната загуба на енергия ($-dE/dx$) и дълбочинното ѝ разпределение по протежение на пробег. Характерно е рязкото нарастване на отдадената енергия в края на пробег, известно като тик на Браг, последвано от бърз спад на дозата след спиране на частиците. **Фигурата е взета от <https://doi.org/10.13016/M2BZ0D> .**

В клиничната практика адронната терапия се реализира основно в две направления – протонна терапия и терапия с йони (най-развито е приложението с въглеродни йони). Докато протонните снопове осигуряват съществени геометрични предимства по отношение на разпределението на дозата, тежките йони се отличават и със специфични радиобиологични свойства, свързани с високата плътност на йонизационните взаимодействия по траекторията на частицата [25, 69, 70].

Тези свойства се характеризират чрез величини като линеен енергиен трансфер (LET) и относителна биологична ефективност (RBE), разгледани в Глава 1–ва. При тежките йони стойностите на LET достигат значително по-високи нива в сравнение с фотонните и протонните лъчения, което води до формиране на плътни

йонизационни следи и комплексни кълстерни увреждания на ДНК. Такива увреждания включват множествени двойноверижни разкъсвания и съпътстващи химични модификации в малки пространствени мащаби, което значително затруднява тяхната репарация от клетъчните механизми [69-71]. В резултат на това се наблюдава повишена вероятност за летален клетъчен изход, което обуславя по-високата ефективност на тежките йони при лечение на радиорезистентни тумори [72, 73].

Паралелно с развитието на адронната терапия, през последните години се наблюдава значително възраждане на интереса към облъчването с ултрависоки мощности на дозата, известно като FLASH-радиотерапия. Макар че ефекти, свързани с облъчване при екстремно високи мощности на дозата, са докладвани още в ранни радиобиологични изследвания, дълго време липсват ускорителни системи, способни да осигурят стабилно, възпроизводимо и контролируемо генериране на такива режими [74, 75].

Съвременните експериментални резултати показват, че облъчването с ултрависоки мощности на дозата, обикновено над 40Gy/s , може да доведе до значително намаляване на радиационното увреждане на нормалните тъкани при запазване на противотуморната ефективност – явление, известно като FLASH ефект [27, 76]. Този ефект е демонстриран в редица *in vitro* и *in vivo* модели и представлява една от най-интензивно изследваните теми в съвременната радиобиология [56, 77].

Предложени са няколко хипотези за обяснение на механизма на FLASH ефекта. Сред тях централно място заема кислородната хипотеза, според която високата плътност на радиохимичните процеси води до бързо локално изчерпване на кислорода вследствие на радиолиза на водата и последващи реакции с разтворения кислород. В резултат се наблюдава временно намаляване на кислород усилващия ефект и съответно до по-ниска радиочувствителност на нормалните тъкани. Наред с това се разглеждат механизми, свързани с повишена вероятност за рекомбинация на свободни радикали, както и с различия в клетъчния и тъканния отговор между нормални и туморни клетки [78-80]. Въпреки значителния напредък, физичните и биологичните механизми, лежащи в основата на този феномен, остават непълно изяснени [74, 81].

Една от основните пречки пред систематичното изследване на FLASH ефекта е необходимостта от ускорителни системи, способни да осигурят ултрависоки мощности на дозата при едновременно прецизен контрол върху пространственото и времевото разпределение на лъчението. Това поставя съществени технически изисквания, включително възможност за генериране на високоинтензивни импулсни снопове, контрол върху времевата структура на лъчението и осигуряване на хомогенно разпределение на дозата в облъчваните обеми [56, 75, 82].

Тези изисквания са особено критични при радиобиологични изследвания *in vitro*, при които облъчваните обекти представляват малки обеми клетъчни култури и изискват строго контролирани и възпроизведими условия. В този контекст изследователските ускорители, разработени първоначално за фундаментални физични експерименти, предоставят уникални възможности за реализиране на облъчвания при ултрависоки мощности на дозата. Примери за такива системи са ускорителните комплекси LINAC4 и Нуклотрон, които позволяват гъвкав контрол върху параметрите на снопа [83-89].

В контекста на тези научни и технологични предизвикателства особено значение придобиват числените методи за моделиране на взаимодействието на лъчението с веществото и за количествено описание на разпределенията на дозите. Монте Карло методите, разгледани в предходната глава, представляват мощен инструмент за симулиране на транспорта на заредени частици в сложни геометрии и за анализ на параметри като пространственото разпределение на дозата и характеристиките на линейния енергиен трансфер.

В настоящата дисертация тези методи се използват за изследване на възможностите за реализиране на радиобиологични експерименти при ултрависоки мощности на дозата с протонни и въглеродни снопове, генерирани от изследователски ускорителни комплекси като LINAC4 и Нуклотрон. Чрез детайлни Монте Карло симулации се анализират параметрите на лъчевите снопове, пространственото разпределение на дозата и LET характеристиките в тъканно-еквивалентни среди, с цел оценка на потенциала на тези системи за изследване на FLASH ефекта и за разработване на нови подходи в адронната радиотерапия.

3.1. Облъчване на тумори с протонни снопове

Протонната терапия представлява най-широко използваната форма на адронна терапия в съвременната клинична практика. Концепцията за приложение на високоенергийни протони в лъчелечението е формулирана още през 1946 г. от Робърт Р. Уилсън, който показва, че специфичният характер на енергийните загуби на заредените частици позволява селективно депозиране на дозата в дълбочина [21]. В последващите десетилетия напредъкът в ускорителните технологии, дозиметрията и системите за планиране на лечението води до изграждането на специализирани центрове за протонна терапия, които днес заемат съществено място в инфраструктурата на съвременната радиационна онкология [24, 25, 90].

Ключовото физично предимство на протонната терапия произтича от начина на взаимодействие на протоните с веществото. За разлика от фотонното лъчение, при което дозата намалява приблизително експоненциално с дълбочината, заредените частици губят енергия постепенно, като максималното отдаване настъпва в края на техния пробег. Този максимум, известен като пик на Браг, представлява фундаменталната физична основа на протонната терапия [24, 25].

Благодарение на тази особеност е възможно да се постигне висока степен на съответствие между пространственото разпределение на дозата и геометрията на туморния обем. Това позволява прилагане на високи терапевтични дози в целевата област при съществено намаляване на облъчването на околните здрави тъкани и критични органи. Поради това протонната терапия намира широко приложение при тумори, локализирани в близост до радиочувствителни структури, както и при педиатрични пациенти, при които ограничаването на късните радиационни ефекти е от особено значение [25, 68].

Физичните характеристики на протонните снопове са тясно свързани с процесите на йонизация и възбуждане в средата. Количественото описание на тези процеси се осъществява чрез величини като спираща способност и линеен трансфер на енергия (LET), въведени в Глава 1–ва. Спиращата способност характеризира скоростта на загуба на енергия на частицата, докато LET описва пространствената плътност на отдадената енергия по нейната траектория. Тези параметри играят ключова роля както при анализа на разпределението на дозата, така и при

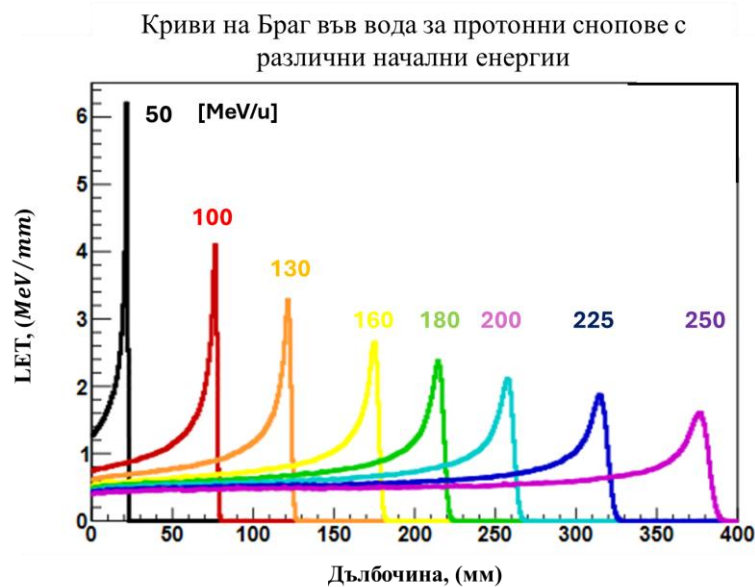
интерпретацията на радиобиологичните ефекти при протонно облъчване [24, 25, 71].

В следващите подраздели са разгледани основните физични характеристики на протонните снопове, определящи тяхната ефективност в лъчелечението.

3.1.1. Пик на Браг

Движението на заредени частици във веществото се съпровожда от непрекъсната загуба на кинетична енергия вследствие на електромагнитни взаимодействия с атомите на средата. Този процес се описва чрез спиращата способност $S(E) = -dE/dx$, която зависи както от енергията на частицата, така и от свойствата на средата.

За протоните тази зависимост води до характерна форма на дълбочинното разпределение на дозата. В началния участък от траекторията, при висока скорост на частиците, вероятността за енергийни загуби е относително по-ниска. С намаляване на енергията ефективността на йонизационните взаимодействия нараства, което води до рязко увеличаване на отдаването на енергия в края на пробегата. В резултат се формира ясно изразен максимум – пикът на Браг [24, 25].

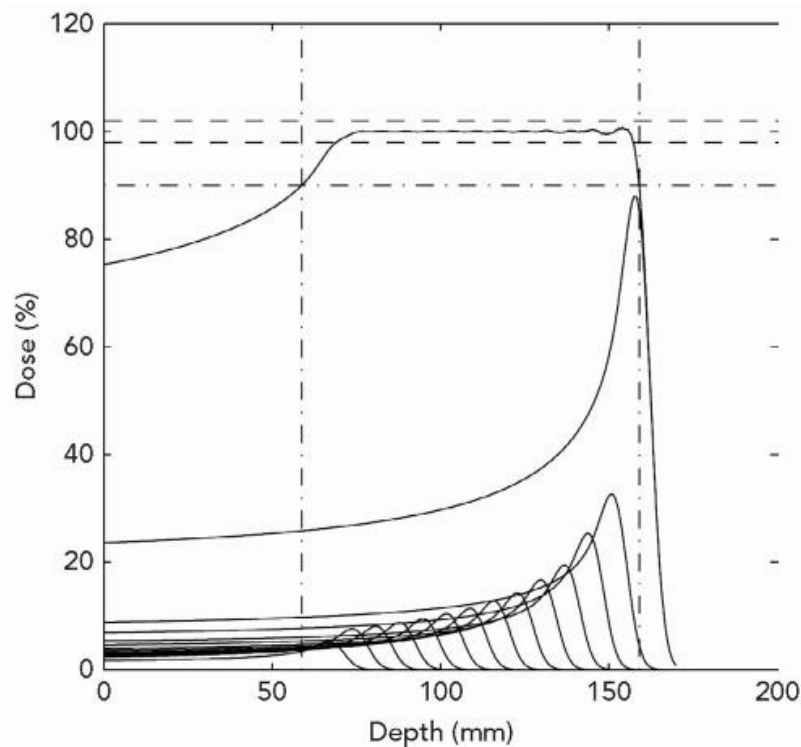


Фигура 9. Семейство криви на Браг за протонни снопове с различни начални енергии във вода. Показано е дълбочинното разпределение на отдадената енергия и изменението на положението на пика на Браг с увеличаване на енергията на протоните. Наблюдава се нарастване на пробегата и изместване на максимума на отдаване на енергия към по-големи дълбочини при по-високи енергии на снопа.

Върху формата на този максимум съществено влияние оказват статистическите флуктуации в пробег на отделните протони (range straggling), произтичащи от стохастичния характер на енергийните загуби. Този ефект води до разширяване и изглаждане на пика, така че реалното разпределение на дозата представлява суперпозиция от множество индивидуални траектории с различна дължина на пробег.

Положението на пика на Браг се определя пряко от началната енергия на протоните. В клиничната практика се използват енергии в диапазона $70 - 250 \text{ MeV}$, което съответства на пробег в тъкан от няколко сантиметра до приблизително 30 cm. Това позволява прецизно насочване на максимума на дозата към тумори, разположени на различна дълбочина [25, 68].

Тъй като реалните туморни обеми имат крайни размери, единичният пик на Браг рядко е достатъчен. Поради това се използва суперпозиция от снопове с различни енергии, водеща до формиране на разширен максимум на дозата (Spread-Out Bragg Peak, SOBP). По този начин се постига приблизително хомогенно разпределение на дозата в целевия обем при запазване на стръмния спад зад него [25].



Фигура 10. Схематично представяне на уширен пик на Браг (Spread-Out Bragg Peak, SOBP), получен чрез суперпозиция на индивидуални пикове на Браг с различни енергии. Показано е формирането на разширена област с приблизително хомогенно дълбочинно

разпределение на дозата, използвана при протонна терапия за покриване на туморни обеми с крайни размери. [№–№] C8-FF4-3.gif (500×462) `Treatment Planning | Radiology Key Figure 8.A.4

При високи енергии протоните могат да взаимодействат и чрез ядрени процеси със съставните елементи на тъканта, което води до образуване на вторични частици, включително неутрони. Макар електромагнитните взаимодействия да доминират, този компонент допринася за дозата извън целевия обем и трябва да се отчита при прецизната дозиметрия [25, 56].

3.1.2. Пространствена селективност

Едно от най-съществените предимства на протонната терапия е високата пространствена селективност на разпределението на дозата. Тя се определя от комбинацията между изразената дълбочинна зависимост на отдаването на енергия и ограниченото странично разсейване на протоните.

При преминаването си през веществото протоните претърпяват многократни малки отклонения в резултат на Кулоново разсейване. Поради сравнително голямата им маса обаче тези отклонения са ограничени, което води до добре колимиран сноп и позволява висока точност при насочването на дозата към тумора [24, 25].

Съвременните системи за протонна терапия използват техники за активно формиране на снопа, като най-разпространената е със сканиращ сноп с малък напречен размер – моливо подобен сноп (pencil beam scanning). При този метод тумора се сканира с тесен протонен сноп, чието движение се контролира от система отклоняващи диполни магнити. Чрез прецизен контрол върху енергията и позицията се реализира триизмерно разпределение на дозата, съответстващо на геометрията на тумора [25, 68].

Тази технология позволява значително намаляване на интегралната доза в здравите тъкани. Клинични данни показват редуциране на риска от късни усложнения и вторични неоплазми, което е особено важно при педиатрични пациенти [25, 73].

От радиобиологична гледна точка протоните се характеризират с умерени стойности на LET, обикновено от порядъка на няколко $keV/\mu m$, като се наблюдава увеличение в областта на пика на Браг. Това води до слабо повишаване на относителната биологична ефективност (RBE) в края на пробега [69, 70].

В клиничната практика често се приема константна стойност на $RBE \approx 1.1$, въпреки че експериментални и теоретични изследвания показват зависимост от LET, типа тъкан и биологичния модел [69, 71]. Това представлява важна област на съвременни изследвания.

Въпреки своите физични предимства, протонната терапия остава относително близка до фотонната по отношение на радиобиологичните ефекти. При радиорезистентни тумори това може да бъде ограничение, което мотивира използването на лъчения с по-висок LET, каквито са тежките йони.

3.2. Облъчване с йонни снопове

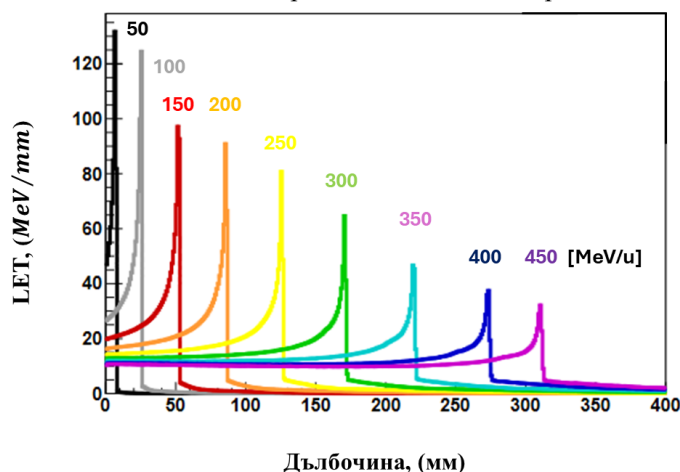
Терапията с тежки йони представлява развитие на адронната терапия, при което се използват ускорени йони с по-голяма маса от тази на протона. Най-широко приложение в клиничната практика намират въглеродните йони (^{12}C), които съчетават благоприятни дозиметрични характеристики с висока радиобиологична ефективност [24, 25, 69].

Подобно на протоните, тежките йони проявяват пик на Браг, което позволява висока пространствена локализация на дозата. В същото време по-големият им заряд и маса водят до значително по-висока плътност на отдаване на енергия, характеризирани чрез LET [70, 71]. Тези особености определят съществените различия между терапията с тежки йони и тази с фотони или протони и обуславят нейното приложение при радиорезистентни тумори [25, 72].

3.2.1. Въглеродни йони и висок LET

Въглеродните йони се характеризират с интензивни електромагнитни взаимодействия със средата, водещи до високи стойности на спиращата способност и LET. Типичните стойности на LET са в диапазона 30 – 100 keV/ μm , като в областта на пика на Браг могат да бъдат още по-високи [70, 71].

Криви на Браг във вода за въглеродни йонни снопове с различни начални енергии



Фигура 11. Семейство криви на Браг за въглеродни йонни снопове с различни начални енергии във вода. Показано е дълбочинното разпределение на дозата и зависимостта на положението на пика на Браг от енергията на йоните. В сравнение с протонните снопове се наблюдава по-висока локализация на отдадената енергия и по-изразен максимум на дозата в края на пробегата, характерен за висок LET облъчване.

Получените резултати показват формиране на плътни йонизационни следи (track structure), при които енергията се предава силно локализирано в нано мащаб. В резултат възникват сложни клъстерни увреждания на ДНК, които са трудно възстановими [69, 71].

Освен електромагнитните процеси, тежките йони участват и в ядрени взаимодействия, водещи до фрагментация и образуване на вторични частици с по-голям пробег. Този ефект води до наличие на т.нар. фрагментационна опашка в разпределението на дозата в дълбочина [25]. Въпреки този ефект, пространствената селективност остава значително по-висока в сравнение с фотонната терапия. Съвременните системи използват синхротрони, позволяващи енергии до $\sim 450 \text{ MeV}/n$, достатъчни за лечение на дълбоки тумори [90].

3.2.2. Радиобиологична ефективност

Основно предимство на тежките йони е тяхната висока относителна биологична ефективност (RBE). Тя зависи от множество фактори, включително LET, типа клетка и разглеждания биологичен ефект. При лъчения с нисък LET уврежданията на ДНК са предимно единични и често подлежат на ефективна репарация. При лъчения с висок LET се формират комплексни увреждания, включително множествени двойноверижни разкъсвания, които значително по-често водят до

клетъчна смърт. В резултат RBE за въглеродни йони достига стойности от порядъка на 2–3 или по-високи, в зависимост от условията [69-71].

Допълнително предимство е намалената зависимост от кислородния ефект, което прави тежките йони ефективни при хипоксични тумори [69, 71]. Терапията с въглеродни йони намира приложение при трудно-лечими неоплазми като саркоми, хордоми и аденоидни кистозни карциноми [72, 73]. Въпреки това, високата технологична сложност и цена ограничават широкото ѝ разпространение. Въпреки тези ограничения, развитието на ускорителната техника и радиобиологията разширява потенциала на този метод.

Особен интерес представляват изследванията при ултрависоки мощности на дозата (UHDR) и FLASH-радиотерапия, където взаимодействието между висок LET и специфичните времеви характеристики на облъчването може да доведе до нови радиобиологични ефекти.

3.3. FLASH-радиотерапия

През последното десетилетие в областта на радиобиологията и медицинската физика се наблюдава рязко нарастване на научния интерес към облъчването с ултрависоки мощности на дозата (ultra-high dose rate, UHDR), известно като FLASH-радиотерапия. Основната концепция на този подход се състои в доставянето на терапевтичната доза в изключително кратки времеви интервали – обикновено от порядъка на микро- до милисекунди – при мощности на дозата, значително превишаващи тези в конвенционалната радиотерапия [75, 82].

Първите индикации за наличие на специфични биологични ефекти при много високи мощности на дозата са наблюдавани още в ранни радиобиологични експерименти. В продължение на десетилетия обаче тези резултати остават ограничени до експериментални условия поради липсата на подходящи източници на лъчение, способни да осигурят стабилни и възпроизведими UHDR режими. Едва с развитието на съвременните ускорителни технологии и високоточната дозиметрия става възможно систематичното изследване на тези явления [77, 82].

Ключов резултат от тези изследвания е установяването на така наречения FLASH ефект – явление, при което облъчването с ултрависоки мощности на дозата води до значително намаляване на радиационното увреждане на нормалните тъкани при запазване на противотуморната ефективност. Този ефект представлява едно от най-

значимите открития в съвременната радиобиология и поставя основата за потенциална нова парадигма в лъчелечението [27, 76].

3.3.1. Физични характеристики на UHDR облъчване

FLASH-радиотерапията се характеризира с мощности на дозата, които обикновено надвишават $\sim 40 \text{ Gy/s}$ и в някои експериментални реализации достигат стотици Gy/s . За сравнение, при конвенционалната радиотерапия типичните стойности са от порядъка на $2 - 6 \text{ Gy/min}$ [75, 82].

Съществена характеристика на FLASH облъчването е не само високата средна мощност на дозата, но и специфичната времева структура на лъчевото поле. В повечето реализации дозата се доставя чрез серия от кратки импулси с продължителност в диапазона от микросекунди до милисекунди.

В този контекст е необходимо ясно разграничение между средната мощност на дозата, моментната (вътре-импулсна) мощност на дозата и дозата на импулс, като всеки от тези параметри описва различен аспект от времевото разпределение на енергийното предаване.

Тези характеристики определят не само макроскопичното дозово натоварване, но и микроскопичната динамика на радиационно индуцираните процеси, включително образуването и рекомбинацията на свободни радикали, както и времевата еволюция на радиохимичните и радиобиологичните ефекти [75, 82].

Специфичната времева структура на UHDR облъчването оказва съществено влияние върху физико-химичните процеси, протичащи в облъчената среда. Първичните взаимодействия на йонизиращото лъчение с водата водят до образуване на реактивни химични съединения, включително хидроксилни радикали ($\bullet\text{OH}$), хидратни електрони и други кратко-живеещи съединения. При ултрависоки мощности на дозата концентрацията на тези химични съединения може да нарасне рязко в рамките на изключително кратък времеви интервал, което води до съществена промяна в кинетиката на техните взаимодействия и процесите на рекомбинация [79].

Допълнително значение има и пространствената структура на отдаването на енергия, която зависи от типа на лъчението. При лъчения с нисък LET (електрони, фотони) енергията се предава относително хомогенно, докато при ускорени

йонизиращи частици с висок LET (протони в края на пробега, тежки йони) се наблюдава силно локализирана йонизация. Комбинацията между времева компресия на дозата и пространствена структура на предадената енергия представлява ключов фактор за интерпретацията на FLASH ефекта [77].

Поради сложния пространствено-времеви характер на тези процеси, числените методи, базирани на Монте Карло симулации, играят съществена роля при анализа на UHDR режимите. Те позволяват детайлно изследване на микро дозиметричните параметри и пространственото разпределение на енергията в нано мащаб.

Въпреки напредъка, точните механизми, определящи FLASH ефекта, остават обект на активни изследвания. Най-обсъжданите хипотези включват динамиката на кислорода, радиохимичните процеси и възможни биологични адаптивни реакции.

3.3.2. Радиобиологични механизми на FLASH ефекта

FLASH ефектът се характеризира с парадоксално съчетание на намалена токсичност за нормалните тъкани и запазена противотуморна ефективност. Този ефект е демонстриран първоначално при електронни снопове и впоследствие потвърден при фотони и протони [27]. Въпреки натрупаните експериментални данни, универсален механизъм, който да обяснява наблюдаваните ефекти, все още не е установен. Предложените модели могат да бъдат групирани в няколко основни направления: кислородна динамика, радиохимични процеси и влияние на микроскопичното разпределение на енергията.

Кислородна хипотеза

Кислородната хипотеза е една от най-широко обсъжданите интерпретации на FLASH ефекта. Тя се основава на известния кислороден усилващ ефект (OER), при който кислородът стабилизира радиационно индуцираните увреждания на ДНК и повишава радиочувствителността на клетките [6].

При конвенционални мощности на дозата радиационните взаимодействия са разпределени във времето, което позволява поддържане на относително постоянна концентрация на кислород. При FLASH облъчване обаче голямо количество енергия се предава в изключително кратък интервал, което може да доведе до бързо изчерпване на локалния кислород вследствие на радиохимични реакции. Това временно намаляване на кислородната концентрация води до преходна хипоксия, която намалява вероятността за фиксиране на ДНК уврежданията в нормалните

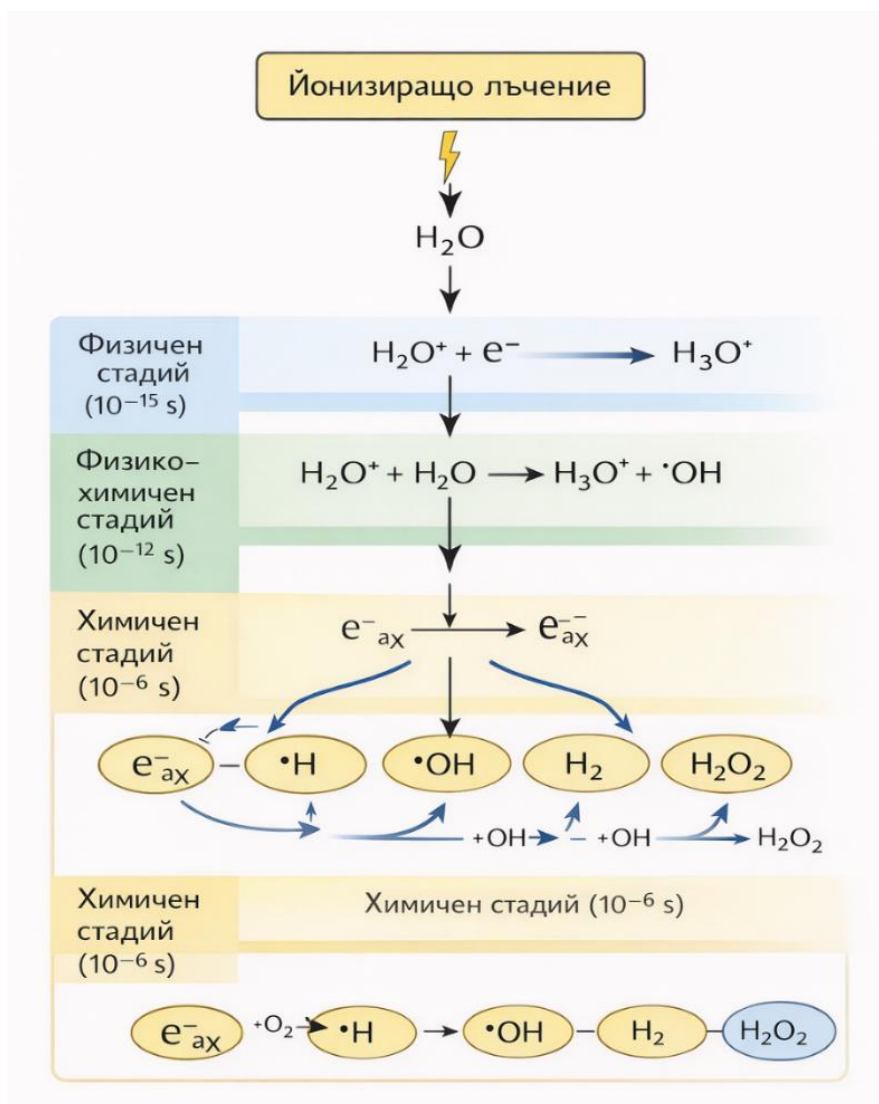
клетки. Тъй като много тумори вече са хипоксични, този ефект оказва по-слабо влияние върху тях, което може да обясни селективността на FLASH ефекта [29].

Роля на радиохимичните процеси и свободните радикали

Радиохимичните процеси играят ключова роля в реализирането на биологичния ефект на йонизиращото лъчение. При взаимодействието с водната среда се образуват реактивни видове като, ($\text{HO}_2\bullet$), хидроксилни радикали ($\bullet\text{OH}$), водородни радикали ($\bullet\text{H}$), супероксидни радикали ($\text{O}_2\bullet^-$) и хидратирани електрони (Фиг. 2), които индуцират увреждания на биомолекулите [7].

При UHDR условия концентрацията на тези видове може да достигне значително по-високи стойности, което води до увеличена вероятност за взаимна рекомбинация. В резултат ефективният брой радикали, достигащи до ДНК, може да намалее, което води до редуциране на биологичния ефект.

Освен това високата плътност на радиохимичните процеси променя кинетиката на взаимодействие с кислорода, което допълнително усилва ефекта на локално кислородно изчерпване.

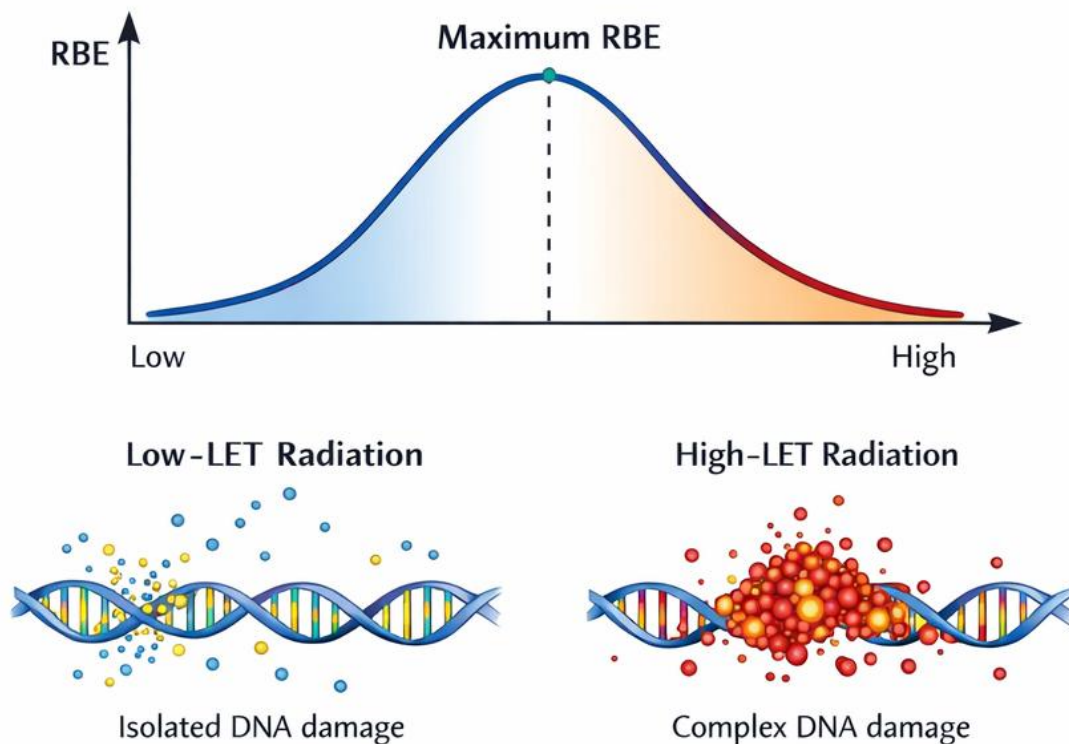


Фигура 12. Схематично представяне на радиохимичните процеси, протичащи след първичните физични взаимодействия на йонизиращото лъчение с веществото. Показани са етапите на радиолиза на водата, формирането на реактивни химични видове и свободни ($\bullet\text{OH}$, e_{aq}^- , $\text{H}\bullet$), както и последващите реакции, водещи до молекулни и биологични увреждания. Фигурата илюстрира връзката между първичното отдаване на енергия и радиохимичните механизми, разглеждани като ключов фактор при FLASH облъчване. Фигурата е преработена от [91].

Значение на линейния енергиен трансфер (LET)

Линейният енергиен трансфер (LET) представлява фундаментален параметър, определящ пространствената структура на отдадената енергия.

При лъчения с нисък LET йонизационните събития са разредени, докато при лъчения с висок LET се формират плътни йонизационни следи, водещи до комплексни ДНК увреждания. В контекста на FLASH-радиотерапията LET определя както микроскопичното разпределение на енергията, така и ефективността на радиохимичните процеси [23].



Фигура 13. Зависимост на относителната биологична ефективност (RBE) от линейния енергиен трансфер (LET). При ниски стойности на LET доминират разредени йонизационни събития и единични ДНК увреждания, докато с увеличаване на LET нараства вероятността за формиране на клъстерни лезии и двойноверижни разкъсвания. Наблюдава се максимум на RBE при LET от порядъка на ~ 100 keV/ μ m, при който пространствената плътност на йонизацията е оптимална за индуциране на трудно поправими увреждания. При по-високи стойности на LET се проявява ефектът на свръхдозирание (overkill effect), при който допълнителното предаване на енергия не води до пропорционално нарастване на биологичния ефект. Фигурата е взимствана от [6].

Корелацията на LET и ултрависоката мощност на дозата представлява ключов, но все още недостатъчно изяснен аспект на FLASH ефекта.

Значение за радиобиологичните изследвания

Изясняването на механизмите на FLASH ефекта е от съществено значение за развитието на нови терапевтични стратегии. Численото моделиране, базирано на Монте Карло методи, предоставя възможност за детайлен анализ на транспортните процеси и микроскопичното разпределение на енергията.

Такива подходи позволяват количествено определяне на параметрите на лъчевите полета, необходими за реализиране на UHDR облъчване, както и оптимизиране на експерименталните условия.

3.3.3. Ограничения на съществуващите ускорители

Основен фактор, ограничаващ развитието на FLASH-радиотерапията, са техническите възможности на съществуващите ускорителни системи. Повечето медицински линейни ускорители са проектирани за конвенционални режими на облъчване и не позволяват стабилно генериране на снопове с ултрависока мощност на дозата (UHDR) [75, 82].

Реализацията на FLASH облъчване изисква едновременно постигане на изключително висок интензитет на снопа, прецизен контрол върху времевата структура на импулсите и висока стабилност и повторяемост на параметрите на лъчението. Тези изисквания поставят сериозни ограничения върху съществуващите ускорителни технологии и налагат разработването на нови или модифицирани източници на лъчение.

Допълнително предизвикателство представлява дозиметрията при такива режими. Стандартните дозиметрични детектори често проявяват насищане, нелинейност или времеви ограничения при високи мощности на дозата, което затруднява прецизната оценка на доставената доза и налага разработването на нови измервателни методи и специализирани детектори [75].

3.3.4. Необходимост от фундаментални изследвания

Въпреки значителния напредък, множество фундаментални въпроси остават открити. Не е напълно ясно кои параметри определят проявата на FLASH ефекта, лъчението, LET, мощността на дозата, времевата структура или техните комбинации [77, 82].

Необходими са систематични експерименти при строго контролирани условия, както *in vitro*, така и *in vivo*, за изясняване на ролята на различните фактори.

В този контекст количественото описание на пространственото и времевото разпределение на енергията е от ключово значение. Монте Карло симулациите позволяват детайлен анализ на микроскопичните характеристики на отдаването на енергия и представляват основен инструмент в настоящата дисертация за изследване на лъчеви полета за FLASH-радиотерапията.

Поради това в следващия раздел ще бъдат разгледани физичните изисквания към ускорителните системи за реализиране на радиобиологични експерименти при ултрависоки мощности на дозата.

3.4. Физични изисквания към ускорителите за радиобиологични изследвания

Развитието на съвременната адронна радиотерапия и особено на облъчването при ултрависоки мощности на дозата (UHDR, FLASH) поставя нови изисквания към ускорителните системи, използвани както в клиничната практика, така и във фундаменталните радиобиологични изследвания. Докато клиничните ускорители са оптимизирани за стабилна и възпроизведима доставка на терапевтична доза, експерименталните изследвания изискват по-широк диапазон от параметри на снопа и по-висока гъвкавост при тяхното управление [71, 85].

Особено актуални са изследванията на радиобиологичните ефекти при UHDR облъчване и взаимодействието на различни йонни снопове с биологична материя, при които контролът върху пространствено-времевите характеристики на лъчението е ключов за наблюдавания биологичен отговор [72, 92, 93].

Контрол върху мощността на дозата и времевата структура на снопа

Мощността на дозата е основен параметър при FLASH-радиотерапията, Биологичният ефект зависи не само от интегралната доза, но и от времевия интервал на нейното депозиране [56, 72, 92]. Това налага използването на ускорители, способни да генерират високоинтензивни импулсни снопове, при които дозата се доставя в интервали от микросекунди до милисекунди.

Освен средната мощност на дозата, съществено значение имат продължителността на импулса, честотата на повторение и вътрешната микроструктура на снопа. Тези параметри влияят върху радиохимичните процеси, включително образуването и рекомбинацията на свободни радикали и динамиката на кислородното съдържание в тъканите [92, 94]. Следователно прецизният контрол върху времевите характеристики на снопа е критично изискване.

Пространственото разпределение на дозата

Радиобиологичните експерименти, особено при *in vitro* условия, се извършват върху обекти с малки размери, което поставя строги изисквания към пространствената хомогенност на облъчването [71, 93]. Необходимо е осигуряване

на равномерно разпределение на дозата, минимални пространствени градиенти и стабилен напречен профил.

При протони и тежки йони тези изисквания са свързани с дълбочинното разпределение на предадената енергия, определяно от спиращата способност и линейния енергиен трансфер (LET) [21, 24, 78, 90]. Чрез подходящ избор на енергията и конфигурацията на снопа може да се контролира позицията на областта с максимално предаване на енергия, което е от съществено значение при изследвания на LET-зависими ефекти.

Интензивност на снопа и възпроизводимост

Интензивността на снопа определя броя на частиците, взаимодействащи с биологичната среда, и е пряко свързана с реализирането на UHDR режими [56, 92]. Високата мощност на дозата изисква значителен поток от частици, концентриран в кратки времеви интервали. В същото време прекомерната локална интензивност може да доведе до нежелани ефекти като насищане на дозиметричните детектори, локално термично натоварване и нелинейни радиохимични процеси. Поради това ускорителните системи трябва да осигуряват не само висока интензивност, но и възможност за нейното прецизно регулиране и добра възпроизводимост между отделните облъчвания.

Гъвкавост на ускорителните системи

Фундаменталните радиобиологични изследвания изискват вариране на широк набор от параметри, включително енергията на частиците, вида на йоните и режими на облъчване [71, 95]. В този контекст ускорители, разработени за фундаментална физика, като LINAC4 в ЦЕРН и Нуклотрон в ОИЯИ Дубна, предоставят съществени предимства. Те позволяват гъвкаво управление на параметрите на снопа, работа в широк диапазон от енергии и интензитети и използване на различни видове частици.

Значение за изследванията на FLASH ефекта

Механизмите, лежащи в основата на FLASH ефекта, все още не са напълно изяснени. Предложените модели включват радиохимични процеси, свързани с динамиката на свободните радикали и кислорода, както и биологични механизми, свързани с клетъчния отговор и тъканната микросреда [56, 92, 94]. Експерименталното разграничаване между тях изисква независимо вариране на

параметри като мощност на дозата, времева структура, енергия, вид на частиците и LET.

Радиобиологичните изследвания в условия на UHDR облъчване изискват ускорителни системи с висока интензивност, контролируема времева структура и значителна гъвкавост на параметрите на снопа. Реализирането на такива платформи е необходимо за установяване на количествени зависимости между физичните характеристики на лъчението и наблюдаваните биологични ефекти. В следващите глави се разглеждат конкретни реализации на такива системи и техният потенциал за провеждане на експерименти, свързани с FLASH-радиотерапията.

Глава 4. Симулационни изследвания с протонен сноп от LINAC4

4.1. Характеристика на ускорителя LINAC4

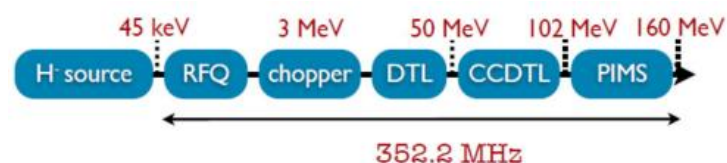
Линейният ускорител LINAC4 представлява съвременен високоефективен протонен инжектор, разработен в ЦЕРН като ключов първи етап от веригата за ускоряване на частици в комплекса на Large Hadron Collider (LHC). Основната му функция е да ускорява отрицателни водородни йони H^- до енергия 160 MeV , след което те се инжектират в Proton Synchrotron Booster (PSB) посредством процес на обмяна на заряда.

В сравнение с предходния инжектор Linac2, LINAC4 осигурява значително по-висока енергия на инжектиране и съществено увеличен интензитет на снопа. Това води до намаляване на пространствено-зарядните ефекти в следващите ускорителни етапи и позволява повишаване на светимостта на протонните снопове, което е от критично значение за ефективната работа на целия ускорителен комплекс [84, 96].

В контекста на настоящото изследване тези характеристики определят LINAC4 като подходящ източник на високоинтензивни протонни снопове за радиобиологични и дозиметрични приложения, включително при режими с ултрависока мощност на дозата.

Принцип на работа

LINAC4 е радиочестотен (RF) линеен ускорител, в който ускоряването на частиците се реализира чрез взаимодействие с електромагнитни полета, генерирани в резонансни структури. Процесът започва от източник на отрицателни водородни йони H^- , при който йоните се извличат и първоначално се ускоряват до енергия от порядъка на 45 keV .



Фигура 14. Основна архитектура на ускорителя LINAC4, включваща източника на йони, радиочестотните ускорителни структури, транспортните линии и системите за фокусиране и формиране на протонния сноп. Схемата илюстрира последователните етапи на ускоряване и транспортиране на частиците до достигане на номиналната енергия на снопа от 160 MeV . Фигурата е взета от [84].

Следващият етап е радиочестотни квадрупולי (Radio Frequency Quadrupole, RFQ), който изпълнява едновременно трансверзално фокусиране на снопа, формиране на групи от първоначално непрекъснатия поток от частици и начално ускоряване до енергия около 3 MeV . Тази комбинирана функция е критична за формирането на стабилен сноп, подходящ за последващо ускоряване [83].

След RFQ снопът преминава през последователност от ускорителни структури, включваща линеен ускорител с дрейфови тръби (Drift Tube Linac, DTL), в който се реализира ускоряване от приблизително 3 MeV до около 50 MeV , линеен ускорител с дрейфови тръби и клетъчно свързване (Cell-Coupled Drift Tube Linac, CCDTL), функциониращ като преходен етап с подобрена фазова стабилност, както и линеен ускорител със странично свързани клетки (Side-Coupled Linac, SCL), осигуряващ финалното ускоряване до 160 MeV .

В тези структури се използват радиочестотни полета с честоти 352 MHz и 704 MHz , синхронизирани с движението на частици. Напречната стабилност на снопа се осигурява чрез система от квадруполни магнити, които ограничават нарастването на емитанса и поддържат пространствената конфигурация на снопа [96].

Използването на H^- йони представлява ключов елемент от концепцията на ускорителя. При инжектиране в PSB йоните преминават през тънко въглеродно фолио, при което двата електрона се отстраняват и частицата се превръща в протон. Този процес позволява ефективно акумулиране на снопа без значителни загуби и без необходимост от сложни динамични инжекционни схеми [84].

Енергия на протоните

Крайната енергия на частиците, извеждани от LINAC4, е 160 MeV , което представлява съществено увеличение спрямо Linac2 ($\sim 50\text{ MeV}$). Това увеличение има двойно значение. От една страна, по-високата енергия води до намаляване на пространствено-зарядните ефекти при последващо ускоряване, което е от значение за ускорителната физика [97].

От друга страна, в рамките на настоящото изследване, този енергиен диапазон е особено подходящ за радиобиологични изследвания. Протоните с енергия

160 MeV имат пробег във вода от порядъка на над 15 cm и формират ясно изразен пик на Браг в края на траекторията си.

Този механизъм обуславя локализирано отдаване на енергия в края на пробега, прецизен контрол върху разпределението на дозата в дълбочина и възможност за изследване на радиобиологични ефекти при различни стойности на LET.

Следователно, LINAC4 предоставя възможност за моделиране на експериментални условия, близки до тези в протонната терапия, като същевременно позволява значително по-гъвкав контрол върху параметрите на снопа [98].

Структура на снопа

Една от ключовите характеристики на LINAC4, важна за настоящото изследване, е ясно изразената двустепенна времева структура на снопа.

Макроструктурата се определя от работния режим на ускорителя и включва импулси с продължителност в диапазона от 400 μs до 2.4 ms, при честота на повторение 2 Hz.xВ рамките на тези макроимпулси съществува микроструктура, обусловена от радиочестотните ускорителни полета. Снопът е организиран в последователност от групи, разделени от интервали, съответстващи на честота 352 MHz, което води до времеви интервали от порядъка на наносекунди между отделните групи [99].

Тази сложна времева структура има съществено значение при анализ на дозовите режими, тъй като определя моментната мощност на дозата, влияе върху радиохимичните процеси и създава условия за достигане на екстремни локални дозови натоварвания.

В контекста на FLASH-радиотерапията именно кратките времеви интервали и високата концентрация на частици в тях се считат за ключови фактори, определящи наблюдаваните радиобиологични ефекти.

Интензитет на снопа

LINAC4 е проектиран да осигурява висок интензитет на йонния сноп, необходим за ефективно захранване на ускорителния комплекс на ЦЕРН. Типичните параметри включват токова интензивност в интервала между 10 μA и 40 mA, брой частици в импулс от 2.5×10^{10} до 10^{14} частици, както и нормализиран емитанс около 0.3 – 0.4 $\pi \text{ mm} \cdot \text{mrad}$.

Тези характеристики осигуряват висока светимост на снопа и създават условия за реализиране на експериментални режими с висока статистическа достоверност. В контекста на настоящата работа това осигурява възможност за достигане на високи дози в кратки времеви интервали, изследване на потенциални нелинейни радиобиологични ефекти и анализ на зависимостта между интензитета на снопа, линейния енергиен трансфер (LET) и биологичния отговор [97].

Потенциал за реализиране на UHDR режими

Комбинацията от висока енергия, значителен интензитет и импулсна времева структура прави LINAC4 потенциално подходящ за реализиране на режими с ултрависока мощност на дозата (UHDR).

При подходящ избор на геометрия на облъчване и параметри на снопа е възможно значителна доза да бъде депозирана в рамките на единичен импулс с продължителност от микро- до милисекунди. Оценките показват, че при фокусиране на снопа в малък воден обем могат да се достигнат мощности на дозата, превишаващи 40Gy/s , което съответства на прага за FLASH режим [88, 99].

Реализацията на такива условия обаче зависи от комплексно взаимодействие между редица фактори, включително пространственото разпределение и размерът на снопа, неговата дивергенция и транспортни загуби, геометрията на мишената, както и взаимодействията с материала и генерираните вторични процеси. Поради сложното взаимодействие между тези фактори аналитичните оценки често не са достатъчни за надеждно описание на дозовите характеристики.

В този контекст Монте Карло симулациите се явяват основен инструмент за количествено изследване на разпределението на дозата в дълбочина, пространствената хомогенност и достижимите стойности на мощността на дозата при различни експериментални конфигурации.

Роля в настоящото изследване

В рамките на настоящата дисертация LINAC4 се разглежда не само като източник на протони, а като физическа основа за изграждане на реалистична симулационна конфигурация, използвана за количествен анализ на дозовите характеристики при импулсно протонно облъчване.

Чрез този модел се извършва систематично изследване на дозовите характеристики в малък воден обем, зависимостта на дозата от геометричните параметри, както и условията за реализиране на UHDR режими. По този начин се осигурява пряка връзка между реалните параметри на ускорителя и получените симулационни резултати, което представлява съществен елемент от научния принос на настоящата работа.

В следващия раздел се представя детайлно моделът на протонния сноп, използван в Монте Карло симулациите, както и избраната геометрия на експерименталната конфигурация. Акцентът е поставен върху обосновката на параметрите на снопа и тяхното съответствие с реалните характеристики на LINAC4, което е ключово за достоверността на получените резултати.

4.2. Моделиране на протонен сноп и експериментални конфигурации

Оценката на дозовите характеристики на протонен сноп, генериран от ускорителя LINAC4, изисква детайлно описание както на физичните процеси на взаимодействие на частиците с материята, така и на геометрията на експерименталната конфигурация. В настоящата работа този анализ е реализиран чрез Монте Карло симулации, които позволяват стохастично проследяване на транспорта на индивидуалните частици и количествен анализ на предадената енергия в облъчвания обем.

Монте Карло методите са утвърден стандарт в медицинската физика и радиационната биофизика, като предоставят възможност за прецизно изчисляване на разпределението на дозата, транспорта на заредени частици и генерирането на вторични продукти при взаимодействие с материята [62, 100, 101]. Основното им предимство се състои в способността да отчитат сложната комбинация от физични процеси, които не могат да бъдат описани аналитично с достатъчна точност.

Основната цел на разработения симулационен модел е да се оцени дали реалистичните параметри на протонния сноп от LINAC4 позволяват реализиране на експериментални условия, подходящи за радиобиологични изследвания при ултрависоки мощности на дозата (UHDR).

За тази цел е изграден опростен, но физически обоснован модел, включващ хомогенен воден фантом с малък обем, параметризирано описание на входящия протонен сноп и реалистична времева структура на облъчването. Този подход

позволява изследване на основните физични фактори, определящи дозовите характеристики, при запазване на пряка връзка с реалните параметри на ускорителя.

4.2.1. Геометрия на фантома

Воден фантом

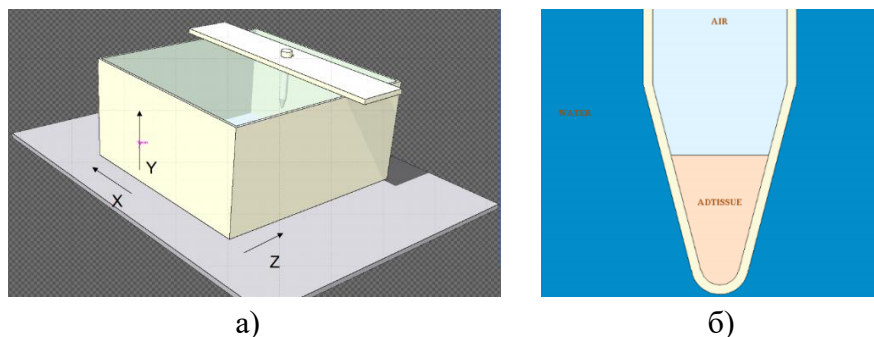
В симулациите е използван воден фантом, който представлява стандартен еквивалент на биологична тъкан в радиационната физика. Изборът на вода като среда е обусловен от нейните физични характеристики, близки до тези на меките тъкани, както и от добре изучените ѝ радиационни свойства [21].

Фантомът е дефиниран като хомогенен обем с плътност: $\rho = 1.0, g/cm^3$. В рамките на симулацията са включени всички основни процеси, определящи транспорта на протоните, а именно енергийни загуби чрез йонизация и възбуждане, еластично и нееластично разсейване, ядрени взаимодействия и генериране на вторични частици.

Отчитането на тези процеси е необходимо за коректно възпроизвеждане на разпределението на дозата в дълбочина, формирането на пика на Браг и пространствената структура на отдадената енергия [23].

Обем на изследваната проба

Съществен елемент от модела е изборът на малък обем, характерен за реални радиобиологични експерименти. В настоящата работа е използван фантом с обем приблизително 5 ml., съответстващ на типични радиобиологични образци като клетъчни суспензии, тъканни култури и малки биологични проби.



Фигура 15. (а) Детайлен дигитален модел на експерименталния фантом с подвижно приспособление за фиксиране на облъчвани образци. Фантомът е разположен върху алуминиева стойка с дебелина 1 см. (б) Реалистичен модел на РММА кювета с обем 50 ml, използвана за радиобиологични експерименти и запълнена при атмосферно налягане с 5 ml клетъчна култура Фигурата е взета от [88].

Геометрично този обем е апроксимиран като цилиндър с диаметър: 20 mm и височина: 16 mm, завършващ с конусовидно дъно (Фиг. 15 б). Избраната геометрия отразява реални експериментални условия при облъчване на ограничени биологични обеми.

По този начин симулационният модел запазва висока степен на приложимост към реални радиобиологични постановки, като същевременно позволява надежден анализ на пространственото разпределение на дозата в малки обеми.

Позициониране спрямо снопа

Фантомът е позициониран така, че централната ос на протонния сноп пресича перпендикулярно оста на симетрия на цилиндъра. Тази конфигурация осигурява максимална симетрия на предаването на енергия, минимизира геометричните артефакти и позволява по-надежден анализ на пространствената хомогенност на разпределението на дозата.

Разстоянието между изхода на ускорителната линия и фантома е избрано да е минимално и реално достижимо с цел да се ограничи загубата на енергия преди навлизането на частиците в облъчвания обем, като същевременно се запази контрол върху трансверзалното разширение на снопа.

Този опростен геометричен модел представлява идеализирана, но физически реалистична конфигурация на директно облъчване, която позволява ясно разграничаване на ефектите, свързани със самия сноп, от тези, обусловени от геометрията на експерименталната постановка.

4.2.2. Параметри на протонния сноп

Характеристиките на входящия протонен сноп са ключов фактор за формирането на разпределението на дозата във фантома. В симулациите се използва параметризирано описание на снопа, което позволява прецизен контрол върху неговите енергийни и геометрични характеристики.

Енергия на частиците

Енергията на протоните е фиксирана на: $E = 160 \text{ MeV}$, което съответства на номиналните параметри на LINAC4 и гарантира пряка връзка между симулационния модел и реалния ускорител. При тази енергия пробегът на протоните във вода надхвърля 15 cm, което означава, че пика на Браг се формира,

на значително разстояние от стените на фантома. Това е особено важно за радиобиологични експерименти, при които се търси равномерно облъчване на клетъчния обем. Също така дава възможност за изследване на областта на плато на дълбочинната доза.

Размер на снопа

Пространственият профил на снопа е моделиран чрез Гаусово разпределение, което е стандартно приближение за снопове от линейни ускорители. Характерният размер на снопа се задава чрез стандартното отклонение: σ_{beam} , което определя ширината на снопа.

Размерът на снопа оказва пряко влияние върху хомогенността на дозата, локалната концентрация на енергия и ефективното покритие на облъчвания обем. Използваният параметричен подход позволява систематично изследване на различни режими на облъчване и влиянието им върху пространственото разпределение на дозата.

За да се намалят страничните градиенти на дозата и да се получи приблизително плосък профил на облъчване върху целевата област, размерите на снопа са умишлено увеличени в рамките на оперативните граници на ускорителя. По оста Y е зададен размер, съответстващ на максимално достижимото разширение на линията на извличане: $\sigma_y = 30 \text{ mm}$. За да се оцени диапазона на плоскост, е зададена ширина на снопа по оста X: $\sigma_x = 15 \text{ mm}$.

Разходимост на снопа

Ъгловото разпределение на частиците е включено чрез параметризирана разходимост на снопа, която определя степента на пространствено разширение при разпространението му.

Физически този параметър влияе върху латералното разпределение на дозата, дълбочинната зависимост на отдаването на енергия и ефективната площ на облъчване. Чрез вариране на разходимостта в симулациите се оценява чувствителността на дозовите характеристики към качеството на снопа.

Интензитет на снопа

В Монте Карло симулациите първоначално се изчислява предадената енергия от една налитаща частица. Това позволява получаване на универсална характеристика на взаимодействието, независима от конкретния интензитет.

Впоследствие резултатите се мащабират спрямо реалния брой протони в импулса, което дава възможност за определяне на абсолютната доза, мощността на дозата и условията за достигане на UHDR режими. Този подход представлява ключов методологичен елемент, осигуряващ гъвкавост и приложимост на резултатите към различни експериментални условия.

4.2.3. Времева структура на протонния сноп и параметри на импулсното облъчване

При импулсните ускорителни системи, използвани за UHDR и FLASH облъчване, е необходимо разграничаване между средната мощност на дозата (\dot{D}_{avg}) и моментната мощност на дозата (\dot{D}_{inst}) в рамките на единичния импулс. Средната мощност на дозата характеризира средното предаване на енергия за цялото време на облъчване (t_{irr}), докато моментната мощност на дозата описва скоростта на предаване на енергия по време на импулса (Δt_{pulse}).

Средната мощност на дозата се определя чрез:

$$\dot{D}_{avg} = \frac{D_{tot}}{t_{irr}} \quad (58)$$

а моментната мощност на дозата в рамките на единичен импулс чрез:

$$\dot{D}_{inst} = \frac{D_{pulse}}{\Delta t_{pulse}} \quad (59)$$

При кратки импулси с продължителност от порядъка на наносекунди до микросекунди моментната мощност на дозата може да превишава средната стойност с няколко порядъка. Това е характерна особеност на импулсните UHDR режими и определя времевата концентрация на предадената енергия.

Снопът от LINAC4 има ясно изразена импулсна структура, която е отчетена в симулационния модел чрез ефективно времево описание на облъчването. Всеки

импулс съдържа голям брой протони, доставени в кратък времеви интервал, което позволява реализиране на високи моментни дозови натоварвания.

Продължителност и честота на импулсите

Продължителността на импулсите е зададена в диапазона: $\tau \approx 400\mu s - 2.4 ms$. Честотата на повторение е: $f \approx 2 Hz$. Тези параметри съответстват на реалния режим на работа на LINAC4 и осигуряват физически достоверно описание на времевата структура на облъчването в симулационния модел.

Оценка на мощността на дозата

Мощността на дозата се определя от отношението между депозираната доза и времето на облъчване: $\dot{D} = D/\tau$. При фиксирана доза намаляването на продължителността на импулса води до значително увеличаване на моментната мощност на дозата (\dot{D}_{inst}). Комбинацията от висок интензитет на снопа, кратки импулси и малък облъчван обем създава условия за реализиране на UHDR режими, характерни за FLASH-радиотерапията.

Чрез систематично вариране на параметрите на снопа и използване на Монте Карло подход се осигурява възможност за количествен анализ на пространственото и времевото разпределение на дозата при импулсно протонно облъчване.

Заклучение

Разработеният симулационен модел интегрира реалистично описание на параметрите на протонния сноп от LINAC4 и опростена, но физически обоснована геометрия на облъчване. Разработеният симулационен модел интегрира реалистично описание на параметрите на протонния сноп от LINAC4 и физически обоснована геометрия на облъчване, което позволява количествен анализ на пространственото и времевото разпределение на дозата при импулсно протонно облъчване.

Времева микроструктура на облъчването представлява съществен параметър при анализа на потенциалните FLASH-релевантни режими и е разгледана подробно в следващите раздели.

4.3. Резултати от Монте Карло симулациите

В настоящия раздел са представени резултатите от Монте Карло симулациите на взаимодействието на протонен сноп с енергия $160 MeV$ с воден фантом, описан в

предходния раздел. Основен акцент е поставен върху количествената оценка на дозовите характеристики на снопа и върху идентифицирането на условия, при които могат да бъдат реализирани експериментални режими, релевантни за радиобиологични изследвания при ултрависоки мощности на дозата (UHDR).

Симулациите са реализирани с помощта на утвърдени Монте Карло кодове за транспорт на частици като Geant4 и FLUKA, които позволяват детайлно моделиране на йонизационните загуби, ядрените взаимодействия и генерирането на вторични частици [62, 100, 101]. Това осигурява висока степен на физична достоверност на получените резултати.

Анализът е структуриран в три основни направления: разпределение на дозата в дълбочина, пространствена хомогенност в малък облъчван обем и оценка на достижимите дозови режими при импулсно облъчване.

4.3.1. Разпределение на дозата в дълбочина

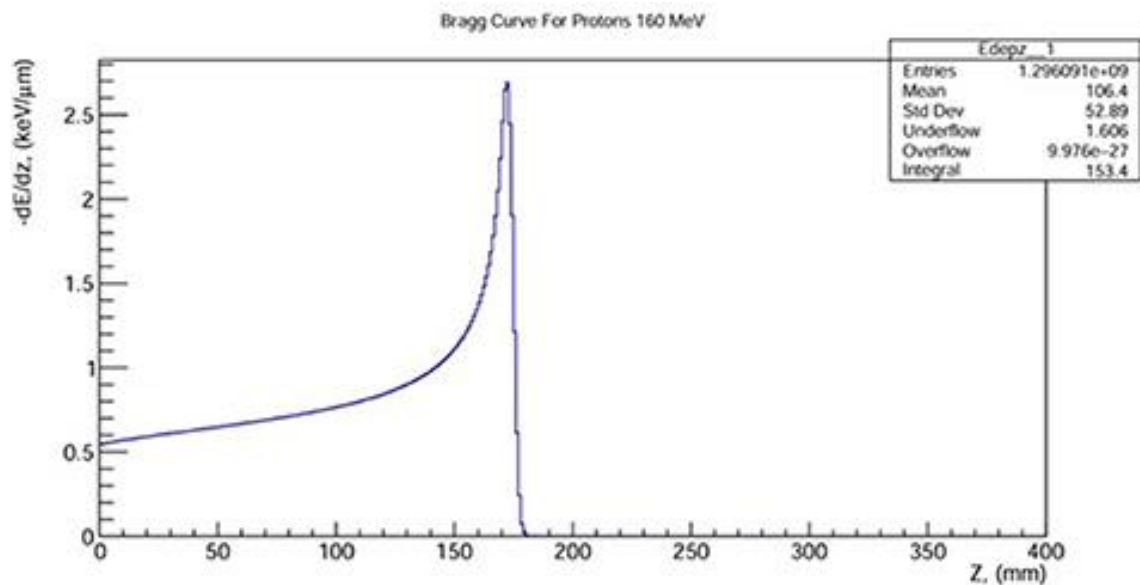
Възпроизвеждане на характерния профил

Получените резултати ясно възпроизвеждат типичното разпределение на дозата в дълбочина за протони с енергия 160 MeV , характеризиращо се с относително слабо изменение на дозата в началната част на пробега, последвано от рязко нарастване на предадената енергия в края на траекторията и формиране на ясно изразен пик на Браг.

Този резултат представлява важна валидация на използвания симулационен модел, тъй като е в добро съответствие както с теоретичните зависимости на спиращната способност, така и с експериментално установените данни за пробега на протони във вода (вж. Глава I).

Позиция на пика на Браг

Симулациите показват, че при енергия 160 MeV максимумът на отдадената енергия се достига на дълбочина: $R \approx 17\text{ cm}$ (Фиг. 16). Тази стойност е в добро съответствие с публикуваните данни за пробега на протони във вода [21, 23, 102], което допълнително потвърждава коректността на използваните физични модели.



Фигура 16. Крива на Браг за протонен сноп с енергия 160 MeV във вода, получена чрез Монте Карло симулация с GEANT4. Показано е дълбочинното разпределение на енергийните загуби по оста Z при бин 1 mm, осреднени за първична частица. Наблюдава се характерното нарастване на отдадената енергия към края на пробега и формирането на ясно изразен пик на Браг. Фигурата е взета от [88].

4.3.2. Пространствена хомогенност

Влияние на параметрите на снопа

Симулационният анализ показва, че трансверзалният размер на протонния сноп е определящ фактор за пространствената хомогенност на дозата. При малки стойности на σ_{beam} се наблюдава силно локализирано предаване на енергия и наличие на изразени странични градиенти. Увеличаването на размера на снопа води до по-равномерно разпределение на дозата в облъчвания обем.

Количествена оценка на хомогенността

Пространственото разпределение на дозата е анализирано чрез вокселизация на фантома и изчисляване на локалната предадена енергия (Фиг. 17). За количествена оценка на хомогенността е използван параметърът:

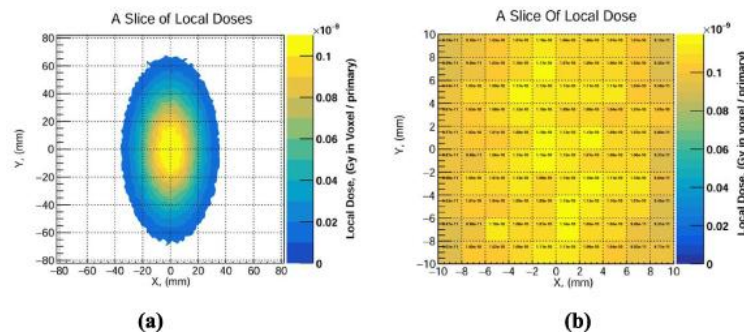
$$\Delta D = \frac{D_{max} - D_{min}}{D_{mean}} \quad (60)$$

където: D_{max} – максималната локална доза, D_{min} – минималната локална доза, D_{mean} – средната доза в разглеждания обем.

За повечето радиобиологични експерименти приемливите вариации на дозата са от порядъка на няколко процента.

Хомогенност в областта на пика на Браг

Установено е, че при оптимален избор на параметрите на снопа LINAC4 позволява хомогенно облъчване на биологични обеми от порядъка на $\sim 5 \text{ ml}$, характерни за клетъчни култури и малки радиобиологични образци.



Фигура 17. Напречно разпределение на дозата в равнината XY за протонен сноп с енергия 160 MeV във вода, симулирано с *GEANT4* при Гаусово странично разпространение $\sigma_x=15 \text{ mm}$ и $\sigma_y=30 \text{ mm}$. Показани са воксели с размер $2 \times 2 \times 10 \text{ mm}^3$ в областта $Z=165-175 \text{ mm}$, съответстваща на пика на Браг. Стойностите на дозата са осреднени за първична частица и са представени в Gy . (а) Общ изглед на пространственото разпределение на дозата. (б) Детайлно представяне на областта с максимално предаване на енергия. Фигурата е взета от [88].

Особено съществен резултат е, че дори в областта около пика на Браг, където макроскопичните градиенти на дозата са най-изразени, в рамките на този обем се запазва локално хомогенно разпределение на дозата с ограничени вариации на предадената енергия в експериментално допустими граници. (Фиг. 17).

4.3.3. Постижими дозови режими при импулсно облъчване

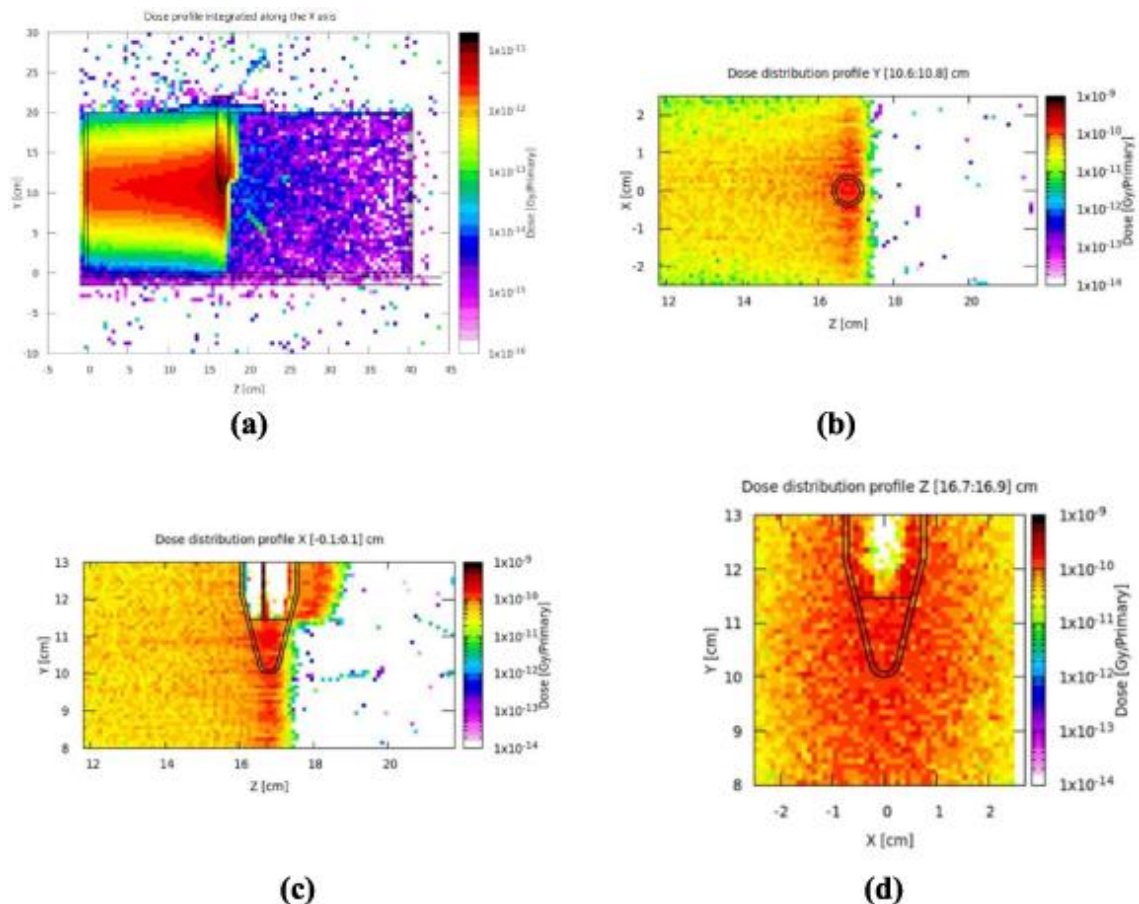
Абсолютна доза и мащабиране

Депозираната доза във вокселите на фантома се определя чрез стандартната зависимост:

$$D = \frac{E_{dep}}{m} \quad (61)$$

където: E_{dep} е сумарната предадена енергия, m е масата на разглеждания обем.

Монте Карло симулациите позволяват първоначално да бъде изчислена предадената енергия от единичен протон, след което резултатите се мащабират спрямо реалния брой частици в импулса. Това осигурява директна връзка между симулационния модел и експлоатационните параметри на ускорителя.



Фигура 18. Разпределение на дозата в дигитален фантом, съдържащ РММА кювета с обем 50 ml, запълнена с 5 ml клетъчна култура, получено чрез Монте Карло симулации с FLUKA за протонен сноп с енергия 160 MeV. Кюветата е позиционирана в областта на максимума на пика на Браг, а клетъчната култура е разположена в зоната с най-висока доза ($>10^{-10}$ Gy на първична частица). (a) Дълбочинен профил на дозата, интегриран по оста X, илюстриращ разпределението на дозата в облъчвания обем. (b) Надлъжен срез на локалното разпределение на дозата в областта на кюветата, интегриран в интервал от 1 mm около пика на Браг. Размер на вокселите: $1 \times 2 \times 1$ mm³. (c) Страничен срез на локалното разпределение на дозата през областта на кюветата при дебелина на среза 2 mm. Размер на вокселите: $2 \times 1 \times 1$ mm³. (d) Напречен срез през областта на пика на Браг, илюстриращ страничната хомогенност на дозата в обема на клетъчната култура. Размер на вокселите: $1 \times 1 \times 2$ mm³. Фигурата е взета от [88].

Мощност на дозата и UHDR условия

Получените резултати показват, че импулсната структура на протонния сноп позволява реализиране на режими с ултрависока мощност на дозата, при които предадената енергия се концентрира в кратки времеви интервали (Таблица 1).

Анализът показва, че достижимата мощност на дозата зависи чувствително от броя протони в импулса, размера на снопа, облъчвания обем и продължителността на импулса. Това позволява чрез подходящ избор на параметрите да се реализират както конвенционални, така и UHDR режими.

Таблица 1. Обобщение на ключовите параметри на снопа и дозиметрията, получени от симулациите по метода Монте Карло и експлоатационните характеристики на LINAC4.

Параметър		Източник на информация	Бележки
Енергия на снопа	160 MeV	Оперативна спецификация	Енергии при експлоатационен добив
Тип на частиците	Протон (H ⁺)		—
Радиочестотно разстояние между микроснопове	352 MHz (2.8 ns)	Оперативна спецификация	Дефинира структурата за оценка на моментната доза
Продължителност на импулса	0.4 – 2.4 ms	Оперативна спецификация	Работни диапазони, използвани в симулациите. Индикативен праг на FLASH (литература) < 500 ms
Честота на повторение на импулсите	2 Hz	Оперативна спецификация	Номинална честота на повторение на LINAC4
Частици на микро сноп/импулс	8.4×10^8 протони на микро сноп до 10^5 микро снопа на импулс	Оперативна спецификация	Заложено преди въвеждане в експлоатация
Параметри на фазовото пространство	Излъчване 0,3–0,4π mm·mrad; разсейване 1–3 mrad	Оперативна спецификация	Моделирани/предположени входни данни
Моделиран обем на извадката	5 ml	за дребномащабни анализи(1–5) ml	Представителни радиобиологични обеми
Доза на първична частица	~0.1 nGy	GEANT4/FLUKA	ширина на снопа σ_{xy} 15 × 30
Доза на импулс	$2.5 - 7 \times 10^4$ Gy	Оценено от оперативната спецификация и МК симулация	В зависимост от дизайна на импулсите
Време, необходимо за доставяне на 10 Gy	0.4μs – 1.6ms	Оценено от оперативната спецификация и МК симулация	Зависи от интензитета на снопа
Средна мощност на дозата в рамките на импулса	$6.25 \times 10^3 - 2.50 \times 10^7$ Gy/s	Оценено от оперативната спецификация и МК симулация	В зависимост от дизайна на импулсите
Средна мощност на дозата	$5 - 10^5$ Gy/s	Оценено от оперативната спецификация и МК симулация	Зависи от интензитета на снопа
Пространствена хомогенност на дозата	<5% в проба от 5 ml	GEANT4/FLUKA	От карти на дозите, базирани на симулация

Значение за FLASH радиобиологията

От радиобиологична гледна точка подобен режим е особено важен, тъй като характерните времена на предаване на енергия стават съпоставими с времената на първичните радиохимични процеси.

Получените резултати показват, че протонният сноп от LINAC4 притежава необходимите характеристики за генериране на високи моментни дозови натоварвания, контрол върху пространственото разпределение на дозата и реализиране на експериментални условия, подходящи за изследване на FLASH ефекта.

Заключение на раздела

Проведените Монте Карло симулации позволяват систематично и количествено изследване на дозовите характеристики на протонен сноп от LINAC4 в малък воден обем.

Получените резултати показват, че дълбочинно-дозовият профил е коректно възпроизведен, наблюдава се висока степен на пространствена хомогенност дори в близост до пика на Браг и съществува оптимален диапазон от параметри на снопа, при който се постига баланс между хомогенност и интензитет.

Освен това е демонстрирано, че при реалистични условия могат да бъдат достигнати UHDR режими, релевантни за FLASH радиобиологията.

Тези резултати представляват съществен елемент от научния принос на настоящата дисертация, тъй като осигуряват количествена връзка между параметрите на ускорителя и радиобиологично значимите дозови характеристики.

4.4. Анализ на приложимостта за FLASH-радиобиологични изследвания

Въз основа на получените резултати от Монте Карло симулациите може да се направи количествено обоснована оценка на приложимостта на протонния сноп от ускорителя LINAC4 за радиобиологични изследвания при облъчване с UHDR.

Основният научен интерес към този режим е свързан с т.нар. FLASH ефект, характеризиращ се с намалено радиационно увреждане на нормалните тъкани при запазена противотуморна ефективност. Експерименталните изследвания показват, че този ефект се проявява при мощности на дозата, надвишаващи 40 Gy/s, като в редица експерименти се достигат и стойности надвишаващи 100 Gy/s [27, 103].

В контекста на настоящата работа ключовият въпрос е дали подобни режими могат да бъдат реализирани с параметрите на LINAC4. Получените резултати позволяват да се даде положителен и количествено аргументиран отговор на този въпрос.

4.4.1. Постижима доза

Симулационният анализ показва, че при подходящ избор на параметрите на снопа в обем от приблизително 5 ml вода може да бъде депозирана доза от порядъка на няколко Gy в рамките на кратък времеви интервал.

Този резултат е от пряко значение, тъй като съответства на типичните дозови нива, използвани в *in vitro* FLASH радиобиологични експерименти [81], и позволява провеждане на стандартни клетъчни изследвания при контролирани условия.

Допълнително, симулациите показват, че доставената доза може ефективно да бъде регулирана чрез промяна на броя протони в импулса, броя импулси и общото време на облъчване. Тази управляемост представлява съществено предимство, тъй като позволява реализиране както на конвенционални, така и на UHDR режими.

4.4.2. Постижима мощност на дозата

Критичен параметър за реализиране на FLASH ефект е мощността на дозата (17).

Резултатите от проведените симулации показват, че при използваните параметри на протонния сноп от LINAC4 могат да бъдат реализирани режими с ултрависока мощност на дозата, характерни за FLASH облъчването.

Получените стойности зависят от комбинацията между интензитета на снопа, продължителността на импулса, размера на облъчвания обем и геометрията на експерименталната конфигурация.

Комбинацията от висок протонен поток, малък облъчван обем и кратка импулсна структура позволява значителна част от енергията да бъде предадена в рамките на единични импулси, което води до силно концентрирано във времето дозово натоварване.

От физична гледна точка това означава, че локалната плътност на йонизационните събития във времето нараства значително, което създава условия за възникване на ефекти, различни от наблюдаваните при конвенционалните режими на облъчване.

Симулационният модел показва също, че постижимата мощност на дозата е силно чувствителна към параметрите на импулсното облъчване. Намалването на продължителността на импулса и увеличаването на броя частици в импулса водят до рязко повишаване на моментната мощност на дозата, докато геометричните

параметри на облъчването определят пространственото разпределение на предадената енергия.

Получените резултати потвърждават, че LINAC4 представлява подходяща експериментална платформа за изследване на UHDR режими при протонно облъчване [88].

4.4.3. Времева структура на облъчването

Времевата структура на облъчването представлява един от ключовите параметри при анализа на UHDR и FLASH режимите, тъй като определя начина, по който се предава енергията във времето.

При импулсните ускорителни системи предаването на енергия не се реализира непрекъснато, а е концентрирано в последователност от кратки импулси с висока моментна интензивност.

Симулационните резултати показват, че импулсната структура на протонния сноп от LINAC4 позволява реализиране на режими, при които значителна част от дозата се депозира в изключително кратки времеви интервали. Това води до висока моментна плътност на йонизационните събития и съществено изменя времевото разпределение на предаването на енергия в сравнение с конвенционалните режими на облъчване.

Особено важен параметър е продължителността на импулса, тъй като при нейното намаляване се увеличава моментната мощност на дозата и степента на времева концентрация на предаване на енергия.

При разглежданите UHDR режими характерните времена на предаване на енергия стават съпоставими с времената на първичните радиохимични процеси. Това създава условия за възникване на нелинейни ефекти в радиохимичната кинетика и потенциално модифициране на кислородно-зависимите механизми на радиационно увреждане.

Получените резултати показват, че LINAC4 позволява реализиране на контролируема времева микроструктура на облъчването, което е особено важно за експериментално изследване на зависимостта на FLASH ефекта от параметрите на импулсния сноп.

4.4.4. Пространствена хомогенност

Както беше показано в предходния раздел, при подходящ избор на параметрите на снопа може да се постигне вариация на дозата в рамките на няколко процента в обем ~ 5 ml, като се запазва стабилно разпределение на дозата дори в близост до пика на Браг.

Особено съществен резултат е, че тази хомогенност се запазва и в областта на повишен LET, характерна за края на пробега на протоните. Това означава, че могат да бъдат реализирани експерименти при едновременно наличие на повишен LET и равномерно разпределение на дозата – комбинация с висока стойност за радиобиологични изследвания.

4.4.5. Техническа реализуемост

От гледна точка на практическата реализация LINAC4 притежава съществени предимства, свързани с възможността за работа при високи интензитети, наличие на контролируеми параметри на снопа и импулсна структура, подходяща за UHDR режими.

Допълнително, разработеният в настоящата работа симулационен модел позволява предварителна оптимизация на геометрията на облъчване, избора на параметри на снопа и оценката на достижимите дозови режими. Това улеснява прехода от числено моделиране към реална експериментална реализация.

Обобщен извод и научен принос

На базата на проведените симулации може да се формулира следният основен резултат: протонният сноп от ускорителя LINAC4 е подходящ за провеждане на FLASH радиобиологични експерименти при условия на висок интензитет, кратка импулсна структура и малък облъчван обем.

При тези условия се постига комбинация от:

- радиобиологично релевантна доза;
- мощност на дозата в UHDR диапазона;
- добра пространствена хомогенност;
- контролируема времева структура на облъчването.

Настоящият анализ представлява количествено обоснована демонстрация на приложимостта на LINAC4 за FLASH радиобиологични изследвания, като свързва

параметрите на ускорителя с реализираните дозови характеристики и дефинира конкретни условия за достигане на UHDR режими.

4.5. Биофизична интерпретация на резултатите

Получените резултати от проведените Монте Карло симулации позволяват формулирането на последователна биофизична интерпретация на установените дозиметрични характеристики на протонния сноп. Макар анализът в предходните раздели да е фокусиран върху физичните параметри на взаимодействието, пространственото разпределение на дозата, линейният енергиен трансфер (LET) и времевата структура на облъчването са сред основните физични фактори, които влияят върху механизмите на радиационно увреждане в биологичните системи.

4.5.1. Пространствено разпределение на дозата и молекулни увреждания

Един от основните резултати от симулациите е ясно изразеното дълбочинно разпределение на дозата с наличие на пик на Браг, което води до силно локализирано предаване на енергия. От биофизична гледна точка това означава, че енергията се отлага в ограничен обем с висока локална плътност, което предполага по-висока локална плътност на йонизационните събития и създава предпоставки за формиране на области с повишена концентрация на радиохимични продукти.

Според съвременните радиобиологични модели този тип предаване на енергия се свързва с повишена вероятност за възникване на сложни молекулни увреждания, включително в ДНК [6, 24]. Симулационните резултати показват, че дори при наличие на макроскопичен градиент на дозата, например в областта около пика на Браг, в рамките на малък биологичен обем (~5 ml) разпределението на дозата остава относително хомогенно. Това е важно от експериментална гледна точка, тъй като позволява изследване на ефекти при повишен LET при минимално влияние на пространствените градиенти на дозата и съответно по-надеждна интерпретация на биологичния отговор.

4.5.2. Роля на LET и клъстерните увреждания

Съществен фактор, определящ биологичното действие на йонизиращите лъчения, е линейният енергиен трансфер (LET), който се изменя по протежение на траекторията на протоните. В началната част на пробегата LET е относително нисък и йонизационните събития са по-разредени. С приближаване към пика на Браг LET нараства значително, което води до увеличаване на плътността на йонизационните

следи и създава предпоставки за възникване на пространствено корелирани увреждания [36]. Нарастването на LET в областта на пика на Браг може да бъде разглеждано и в контекста на микродозиметричните представи за пространствената структура на дозата, при която се наблюдава по-висока локална плътност на йонизационните събития [104].

Според съвременните радиобиологични модели повишените стойности на LET се свързват с формирането на т.нар. клъстерни ДНК увреждания [105], включващи комбинации от двойноверижни разкъсвания (DSB), множествени единични разкъсвания (SSB), както и увреждания на базите и глюко-фосфатния скелет. Тези комплексни лезии се считат за по-трудни за репарация и често се свързват с повишен относителен биологичен ефект (RBE) в сравнение с облъчванията при нисък LET.

В този контекст демонстрираната в настоящата работа възможност за контролирано позициониране на облъчвания обем спрямо пика на Браг предоставя подходяща експериментална платформа за изследване на LET-зависими биологични ефекти при добре определени физични условия на облъчване.

4.5.3. Времева структура и радиохимични процеси

Получените симулационни резултати показват, че протонният сноп от LINAC4 позволява реализиране на режими с ултрависока мощност на дозата (UHDR), при които значителна част от енергията се отдава в много кратки времеви интервали. При такива условия времевият мащаб на предаването на енергия става съпоставим с характерните времена на ранните физико-химични процеси, протичащи след взаимодействието на йонизиращото лъчение с водна среда.

Според съвременните модели на радиолиза първичните взаимодействия на лъчението водят до образуване на реактивни химични видове, включително хидроксилни радикали ($\bullet\text{OH}$), хидратни електрони (e_{aq}^-) и водородни радикали ($\text{H}\bullet$), които участват в последващите радиохимични процеси. В литературата се обсъжда възможността при UHDR облъчване високата плътност на предаване на енергия да влияе върху локалната концентрация и динамика на тези реактивни видове, включително чрез процеси на рекомбинация и конкуренция между различни химични реакции.

В този контекст контролираната импулсна структура на протонния сноп, демонстрирана в настоящото изследване, предоставя подходяща експериментална платформа за изследване на връзката между времето разпределение на предадената енергия и наблюдавания радиобиологичен отговор. Това е особено важно в контекста на FLASH-радиотерапията, където ролята на ултрабързите радиохимични процеси и кислородната динамика остава предмет на активни научни изследвания.

4.5.4. Интерпретация в контекста на FLASH ефекта

Един от съществените резултати от настоящото изследване е демонстрираната възможност за достигане на режими с ултрависока мощност на дозата (UHDR), което позволява разглеждането на получените резултати в контекста на съвременните изследвания върху FLASH ефекта. Сред водещите хипотези за обяснение на този ефект е временната локална промяна в кислородната концентрация вследствие на радиохимичните процеси, протичащи непосредствено след облъчването [106]. Въпреки че тези механизми не са обект на настоящото моделиране, те представляват важна теоретична рамка за интерпретация на наблюдаваните физични характеристики на лъчевото поле.

Получените симулационни резултати показват, че могат да бъдат реализирани времеви и дозови режими, съвместими с параметрите, използвани в експериментални FLASH изследвания. Наред с това облъчването остава пространствено контролирано и дозата е относително хомогенна в биологично релевантен обем, което е важно условие за провеждане на радиобиологични експерименти.

Следователно изследваната система демонстрира способност за реализиране на физични параметри, характерни за FLASH облъчване, и предоставя подходяща експериментална платформа за бъдещи изследвания на механизмите, които се свързват с FLASH ефекта.

Обобщение на биофизичната интерпретация и заключение.

Получените резултати позволяват формулирането на последователна връзка между физичните характеристики на лъчевото поле и съвременните представи за механизмите на радиационно увреждане. Локализираното отдаване на енергия, изменението на линейния енергиен трансфер (LET) по протежение на пробегата и

специфичната времева структура на облъчването представляват физични фактори, които според съществуващите радиобиологични модели оказват съществено влияние върху биологичния отговор.

В рамките на настоящата дисертация е показано, че тези параметри могат да бъдат контролирани чрез характеристиките на ускорителния сноп и геометрията на облъчването. Получените резултати демонстрират възможност за независимо управление на дозовото разпределение, LET и мощността на дозата при запазване на висока пространствена хомогенност в биологично релевантен обем.

Демонстрираната възможност за реализиране на контролируем LET, ултрависока мощност на дозата и добре дефинирана импулсна структура определя изследваната система като подходяща експериментална платформа за изследване на фундаментални радиобиологични процеси и за бъдещи експериментални проучвания, свързани с механизмите на FLASH ефекта.

Заклучение на глава 4-та

В настоящата глава бяха представени резултатите от Монте Карло симулационни изследвания на протонен сноп от ускорителя LINAC4 с цел оценка на неговата приложимост за радиобиологични експерименти при ултрависоки мощности на дозата.

Резултатите показват, че профила на дозата в дълбочина за протони с енергия 160 MeV е възпроизведен с висока точност, включително позицията и формата на пика на Браг. Демонстрирана е възможност за постигане на висока пространствена хомогенност на дозата в малък биологичен обем (~5ml), дори при условия на повишен LET. Установено е също, че чрез контрол върху параметрите на снопа могат да бъдат реализирани режими с ултрависока мощност на дозата, съпоставими с използваните в съвременните експериментални изследвания на FLASH ефекта.

Получените резултати позволяват интерпретация на наблюдаваните дозиметрични характеристики в контекста на съвременните представи за пространственото отаване на енергия и LET-зависимите механизми на радиационно увреждане.

На тази основа може да се формулира обобщеният извод, че ускорителят LINAC4 позволява реализиране на експериментални условия, при които едновременно се контролират дозата, LET и времевата структура на облъчването – ключови физични

параметри за съвременните радиобиологични изследвания и за експерименталното изучаване на FLASH облъчването.

Получените резултати представляват стабилна количествена основа за преминаване към изследвания с по-висок LET, каквито са тежките йони, разгледани в следващата глава.

ГЛАВА 5. Симулационни изследвания с въглеродни йони от Нуклотрон

5.1. Характеристика на ускорителя Нуклотрон

Ускорителният комплекс Нуклотрон, разположен в Обединения институт за ядрени изследвания (ОИЯИ) в Дубна, представлява свръхпроводящ синхротрон, предназначен за ускоряване на протони и тежки йони до енергии от порядъка на няколко GeV/нуклон. Макар първоначално разработен за фундаментални изследвания в областта на ядрената физика и физиката на високите енергии, неговите експлоатационни характеристики го превръщат в особено подходящ инструмент за съвременни приложения в радиационната физика и радиобиологията [85, 106, 107].

В настоящия анализ Нуклотрон се разглежда не само като източник на тежки йони, а като контролируема експериментална платформа за реализиране на облъчвания с висок LET и сложна времева структура. Това позволява систематично изследване на радиобиологични ефекти, които излизат извън рамките на характерните за протонните снопове режими.

Принцип на работа на синхротронния ускорител

Нуклотрон е реализиран като синхротронен ускорител, при който заредените частици се движат по затворена орбита под действието на магнитно поле, създавано от система от свръхпроводящи диполни магнити. Ускорението се осъществява чрез радиочестотни (RF) кухни, генериращи електромагнитно поле, синхронизирано с движението на частиците [106, 107].

Ускорителният цикъл включва последователни етапи на генериране и предварително ускоряване на йоните, инжектиране в синхротронния пръстен, синхронно увеличаване на магнитното поле с нарастване на енергията, достигане на зададената енергия и последващо извличане на снопа към експерименталните линии. Използването на свръхпроводящи магнити позволява реализиране на високи магнитни полета при сравнително компактна геометрия, което е ключово условие за ускоряване на тежки йони до GeV-енергии [106, 108].

Енергии на въглеродните йони

Нуклотрон позволява ускоряване на широк спектър от йони, като за радиобиологични приложения особен интерес представляват въглеродните йони. Те намират широко приложение в адронната терапия поради способността си да съчетават благоприятно разпределение на дозата в дълбочина с висока относителна биологична ефективност [22, 109].

Типичните енергии на въглеродните йони в Нуклотрон са от порядъка на 1–4 GeV/нуклон, което осигурява значителен пробег в материята, ясно изразен пик на Браг и възможност за детайлно изследване на LET-зависими ефекти в различни среди [87, 110].

Същественото предимство спрямо протоните е, че въглеродните йони реализират значително по-високи стойности на LET. Този механизъм обуславя качествено различен микроскопичен режим на предаване на енергия и ги прави особено подходящи за изследване на радиобиологични процеси, свързани с плътно клъстеризирани йонизационни събития.

LET и радиобиологичен потенциал

Въглеродните йони се характеризират с висока спираща способност, повишен линеен енергиен трансфер и силно изразена клъстеризация на йонизационните събития. За разлика от протоните, при които LET остава сравнително нисък в по-голямата част от пробега, въглеродните йони формират плътни йонизационни трасета по цялата си траектория, като този ефект се усилва значително в областта на пика на Браг.

Това води до повишена вероятност за възникване на клъстерни ДНК увреждания, намалена ефективност на клетъчната репарация и съответно до увеличена относителна биологична ефективност (RBE). В рамките на настоящото изследване това означава преход от режим, доминиран основно от контрола върху дозата, към режим, при който определящо значение придобива структурата и плътността на предадената енергия.

Интензитет на снопа

Интензитетът на снопа в Нуклотрон достига стойности от порядъка на: $10^8 - 10^{10}$ йона на импулс в зависимост от вида на йоните и работните параметри [111].

Този диапазон позволява значително предаване на енергия в малки обеми и реализиране на широк спектър от дозови режими, включително режими, съпоставими с условията в адронната терапия. В контекста на настоящата работа особено важно е, че комбинацията от висок LET и достатъчен интензитет създава условия за изследване на режими, които са трудно достижими при протонни ускорители.

Импулсна структура на снопа

Нуклотрон работи в импулсен режим, при който ускоряването и извличането на снопа се осъществяват циклично. Един типичен цикъл включва последователни фази на инжектиране, ускоряване и извличане, като общата му продължителност е от порядъка на секунди.

Тази структура позволява прецизен контрол върху времето на облъчване, регулиране на броя импулси и управление както на доставената доза, така и на мощността на дозата. Особено важно предимство е възможността за концентрация на предадената енергия в кратки времеви интервали, което е критично условие за реализиране на режими с ултрависока мощност на дозата.

Потенциал за експерименти с UHDR

Комбинацията от високи енергии, значителен интензитет на снопа и импулсна структура прави Нуклотрон особено подходящ за изследване на радиобиологични ефекти при облъчване с тежки йони.

Особен интерес представлява възможността за реализиране на експериментални режими, при които се комбинират високи стойности на LET, кратки времеви интервали на облъчване и ултрависоки мощности на дозата. Това създава предпоставки за изследване на т.нар. „high-LET FLASH“ (HLFL) режим, при който се съчетават плътно клъстеризирано предаване на енергия и UHDR облъчване.

Тази комбинация остава сравнително слабо изследвана и представлява една от основните научни мотивации на настоящата дисертация [112-114].

Представените характеристики на ускорителя Нуклотрон показват, че той осигурява качествено нов експериментален режим спрямо протонните снопове, разгледани в предходната глава.

Ускорителят позволява ускоряване на въглеродни йони до енергии от порядъка на GeV/нуклон, реализиране на високи стойности на LET и съответно формиране на плътна йонизационна структура, както и достатъчен интензитет за значително предаване на енергия в малки обеми. Импулсната му структура осигурява контрол върху времевите характеристики на облъчването и създава потенциал за достигане на условия, подходящи за HFLFL радиобиология.

В проведеното изследване Нуклотрон представлява естествено продължение на изследванията с протони, като позволява преминаване към режим, при който водещ параметър вече не е само дозата, а структурата и плътността на предаване на енергия.

5.2. Моделиране на въглероден йонен сноп

В настоящия раздел се представя разработената в рамките на дисертацията симулационна методология за моделиране на въглероден йонен сноп от ускорителя Нуклотрон. Основната цел на тази методология е да осигури количествено и физически консистентно описание на пространственото разпределение на дозата, линейния енергиен трансфер (LET) и генерирането на вторични частици – ключови фактори при анализа на радиобиологичните ефекти при облъчване с тежки йони.

За разлика от разгледаните в предходната глава протонни снопове, тук симулационният модел трябва да отчита значително по-сложна физика, включваща не само електромагнитни взаимодействия, но и ядрени процеси, фрагментация и транспорт на вторични частици [115, 116]. Това налага използването на разширен Монте Карло подход, базиран на утвърдени кодове като Geant4 и FLUKA, които позволяват детайлно проследяване на транспорта на тежки йони и всички съпътстващи вторични процеси [61, 65, 117].

Съществен елемент на настоящото изследване е реализирането на унифицирана симулационна конфигурация, позволяваща директно сравнение между протонни и въглеродни снопове при сходни геометрични условия. Този подход осигурява методологична последователност и представлява ключов принос към анализа на LET-зависимите ефекти.

5.2.1. Геометрия и параметри на експерименталната конфигурация

Фантомът е дефиниран като правоъгълен воден обем с размери, достатъчни за пълно спиране на първичните въглеродни йони и за регистриране на вторичните

частици, генерирани при ядрени взаимодействия и фрагментация (Фиг. 15а). В рамките на този обем е обособен активен регион с приблизителен размер $\sim 5\text{ ml}$, който служи като модел на типичен радиобиологичен образец – например клетъчна култура или малък тъканен обем (Фиг. 15б).

Този активен обем е целенасочено позициониран в областта на нарастващ LET, в близост до пика на Браг. Подобно позициониране позволява едновременно изследване на пространствената хомогенност на дозата при наличие на силно изразена микроскопична нехомогенност, както и установяване на пряка връзка между макроскопичните дозиметрични характеристики и микродозиметричните процеси.

5.2.2. Параметри на въглеродния йонен сноп

Симулираният въглероден сноп е дефиниран чрез набор от параметри, описващи неговите енергийни, геометрични и интензитетни характеристики. Те включват енергията на йоните, трансверзалния профил, ъгловата дивергенция и интензитета на снопа.

Енергията е избрана в диапазон, съответстващ на експерименталните възможности на Нуклотрон и съществен за адронната терапия, като при тези стойности пробегът на йоните във вода достига десетки сантиметри [109].

Напречният профил на снопа е моделиран чрез Гаусово разпределение, което представлява стандартно приближение за ускорени снопове. С цел осигуряване на пространствена хомогенност на дозата в целевия обем ширината на снопа е подбрана така, че да се запази съпоставимост с протонните симулации, като същевременно се подчертае ефектът от значително по-високия LET при въглеродните йони.

За определяне на оптималните параметри са проведени предварителни симулации с различни стойности на ширината на снопа. В резултат е избрана конфигурация: $\sigma_x = \sigma_y = 40\text{ mm}$ при която се постига удовлетворителна хомогенност в целевия обем, без съществена загуба на интензитет вследствие на прекомерно разширяване на снопа.

5.2.3. LET и тик на Браг

Ключов параметър при анализа на тежките йони е линейният трансфер на енергия:

$$LET = \frac{dE}{dl}$$

вж. дефиницията в Глава I (11).

При въглеродните йони стойностите на LET могат да бъдат значително по-високи в сравнение с тези при протоните или фотоните. Това се дължи на по-големия заряд на йоните, който води до по-интензивна йонизация на средата по протежение на траекторията им [36, 109].

Както и при протоните, одаването на енергия от въглеродните йони във вещество се характеризира с наличие на пик на Браг, формиращ се в близост до края на пробега на частиците. При въглеродните йони обаче се наблюдават няколко съществени различия:

- пикът на Браг е по-рязко изразен;
- стойностите на LET в областта на пика са значително по-високи;
- възникват ядрени взаимодействия, водещи до фрагментация на първичните йони.

Фрагментацията представлява процес, при който въглеродният йон се разпада на по-леки фрагменти. Тези вторични частици могат да проникват отвъд основния пик на Браг, формирайки т.нар. фрагментационна опашка в разпределението на дозата в дълбочина [109, 118].

Включването на този ефект в симулацията е от съществено значение за реалистично описание както на разпределението на дозата, така и на LET-профила в облъчваната среда.

5.2.4. Особенности на Монте Карло симулациите за тежки йони

Симулацията на въглеродни йони изисква едновременно описание на широк спектър от физични процеси, включително електромагнитни взаимодействия, йонизационни загуби, ядрени реакции, фрагментация и транспорт на вторични частици.

За тази цел са използвани съвременни Монте Карло кодове като Geant4 и FLUKA, които разполагат със специализирани модели за всеки от тези процеси и позволяват надеждно описание на транспорта на тежки йони в широк енергиен диапазон [61, 62, 64, 65, 100].

Особено внимание е отделено на избора на физични модели за ядрени взаимодействия и на коректното проследяване на вторичните частици, които имат съществен принос към разпределението на дозата. Симулациите са проведени с достатъчно голям брой първични йони, което осигурява статистическа стабилност на резултатите и позволява надеждна количествена оценка на дозата, LET и приноса на фрагментационните процеси.

5.2.5. Методичен принос на симулационния модел

Разработената симулационна конфигурация позволява едновременно изследване на разпределението на дозата и LET в един и същ обем, както и количествен анализ на ролята на вторичните частици. Това създава възможност за директно сравнение между облъчване с нисък и висок LET при строго контролирани геометрични условия.

Основният методичен принос на настоящия раздел се състои в създаването на консистентна и физически обоснована симулационна рамка, която обединява макроскопична дозиметрия и микродозиметричен анализ. Чрез тази рамка се постига ефективно изолиране на LET-зависимите ефекти от геометричните фактори и се осигурява стабилна основа за последваща интерпретация на радиобиологичните резултати.

В настоящия раздел беше представена разработената симулационна конфигурация за моделиране на въглероден йонен сноп от ускорителя Нуклотрон.

Дефинирани бяха: геометрията на водния фантом и активния обем; параметри на въглеродния йонен сноп; ключовите физични процеси, включително фрагментация; ролята на LET като водещ параметър при анализа.

Показано беше, че за разлика от протонните снопове, при които доминира контролът върху дозата, при въглеродните йони определящо значение придобиват структурата и плътността на предадената енергия.

5.3. Монте Карло симулации на въглеродния сноп и дозиметрични характеристики

След дефиниране на геометрията и параметрите на въглеродния сноп в предходния раздел, в настоящата част се представят резултатите от Монте Карло симулациите,

насочени към количествен анализ на разпределението на дозата, линейния енергиен трансфер (LET) и ролята на вторичните частици.

Избрана е постижима от Нуклотрон енергия 430 MeV/u на въглеродните йони, която приблизително съответства на максимума от диапазона, използван в съвременната адронна терапия за облъчване на дълбоко разположени тумори, което осигурява пряка приложимост на получените резултати към реални радиобиологични и медицински условия.

Основната цел на този анализ е да се демонстрира, че при тези параметри може да се постигне едновременно контрол върху разпределението на дозата в дълбочина, LET и времевата структура на облъчването, което е ключова предпоставка за реализиране на HLFL режимите.

5.3.1. Методика на Монте Карло моделирането

Симулациите са проведени чрез стохастично проследяване на индивидуалните траектории на въглеродните йони и генерираните вторични частици. В рамките на всяка траектория са отчетени енергийните загуби чрез йонизация, описвани от механизма на Бете-Блох, многократното Кулоново разсейване, както и ядрените взаимодействия, включително процесите на фрагментация. Освен това е реализирано пълно проследяване на вторичните частици, възникващи в резултат на тези взаимодействия.

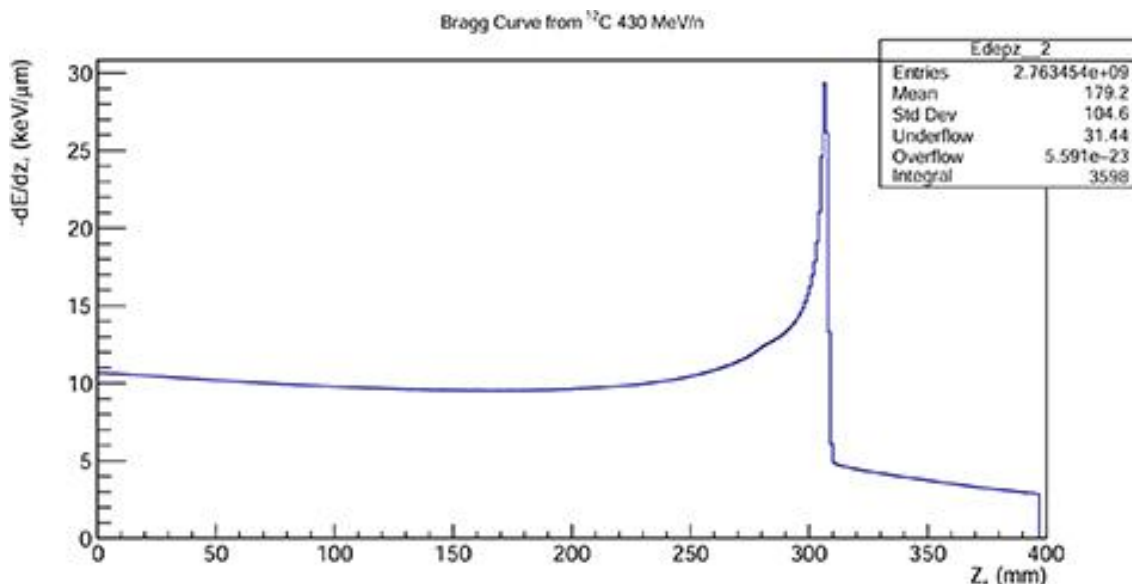
Геометрията на симулацията включва вакуумен канал, входен прозорец, въздушен участък и воден фантом с размери $40 \times 40 \times 40, \text{cm}^3$ поставен на алуминиева подложка, което гарантира пълното развитие на профила на дозата и отсъствие на гранични ефекти.

Дозата е изчислена чрез триизмерна вокселизация с пространствена резолюция $1 \times 1 \times 1, \text{mm}^3$, което позволява точно описание на стръмните градиенти в областта на пика на Браг. Броят на симулираните частици $10^5 - 10^6$ осигурява статистическа неопределеност под 2 – 3% в областта на максималната доза.

Съществен момент е, че тази конфигурация позволява едновременно извличане на дозови и LET характеристики в един и същ обем, което е критично за последващата физична и биофизична интерпретация.

5.3.2. Разпределение на дозата във воден фантом

Получените резултати показват типичното за тежките йони разпределение на дозата в дълбочина, с ясно изразен пик на Браг. Това поведение се определя от нарастването на спиращата способност $\left(-\frac{dE}{dx}\right)$, при намаляване на скоростта на частицата.



Фигура 19. Крива на Браг за сноп от въглеродни йони ^{12}C с енергия 430 MeV/u във вода, получена чрез Монте Карло симулация с GEANT4. Показано е разпределение на енергийните загуби в дълбочина по оста Z при бин 1 mm, осреднени за първична частица. Наблюдава се ясно изразен пик на Браг, характерен за облъчване с тежки йонни, както и наличие на дистална фрагментационна опашка вследствие на ядрени взаимодействия и образуване на вторични частици. Фигурата е взета от [88].

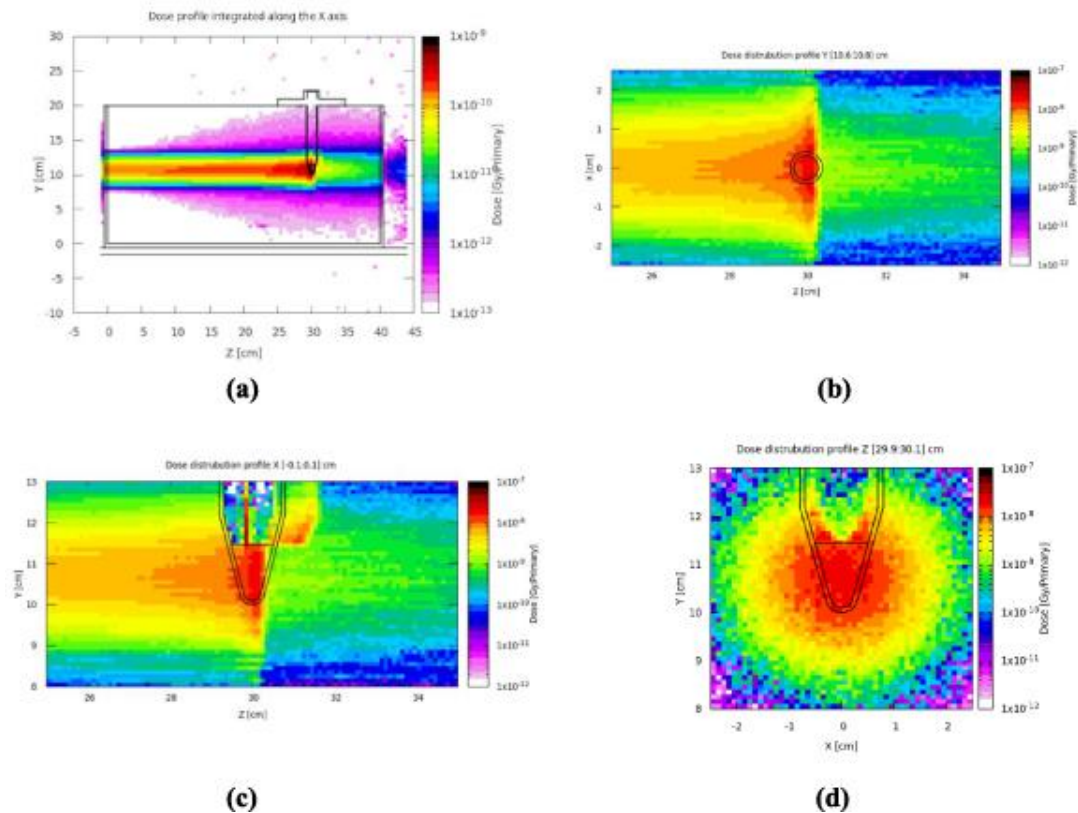
За избраната енергия позицията на пика се намира на дълбочина 30 cm във вода. Ширината на пика е от порядъка на няколко милиметра, което потвърждава високата пространствена селективност на въглеродните йони.

В сравнение с протоните, тук се наблюдава по-висок максимум на дозата и по-стръмен градиент, което има директно значение за локалния радиобиологичен ефект.

5.3.3. Влияние на ядрена фрагментация

Резултатите от Монте Карло симулациите показват, че пространственото разпределение на дозата при облъчване с въглеродни йони не се определя единствено от трансфера и предаването на енергия от първичните частици. В процеса на преминаване през облъчваната среда въглеродните йони претърпяват

ядрени взаимодействия с атомните ядра на средата, в резултат на което се генерират вторични фрагменти с различна маса, заряд и енергия.



Фигура 20. Разпределение на дозата в дигитален фантом, съдържащ РММА кювета с клетъчна култура с обем 5 ml, получено чрез пакета FLUKA и Монте Карло симулации на сноп от въглеродни йони ^{12}C с енергия 430 MeV/u. Кюветата е позиционирана в областта на максимума на пика на Браг, така че клетъчната култура да съвпада с областта на най-висока доза (a) Дълбочинен профил на дозата, интегриран по оста X, илюстриращ разпределението на дозата в облъчвания обем. (б) Надлъжен срез на локалното разпределение на дозата в областта на кюветата, интегриран в интервал от 1 mm около пика на Браг. Размер на вокселите: $1 \times 2 \times 1 \text{ mm}^3$. (в) Страничен срез на локалното разпределение на дозата през областта на кюветата при дебелина на среза 2 mm. Размер на вокселите: $2 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$. (г) Напречен срез през областта на пика на Браг, илюстриращ страничната хомогенност на дозата в обема на клетъчната култура. Размер на вокселите: $1 \times 1 \times 2 \text{ mm}^3$. Фигурата е взета от [88].

Сред основните вторични продукти се наблюдават протони, алфа-частици и полеки йони като литий, берилий, бор и най-вече кислород. Поради по-малкия си заряд и маса значителна част от тези фрагменти се характеризира с по-голям пробег в сравнение с първичните въглеродни йони. В резултат се наблюдава формиране на характерна дистална фрагментационна опашка след пика на Браг, при която се наблюдава предаване на енергия отвъд областта на максималната доза.

Симулационният анализ показва, че основният принос към тази дистална доза се дължи предимно на леките заредени частици, особено протони и алфа-фрагменти, които притежават достатъчно висока кинетична енергия и значителен пробег. По-тежките фрагменти имат по-къс пробег и по-ограничен пространствен принос към дисталната област.

Макар големината на дозата във фрагментационната опашка да е значително по-ниска от максимума в областта на пика на Браг, този принос не е пренебрежим. Наличието на вторични фрагменти води до модификация както на дълбочинното дозово разпределение, така и на локалния LET спектър в областите след максимума на дозата. Това е особено важно при оценка на биологичния ефект, тъй като вторичните частици могат да допринасят за допълнително предаване на енергия извън целевия обем.

За разлика от протонните снопове, при които ядрената фрагментация е значително по-слабо изразена, при тежките йони тя представлява фундаментален физичен процес, който определя както пространствената структура на дозата, така и радиохимичните и радиобиологичните характеристики на облъчването. В този смисъл фрагментационната опашка е една от основните особености, отличаващи въглеродната йонна терапия от протонната терапия.

5.3.4. Разпределение на линейния енергиен трансфер (LET)

Монте Карло резултатите показват силно изразена зависимост на LET от кинетичната енергия на частиците. В началната част на траекторията стойностите са сравнително ниски (от порядъка на $10 \text{ keV}/\mu\text{m}$), докато в областта на пика на Браг, въпреки значителната дълбочина, те нарастват значително достигайки $30 \text{ keV}/\mu\text{m}$

Това увеличение с порядък отразява прехода към режим на силно клъстеризирано отаване на енергия. Особено важен резултат е, че максимумът на LET съвпада пространствено с максимума на дозата. Това води до максимална плътност на дозата в малък обем, което увеличава вероятността за възникване на комплексни ДНК увреждания и съответно повишава радиобиологичната ефективност.

5.3.5. Оценка на импулсните мощности на дозата

Особен интерес представлява оценката на възможността за реализиране на ултрависоки мощности на дозата, характерни за FLASH режимите. В този контекст

се разглеждат параметрите на импулсната структура на снопа, включително продължителността на импулса, броят частици в импулса и честотата на повторение. Моментната мощност на дозата може да бъде оценена чрез съотношението (59):

$$\dot{D} = \frac{D_{\text{pulse}}}{\tau}$$

където: D_{pulse} е дозата, депозирана от един импулс; а τ е неговата продължителност.

Комбинирането на симулационните резултати (Фиг. 20) с параметрите на снопа показва, че значително количество енергия може да бъде предадено в кратък времеви интервал. Импулсният режим позволява ефективна концентрация на дозата във времето, което води до достигане на високи моментни стойности на мощността на дозата.

Тези резултати показват, че ускорителят може да работи в режим, близък до условията за FLASH, особено при оптимизация на параметрите на импулса и интензитета на снопа (Таблица 2).

Таблица 2. Обобщение на ключови параметри на снопа и дозиметрията, получена от симулации по метода Монте Карло и експлоатационни характеристики на Нуклотрон.

Параметър		Източник на информация	Бележки
Енергия на снопа	До 550 MeV/u	Оперативна спецификация	Енергии при експлоатационен добив
Тип на частиците	Въглероден йон (C ⁶⁺)		—
Продължителност на импулса	0.4–0.7 s	Долна граница при бавно извеждане	Работни диапазони, използвани в симулациите. Индикативен праг на FLASH (литература) < 500 ms
Честота на повторение на импулсите	Регулируема	Оперативна спецификация	Номинална честота на повторение на LINAC4
Частици на импулс	От 1×10^8 до 7×10^9 йона на екстракция	Оперативна спецификация	Заложено преди въвеждане в експлоатация
Параметри на фазовото пространство	Излъчване 0,4–0,6π мм·мрад; разсейване 2–4 мрад	Оперативна спецификация	Моделирани/предположени входни данни
Моделирани обем на извадката	5 ml	за дребномащабни анализи (1–5) ml	Представителни радиобиологични обеми
Доза на първична частица	~10 nGy	GEANT4/FLUKA	ширина на снопа σ_{xy} 40 × 40
Доза на импулс	1–70 Gy	Оценено от оперативната	В зависимост от дизайна на импулсите

		спецификация и МК симулация	
Време, необходимо за доставяне на 10 Gy	0.1–1 s	Оценено от оперативната спецификация и МК симулация	Зависи от интензитета на снопа
Средна мощност на дозата в рамките на импулса	$1 - 2 \times 10^2$ Gy/s	Оценено от оперативната спецификация и МК симулация	В зависимост от дизайна на импулсите
Средна мощност на дозата	$1 - 10^2$ Gy/s	Оценено от оперативната спецификация и МК симулация	Зависи от интензитета на снопа
Пространствена хомогенност на дозата	<3% в проба от 5 ml	GEANT4/FLUKA	От карти на дозите, базирани на симулация

Обобщение на резултатите

Получените резултати демонстрират, че въглеродните йони реализират качествено различен режим на взаимодействие с материята в сравнение с протоните. Това се проявява в ясно изразен пик на Браг, силна пространствена локализация на дозата и съществено влияние на ядрената фрагментация върху дисталното разпределение на дозата.

Наблюдава се значително увеличение на LET в областта на максималната доза, което води до съвпадение на максималната доза, максималния LET и максималната плътност на предаване на енергия в един и същ пространствен регион.

Този резултат е от фундаментално значение, тъй като показва, че при избраните параметри може да се реализира режим, при който дозата се депозира едновременно силно локализирано, с висока плътност и в кратък времеви интервал. Това представлява физичната основа за изследване на HLFL ефекти.

5.4. Анализ и интерпретация на резултатите

Резултатите от проведените Монте Карло симулации позволяват да се извърши цялостен анализ на физичните механизми, определящи взаимодействието на въглеродния йонен сноп с биологична среда, както и да се изведат количествени зависимости между параметрите на снопа, разпределението на дозата и очакваните радиобиологични ефекти. В този смисъл настоящият раздел надгражда представените дозиметрични резултати, като ги поставя в контекста на съвременната радиобиология и медицинска физика, с особен акцент върху сравнението между облъчвания с нисък и висок LET.

5.4.1. Пространствена локализация на дозата

Един от основните резултати от симулациите е ясно изразеното Браг-поведение на въглеродния йонен сноп, което се проявява чрез силно нелинейно разпределение на отдадената енергия по дълбочина. За разлика от фотонното облъчване, при което затихването на дозата следва експоненциален закон и води до значително облъчване на здравите тъкани, при тежките йони се наблюдава ясно дефинирана област на максимално предаване на енергия в края на пробега на частиците.

Симулационните резултати показват, че при избраните енергии пикът на Браг се формира в обем с характерен размер от порядъка на няколко милиметра, което определя висока пространствена селективност на облъчването. Това позволява насочване на максималната доза в строго ограничен регион, съответстващ на таргетния обем, като едновременно се минимизира дозата в околните тъкани.

В сравнение с протонните снопове, разгледани в предходната глава, въглеродните йони демонстрират по-стръмен градиент на дозата в дисталната област на пробега и по-висока стойност на максималната доза. Това поведение се обяснява както с по-високия заряд на частиците, така и с различната динамика на енергийна загуба при намаляване на скоростта им.

От радиобиологична гледна точка, тази локализация означава, че голям брой йонизационни събития се концентрират в малък обем, което създава условия за значително по-висока ефективност на увреждане на клетъчните структури в сравнение с конвенционалните методи на облъчване.

5.4.2. Линеен енергиен трансфер и структура на предадената енергия

Паралелно с пространственото разпределение на дозата симулациите показват силно изразена дълбочинна зависимост на линейния енергиен трансфер (LET). Наблюдаваното увеличение на LET в областта на пика на Браг представлява една от основните физични характеристики на въглеродните йони и е ключов фактор, определящ техния радиобиологичен ефект.

В началната част на пробега стойностите на LET са сравнително ниски и съпоставими с тези при протонно облъчване. С приближаване към края на пробега обаче се наблюдава рязко увеличение на LET, достигащо стойности от порядъка на десетки $\text{keV}/\mu\text{m}$. Това нарастване е пряко свързано с намаляването на скоростта на

йоните и увеличаването на плътността на йонизационните събития по траекторията на частиците.

От физична гледна точка увеличаването на LET съответства на преход от относително разрежено към силно клъстеризирано отаване на енергия. Докато при снопове с нисък LET йонизационните събития са пространствено разпределени в по-голям обем, при облъчване с висок LET значителна част от енергията се отава в малки локални области, съпоставими с размерите на биологично значими структури като ДНК.

Тази промяна в пространствената структура на отдадената енергия има пряко отражение върху характера на индуцираните радиационни увреждания. Високите стойности на LET водят до формиране на комплексни и пространствено корелирани лезии, включително множествени двойни разкъсвания на ДНК и клъстерни увреждания, които се характеризират с по-ниска ефективност на клетъчно възстановяване. В резултат се наблюдава значително увеличение на относителната биологична ефективност (RBE).

Максимумът на RBE при стойности на LET около $100 \text{ keV}/\mu\text{m}$ може да бъде интерпретиран чрез съпоставяне между пространствения мащаб на отаването на енергия и характерните размери на ДНК. При тези стойности средното разстояние между йонизационните събития става сравнимо с разстоянието между двете вериги на ДНК, което увеличава вероятността за възникване на трудно поправими двойни разкъсвания [24].

При по-високи стойности на LET се наблюдава ефект на насищане („overkill“), при който допълнителната предадена енергия не води до пропорционално нарастване на биологичния ефект. Това се дължи на факта, че дозата над определено ниво, не увеличава допълнително вероятността за клетъчна инактивация.

5.4.3. Ядрена фрагментация и модификация на дозовия профил

Една от основните особености при транспорта на въглеродни йони в материята е възникването на ядрени взаимодействия, водещи до фрагментация на първичните частици. В резултат се образуват вторични фрагменти с различен заряд, маса и енергия, които модифицират както пространственото разпределение на дозата, така и локалната структура на отдадената енергия.

Симулационните резултати показват, че генерираните вторични частици, включително протони, алфа-частици и по-леки йонни фрагменти, притежават по-голям пробег спрямо първичните въглеродни йони. В резултат се наблюдава формиране на характерна дистална фрагментационна опашка след пика на Браг, при която се наблюдава остатъчно предаване на енергия извън областта на максималната доза.

Макар абсолютната стойност на тази дистална доза да е значително по-ниска от максимума в областта пика на Браг, нейното наличие има съществено значение за реалното дозово разпределение. Фрагментационните процеси водят до отклонение от идеализирания модел на напълно локализирана доза и определят сложна пространствена структура на облъчването в дисталната област.

Освен върху дозовия профил, вторичните фрагменти оказват влияние и върху локалното LET разпределение. Различните вторични частици се характеризират с различна йонизационна способност и пространствена структура на енергийни загуби, което води до формиране на смесено радиационно поле с комплексни микродозиметрични характеристики.

От практическа гледна точка това означава, че при терапевтични приложения на въглеродни йони трябва да се отчита компромисът между високата локализация на дозата в областта на пика на Браг и наличието на остатъчно предаване на енергия извън целевия обем. Този ефект подчертава необходимостта от използване на детайлни транспортни модели, способни да описват ядрените взаимодействия и формирането на вторични фрагменти.

В този контекст Монте Карло подходът представлява особено подходящ инструмент за анализ на облъчване с тежки йони, тъй като позволява последователно моделиране както на транспорта на първичните частици, така и на сложните ядрени процеси, определящи крайната пространствена структура на дозата и LET.

5.4.4. Комбиниран режим: висок LET и ултра-висока мощност на дозата

Особено значим резултат от настоящото изследване е демонстрираната възможност за реализиране на режим на облъчване, при който се комбинират високи стойности на LET и ултрависока мощност на дозата. Анализът на импулсната структура на въглеродния сноп показва, че при подходящ избор на

параметрите на ускорителя може да бъде постигнато предаване на значително количество енергия в силно компресиран времеви интервал.

При този режим едновременно се реализират два ключови физични механизма: висока пространствена плътност на йонизационните събития, характерна за облъчването с висок LET, и характерна за UHDR режимите мощност на дозата. В резултат се формира радиационно поле с изключително сложна пространствено-времева структура на отдаване на енергия.

Този комбиниран режим представлява особен интерес в контекста на FLASH-радиотерапията, при която ултрависоката мощност на дозата води до радиобиологичен отговор, различен от наблюденията при конвенционалните режими на облъчване. Повечето съществуващи експериментални и теоретични изследвания върху FLASH ефекта са фокусирани основно върху облъчвания с нисък LET, докато взаимодействието между облъчване с висок LET и UHDR режими остава все още недостатъчно изяснено.

Резултатите от настоящата работа показват, че въглеродните йони предоставят възможност за реализиране на режим, при който в малък пространствен обем се депозира висока доза с висока локална плътност на йонизацията в рамките на кратък времеви интервал. Подобна комбинация потенциално може да модифицира както първичните физични процеси на отдаване на енергия, така и последващите радиохимични и биологични механизми.

От радиобиологична гледна точка високият LET води до формиране на комплексни и пространствено корелирани увреждания, докато ултрависоката мощност на дозата може да повлияе върху динамиката на свободните радикали, локалната кислородна концентрация и времевата организация на радиохимичните процеси. Взаимодействието между тези механизми все още не е напълно изяснено и представлява една от основните отворени задачи в съвременната FLASH радиобиология.

В този контекст разработеният Монте Карло модел предоставя подходяща физична основа за изследване на пространствено-времевите характеристики на UHDR облъчването с тежки йони и за анализ на връзката между структурата на отдадената енергия и потенциалния радиобиологичен ефект.

5.4.5. Значение на резултатите за радиобиологичните изследвания

Съпоставянето на резултатите за протонните и въглеродните снопове показва съществуването на два съществено различни режима на радиационно въздействие, характеризиращи се с различна пространствено-времева структура на предадената енергия и различен радиобиологичен ефект.

Протонните снопове осигуряват благоприятно дълбочинно разпределение на дозата и позволяват реализиране на режими с ултрависока мощност на дозата, характерни за FLASH облъчването. Въпреки това протонното облъчване остава в областта на ниския LET, при която йонизационните събития са сравнително разредени в пространството и радиобиологичният ефект се определя основно от индиректните механизми на увреждане.

От друга страна, въглеродните йони съчетават висока пространствена локализация на дозата с висока плътност на отдадената енергия. Нарастването на LET в областта на пика на Браг води до формиране на силно клъстеризирани йонизационни структури и комплексни радиационни увреждания, характеризиращи се с повишена относителна биологична ефективност (RBE).

Връзката между LET и RBE представлява един от основните въпроси в съвременната радиобиология. Експерименталните данни показват, че RBE нараства с увеличаване на LET до стойности около $100 \text{ keV}/\mu\text{m}$ след което се наблюдава ефект на насищане („overkill“), при който допълнителното отаване на енергия не води до пропорционално увеличение на биологичния ефект [36]. Това поведение е свързано с пространствената организация на йонизационните събития и вероятността за формиране на трудно поправими клъстерни ДНК увреждания.

Съществена особеност на облъчването с висок LET е и неговата по-слаба зависимост от кислородното съдържание на тъканите. Докато при снопове с ниско-LET радиобиологичният ефект е силно повлиян от кислородната концентрация, при тежките йони ролята на кислородно-медираните процеси намалява поради по-високия дял на директните механизми на увреждане. Това свойство прави въглеродните йони особено подходящи за облъчване на хипоксични и радиорезистентни тумори [105].

Получените резултати показват също, че въглеродните йони предоставят възможност за реализиране на комбиниран режим, при който високият LET се

съчетава с ултрависока мощност на дозата. Подобна комбинация води до формиране на радиационно поле със сложна пространствено-времева структура на предаване на енергията и създава предпоставки за възникване на радиобиологични ефекти, различни от наблюдаваните при конвенционалните режими на облъчване.

Взаимодействието между висок LET механизмите и FLASH режимите все още остава недостатъчно изяснено и представлява една от основните отворени задачи в съвременната радиобиология. В този контекст разработените Монте Карло модели и проведените симулационни изследвания предоставят физична основа за анализ на връзката между пространствено-времевата структура на предадената енергия и потенциалния радиобиологичен ефект при UHDR облъчване с тежки йони.

Връзка с общите изводи на дисертацията

Резултатите от настоящата глава, разгледани съвместно с анализа на протонния сноп от ускорителя LINAC4 в предходната глава, позволяват да се направи по-широко заключение относно възможностите на съвременните ускорителни комплекси за изследване на нови режими на радиационно въздействие.

Докато протонните снопове са особено подходящи за изследване на ултра-високи мощности на дозата при нисък LET, въглеродните йони предоставят възможност за изучаване на комбинираното действие на висок LET и висока мощност на дозата.

Така двата типа ускорители – LINAC4 и Нуклотрон – могат да бъдат разглеждани като взаимно допълващи се експериментални платформи за изследване на физичните и радиобиологичните механизми на действие на интензивните йонни снопове.

Тези резултати формират основата за общите изводи на дисертацията, представени в по-следващата глава.

Методологичен принос на изследването

Съществен принос на настоящата работа е разработването и прилагането на интегриран подход за анализ на тежко-йонни снопове, който комбинира:

- реалистично описание на ускорителната конфигурация;
- Монте Карло транспорт на първични и вторични частици;
- количествено определяне на дозата и LET в триизмерен обем;
- интерпретация на резултатите в радиобиологичен контекст.

Този подход позволява да се установи съществуването на режим, при който пространственото разпределение на дозата, максимумът на LET и времевата структура на облъчването са взаимно свързани и могат да бъдат контролирани чрез параметрите на ускорителя.

По този начин се създава методологична основа за планиране и интерпретация на експерименти, насочени към изследване на ефектите от висок LET облъчване и тяхната зависимост от мощността на дозата.

Проведените изследвания показват, че въглеродните йони реализират специфичен режим на взаимодействие с материята, характеризиращ се със силно локализирано отаване на енергия, висока плътност на йонизационните събития и съществен принос на ядрени процеси. Комбинираният анализ с протонните снопове демонстрира, че различните типове адронно облъчване предоставят възможност за контрол върху пространственото, енергийното и частично времевото разпределение на дозата в широк диапазон от физични условия.

Получените резултати подчертават ролята на Монте Карло методите като основен инструмент за количествено описание на сложните транспортни процеси при взаимодействието на йонизиращото лъчение с веществото. Именно чрез този подход става възможно едновременното изследване на разпределението на дозата, спектралните характеристики на вторичните частици и параметри като линейния енергиен трансфер, които не могат да бъдат определени с достатъчна точност чрез опростени аналитични модели.

В този смисъл представеният анализ на адронните снопове не само дефинира физичните основи на тяхното взаимодействие с материята, но и очертава методологичната рамка, в която Монте Карло моделирането се използва като универсален инструмент за дозиметрични изследвания.

Изхождайки от тази рамка, в следващата глава фокусът ще бъде насочен към приложението на Монте Карло методите при изследване на дозиметрични характеристики в друг енергиен и физичен диапазон – облъчване с нискоенергийни фотони, характерни за образната диагностика. Този преход позволява да се разгледа ролята на транспортното моделиране в условия, при които доминират различни механизми на взаимодействие, но се изисква същата степен на количествена точност и физична обоснованост.

Глава 6. Определяне на ефективна доза чрез конверсионни коефициенти

6.1. Теоретична постановка на проблема

Оценката на радиационното натоварване на пациентите при медицински диагностични процедури представлява съществен елемент от съвременната система за радиационна защита. Медицинските облъчвания са основният източник на изкуствено индуцирана експозиция на населението от йонизиращи лъчения и в редица развити държави формират значителен дял от колективната ефективна доза [119, 120]. Поради това международните организации по радиационна защита препоръчват систематично проследяване и анализ на пациентските дози, както и разработване на надеждни методологии за оценка на свързания радиационен риск [119, 121-123].

В съвременната радиологична практика широко се използва величината ефективна доза H_E , въведена от Международната комисия по радиологична защита (ICRP), която позволява интегрална оценка на стохастичния риск чрез обединяване на дозовите натоварвания върху различните органи и тъкани [55]. Както беше разгледано в Глава I (13), тя се дефинира като претеглена сума от еквивалентните дози:

$$H_E = \sum_T w_T H_T$$

където H_T е еквивалентната доза в тъкан или орган T , а w_T е съответният тъканно-претеглящ фактор. Въпреки че тази величина е въведена първоначално за целите на радиационната защита на персонала и населението, тя намира широко приложение и при сравнение на диагностични процедури, както и при оценка на колективната доза от медицински облъчвания [55, 119, 124].

Прякото определяне на ефективната доза за индивидуален пациент обаче е свързано със съществени практически ограничения, тъй като изисква детайлна информация за дозите, абсорбирани в множество органи и тъкани [55, 119, 125]. В клиничната практика такава информация обикновено не е налична, което налага използването на косвени методи, базирани на измерими дозиметрични величини. Една от най-широко използваните величини в диагностичната рентгенология е

произведението на въздушната Керма и облъчената площ (Kerma–Area Product, KAP), еволюирала като произведение на погълнатата доза и облъчената площ (Dose–Area product, DAP) [126].

То се дефинира като:

$$KAP = K_{air} \cdot A \quad (62)$$

където K_{air} е Кермата във въздуха в точка от централната ос на лъчевото поле, а A е площта на рентгеновия лъч в равнина перпендикулярна на разпространението му [119, 127, 128].

Основното предимство на KAP е неговата относителна независимост от разстоянието до пациента, което позволява директно измерване с помощта на специализирани дозиметрични устройства, интегрирани в рентгеновите системи. [128, 129]. Това обуславя широкото му приложение както в клиничната практика, така и в националните програми за мониторинг на пациентските дози.

За оценка на ефективната доза въз основа на измерените стойности на KAP се използват конверсионни коефициенти (Conversion Coefficients, CC), които установяват връзка между двете величини чрез зависимост от вида:

$$E = CC \cdot KAP \quad (63)$$

Стойността на конверсионния коефициент не е универсална, а зависи от редица фактори, включително типа на изследването, геометрията на облъчване, спектралните характеристики на рентгеновото излъчване и анатомичните особености на пациента. [129-133]. Това обуславя необходимостта от определяне на специфични коефициенти за различни диагностични процедури.

В редица практически ситуации, като например епидемиологични анализи или оценки на колективната доза на населението, детайлна информация за индивидуалните изследвания не е налична. В тези случаи използването на усреднени конверсионни коефициенти позволява да се получи приближена, но практически приложима оценка на ефективната доза на базата на наличните данни за KAP [119, 121, 129, 131].

Определянето на надеждни стойности на конверсионните коефициенти обикновено се извършва чрез Монте Карло симулации, които позволяват детайлно моделиране

на взаимодействието на рентгеновото лъчение с човешкото тяло. Чрез този подход могат да бъдат изчислени дозите в отделните органи и съответно ефективната доза при различни експозиционни и геометрични условия [66, 131, 134]. Широко използван инструмент в тази област е програмният пакет РСХМС, разработен във Финландския институт за радиационна и ядрена безопасност (STUK), който използва математически антропоморфни фантоми и стохастично моделиране за оценка на органни и ефективни дози при диагностични рентгенови изследвания [66, 67].

В рамките на националните програми за контрол на пациентските дози се провеждат широкомащабни проучвания, насочени към събиране на данни за параметрите на рентгеновите изследвания и съответните дозиметрични показатели. Тези проучвания предоставят информация за реалната клинична практика и служат като основа за определяне на диагностични референтни нива и за оценка на колективната доза на населението [119, 121, 122, 135, 136].

Настоящото изследване се базира на данни от третото национално проучване на пациентските дози в диагностичната радиология в Република България, проведено от Националния Център по Радиобиология и Радиационна Защита (НЦРРЗ). Събрани са данни за значителен брой рентгенографски изследвания, включително параметри на експозицията, геометрия на облъчване и измерени стойности на КАР [135].

Целта на настоящата глава е, въз основа на тези експонационни данни и чрез използване на Монте Карло изчисления с програмния пакет РСХМС, да бъдат определени конверсионни коефициенти между КАР и ефективната доза за някои от най-често извършваните рентгенографски изследвания. Основният акцент е поставен върху изследванията на гръдния кош, разгледани подробно в публикуваната научна работа [137], както и върху изследванията на таз и корем, анализирани в последващи изследвания [138].

Получените резултати позволяват количествена оценка на радиационното натоварване на пациентите в условията на съвременната клинична практика в България и предоставят основа за сравнение с публикуваните в международната литература данни [121, 131, 139]. Освен това те могат да бъдат използвани като практичен инструмент за оценка на ефективната доза в случаите, когато .детайлна

дозиметрична информация не е налична, което е от съществено значение при анализи на популационния радиационен риск и при оптимизация на радиологичните практики [119, 124].

В следващия раздел се представя анализ на експерименталните данни, събрани в рамките на националното проучване, които служат като входна информация за извършените Монте Карло изчисления и за определянето на съответните конверсионни коефициенти.

6.2. Анализ на данни от национално проучване

Оценката на радиационното натоварване на пациентите при диагностични рентгенови изследвания изисква използването на представителни данни, отразяващи реалната клинична практика. Поради това в редица държави се провеждат национални проучвания на пациентските дози, насочени към събиране на информация за параметрите на изследванията, техническите характеристики на използваната апаратура и съответните дозиметрични показатели [119, 121, 129]. Тези проучвания представляват основен инструмент както за оценка на колективната ефективна доза на населението, така и за определяне на диагностични референтни нива (Diagnostic Reference Levels, DRL) в медицинската радиология [55, 120, 140].

Настоящото изследване се базира на данни, събрани в рамките на третото национално проучване на пациентските дози в диагностичната радиология в Република България, проведено от НЦРПЗ. Основната цел на това проучване е да се характеризира реалната практика при извършване на рентгенографски изследвания и да се оцени съответното дозово натоварване на пациентите при различни диагностични процедури.

В рамките на проучването са събрани данни от значителен брой лечебни заведения, използващи различни типове рентгенови системи, което осигурява висока степен на представителност спрямо клиничната практика в страната. За всяко изследване са регистрирани основни експозиционни параметри, включително напрежение на рентгеновата тръба (kVp), мощност на тръбата изразена, чрез произведение ток–време (mAs), геометрия на облъчване, размер на облъчваното поле, както и измерените стойности на произведение доза–площ (DAP).

В настоящото изследване КАР/DAP е използвана като основна дозиметрична величина, тъй като може да бъде измерена директно чрез дозиметричните системи, интегрирани в съвременните рентгенови апарати, и е широко приета в практиката за мониторинг на пациентските дози. Това я прави подходяща изходна величина за последваща оценка на ефективната доза чрез използване на конверсионни коефициенти [129, 139].

Анализът обхваща три основни типа рентгенографски изследвания:

- рентгенография на гръден кош,
- рентгенография на таз,
- рентгенография на корем.

Тези процедури са сред най-често извършваните в диагностичната радиология и имат съществен принос към общото радиационно натоварване на населението [121].

Особено внимание е отделено на рентгенографиите на гръден кош, които представляват най-разпространената диагностична процедура. Данните за тези изследвания са анализирани детайлно в публикуваната работа [137], като е изследвана зависимостта между КАР и ефективната доза при различни експозиционни условия.

В рамките на този анализ са разгледани различни групи пациенти и режими на експозиция. При възрастните пациенти резултатите са анализирани отделно за мъже и жени, което позволява да се отчете влиянието на анатомичните различия върху разпределението на дозата. Допълнително са изследвани два основни типа експозиционни техники:

- **мека техника**, характеризираща се с по-ниско напрежение на рентгеновата тръба и по-високи стойности на mAs ,
- **твърда техника**, при която се използва по-високо напрежение и по-ниски стойности на mAs .

Тези два подхода водят до съществени различия в спектралния състав на рентгеновото излъчване и съответно в разпределението на дозата в организма на пациента [46].

В допълнение към изследванията при възрастни пациенти са анализирани и рентгенографии на гръден кош при педиатрични пациенти, като са разгледани

няколко възрастови групи. Използването на възрастово-специфични антропоморфни фантоми позволява да се отчете влиянието на анатомичните особености на детския организъм върху органните дози и върху съответната ефективна доза [134].

Паралелно с това са анализирани и рентгенографски изследвания на таз и корем, които се характеризират със значително по-високо дозово натоварване в сравнение с изследванията на гръдния кош, поради по-голямата дебелина и по-високата плътност на облъчваните анатомични структури. Анализът за тези процедури се основава на извадка от 827 изследвания, включваща 468 изследвания на таз и 359 изследвания на корем, извършени при възрастни пациенти. Данните са събрани от 41 рентгенови системи, използвани в различни лечебни заведения, което допълнително гарантира представителността на резултатите [138].

Събраните данни за експозиционните параметри и стойностите на KAP/DAP служат като входна информация за последващите Монте Карло изчисления, чрез които се определят органните и ефективните дози за разглежданите диагностични процедури. Този подход позволява да се установи количествената зависимост между измерените стойности на KAP/DAP и ефективната доза, което представлява основата за определяне на съответните конверсионни коефициенти.

В следващия раздел е представена използваната методология за Монте Карло моделиране с програмния пакет PCXMC, чрез която се реализира изчисляването на органните и ефективните дози при различни експозиционни условия и анатомични конфигурации [67].

6.3. Монте Карло изчисления с PCXMC

Определянето на ефективната доза при диагностични рентгенови изследвания изисква оценка на дозите, абсорбирани в отделните органи и тъкани на човешкото тяло. Прякото измерване на тези величини в клинични условия е практически неприложимо, поради което широко приложение намират числени методи, базирани на Монте Карло симулации. Тези методи позволяват детайлно моделиране на взаимодействието на рентгеновото лъчение с биологичната тъкан и количествено определяне на дозата в организма [40, 46].

Монте Карло подходът се основава на статистическо моделиране на индивидуалните взаимодействия между фотоните и веществото. При симулацията

се проследява транспортът на голям брой фотони, като за всеки от тях се моделират основните процеси на взаимодействие в енергийния диапазон на диагностичната радиология, включително фотоелектричен ефект и Комптоново разсейване. Чрез статистическо усредняване на резултатите от голям брой събития се получават надеждни оценки на разпределението на абсорбираната енергия в различните органи [№–№].

В настоящото изследване Монте Карло изчисленията са извършени с помощта на програмния пакет PCXMC (Patient Dose Calculator for X-ray Medical Examinations), разработен от Финландския институт за радиационна и ядрена безопасност (STUK) [66, 67]. Софтуерът е широко използван инструмент за оценка на органните и ефективните дози при диагностични рентгенови изследвания и позволява моделиране на реалистични експозиционни условия.

Математически антропоморфни фантоми

В PCXMC се използват математически антропоморфни фантоми, които представляват аналитично описание на геометрията на човешкото тяло и вътрешните органи. Моделите са базирани на фантома на Кристи и Екерман (Cristy–Eckerman), в който анатомичните структури се описват чрез комбинации от прости геометрични тела [141].

В програмата са реализирани различни варианти на фантоми, позволяващи моделиране както на възрастни пациенти, така и на деца от различни възрастови групи. Това позволява да се отчете влиянието на анатомичните различия върху разпределението на дозата в организма. За целите на настоящото изследване са използвани различни фантоми, съответстващи на основните групи пациенти:

- възрастни мъже,
- възрастни жени,
- педиатрични пациенти в различни възрастови групи.

Използването на възрастово- и полово-специфични модели позволява да се отчете влиянието на анатомичните различия върху разпределението на дозата и да се повиши точността при определяне на органните и ефективните дози [134].

Спектри на рентгеновото лъчение

Спектърът на рентгеновото излъчване е ключов фактор, определящ взаимодействието на фотоните с тъканите и съответното разпределение на дозата.

В симулациите той се задава чрез параметрите на рентгеновата тръба, основно напрежение (kVp) и обща филтрация на лъча.

В РСХМС спектърът се генерира въз основа на физични модели на спирачно и характеристично излъчване, като се отчита влиянието на филтрацията върху енергийното разпределение на фотоните [142]. В настоящото изследване спектралните параметри са определени директно от експозиционните настройки, регистрирани в рамките на националното проучване, което осигурява съответствие между симулационните и реалните клинични условия.

Геометрия на облъчване

Коректното описание на геометрията на облъчване е от съществено значение за точността на Монте Карло изчисленията, тъй като пространственото разпределение на дозата зависи силно от относителното разположение на източника и пациента.

В РСХМС геометрията на изследването се задава чрез параметри като:

- ориентация и позиция на рентгеновия лъч;
- размер на облъчваното поле;
- разстояние фокус–кожа;
- позициониране на пациента.

За всяка диагностична процедура са използвани геометрични конфигурации, съответстващи на стандартната клинична практика. При рентгенография на гръден кош е използвана постеро–антериорна (РА) проекция, докато при изследванията на таз и корем са приложени съответните стандартни проекции [46, 143].

Определяне на органните дози

В процеса на Монте Карло симулациите се проследява взаимодействието на голям брой фотони с различните тъкани на математическия фантом. За всяко взаимодействие се отчита количеството енергия, което се отлага в съответния орган [55]. Чрез статистическо усредняване на резултатите се получава оценка на абсорбираната доза за всеки орган или тъкан.

Получените стойности на органните дози представляват основата за изчисляване на съответните еквивалентни дози, които при фотонно лъчение съвпадат числено с абсорбираните дози, тъй като радиационният претеглящ фактор за фотони е равен на единица [55].

Изчисляване на еквивалентна доза

В процеса на симулацията се проследява взаимодействието на фотоните с различните тъкани на фантома, като за всяко събитие се отчита енергията, предадена в съответния орган. Чрез статистическо усредняване се получават стойности на абсорбираната доза за отделните органи.

При фотонно лъчение еквивалентната доза съвпада числено с абсорбираната доза, тъй като радиационният претеглящ фактор е равен на единица. Това позволява директно използване на изчислените органни дози при определяне на ефективната доза.

Получените резултати представляват основата за количествения анализ, представен в следващия раздел, в който се определят съответните конверсионни коефициенти за различните диагностични процедури и категории пациенти.

Определяне на ефективните дози и връзка с КАР

Ефективната доза се изчислява чрез прилагане на тъканно-претеглящите фактори на ICRP върху получените органни дози, като по този начин се получава интегрална оценка на радиационния риск за изследването [55].

В рамките на настоящото изследване Монте Карло симулациите са извършени за всяко отделно изследване от анализираната база данни. За всяка регистрирана стойност на произведението доза–площ (КАР/DAP) е определена съответната ефективна доза. Това позволява да се изследва статистическата зависимост между двете величини и да се установи количествена връзка между тях.

Тази връзка представлява основата за определяне на конверсионните коефициенти между КАР и ефективната доза, които са представени и анализирани в следващия раздел.

6.4. Определяне на конверсионни коефициенти (КАР/DAP → E)

След определянето на ефективната доза за всяко изследване чрез Монте Карло симулации, следващият етап от анализа е установяването на количествената зависимост между измерената стойност на произведение доза–площ (КАР/DAP) и съответната ефективна доза [126, 130, 131]. Тази зависимост представлява основата за определяне на конверсионни коефициенти, които позволяват практическа оценка на ефективната доза въз основа на директно измерими величини.

Както беше разгледано в предходните раздели, КАР може да бъде измерена директно в клинични условия, докато ефективната доза се определя чрез числени методи. Поради това използването на конверсионни коефициенти между тези величини е широко прилаган подход при оценка на радиационното натоварване на пациентите.

В най-общия случай зависимостта между ефективната доза H_E и КАР се описва чрез линейна връзка (63):

$$H_E = CC \cdot KAP$$

където CC е конверсионният коефициент изразен в единици $\mu Sv \cdot (\mu Gy \cdot m^2)^{-1}$. Този коефициент характеризира средната ефективна доза, съответстваща на единична стойност на КАР при зададени условия на облъчване

В рамките на настоящото изследване конверсионните коефициенти са определени чрез линеен регресионен анализ между стойностите на ефективната доза, получени от Монте Карло симулациите, и съответните измерени стойности на КАР. Всяко изследване е разглеждано като точка в координатното пространство (KAP, E) , като стойността на конверсионния коефициент се определя като наклон на регресионната права.

Линейният характер на зависимостта между КАР и ефективната доза е добре установен за широк диапазон от диагностични процедури и представлява основа за приложението на този подход в радиационната защита [126, 131]. Въпреки това конкретната стойност на конверсионния коефициент зависи от редица фактори, включително геометрията на облъчване, спектралните характеристики на рентгеновото лъчение, анатомичните особености на пациента и използваните експозиционни параметри. Това налага определянето на специфични коефициенти за отделните типове изследвания и категории пациенти.

В настоящия анализ регресионните зависимости са определени диференцирано за различните диагностични процедури и групи пациенти. При рентгенографиите на гръден кош са разгледани отделно възрастни мъже и жени, различни експозиционни техники (мека и твърда), както и педиатрични пациенти в различни възрастови групи. Този подход позволява да се отчете влиянието на анатомичните и експозиционните фактори върху съотношението между КАР и ефективната доза.

При рентгенографиите на таз и корем анализът е проведен за възрастни пациенти, като резултатите са представени отделно за двата пола. Наблюдаваните различия са свързани както с анатомичните особености на облъчваните области, така и с различния принос на радиочувствителните органи към ефективната доза [55].

Качеството на регресионните зависимости е оценено чрез коефициента на детерминация R^2 , който характеризира степента на линейна корелация между КАР и ефективната доза. Високите стойности на R^2 потвърждават приложимостта на линейния модел и надеждността на определените конверсионни коефициенти.

Получените стойности на конверсионните коефициенти позволяват директна оценка на ефективната доза при дадено изследване въз основа на измерената стойност на КАР. Това е от особено значение в ситуации, при които липсва детайлна информация за експозиционните параметри, например при ретроспективни анализи на големи бази данни или при оценка на колективната доза на населението.

Освен практическото им приложение, определените коефициенти предоставят възможност за сравнение с публикуваните в международната литература данни [131]. Подобен сравнителен анализ позволява да се оцени съответствието на националната клинична практика с утвърдените международни тенденции и да се идентифицират потенциални възможности за оптимизация.

В следващите раздели са представени конкретните резултати за конверсионните коефициенти при различните диагностични процедури, като първоначално се разглеждат рентгенографиите на гръден кош като най-разпространената процедура в диагностичната практика.

6.5. Резултати за рентгенография на гръден кош

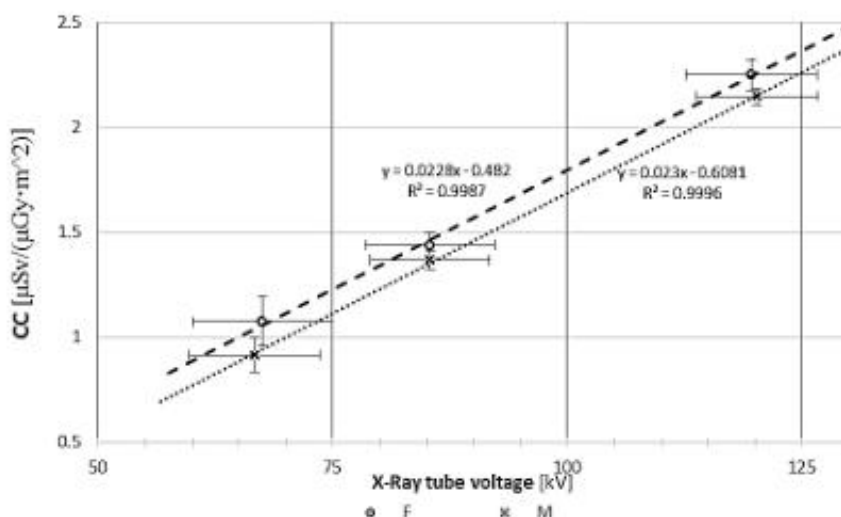
Рентгенографията на гръдния кош е една от най-често прилаганите диагностични процедури в медицинската радиология. Поради високата ѝ честота на приложение, дори при относително ниски индивидуални дози, тя има съществен принос към колективната ефективна доза на населението [121]. Това определя необходимостта от надеждна оценка на ефективната доза и от прецизно определяне на съответните конверсионни коефициенти.

Възрастни пациенти

При възрастните пациенти резултатите са анализирани отделно за мъже и жени, което позволява да се отчете влиянието на анатомичните различия върху разпределението на дозата [55]. Установява се, че при жените ефективната доза е по-силно повлияна от облъчването на радиочувствителни органи, разположени в гръдната област, което води до различия в стойностите на конверсионните коефициенти спрямо тези при мъжете.

Допълнително е изследвано влиянието на използваната експозиционна техника [46]. Анализирани са два основни режима:

- **мека техника**, характеризираща се с по-ниско напрежение и по-високи стойности на mAs
- **твърда техника**, при която се използва по-високо напрежение и по-ниски стойности на mAs



Фигура 21. Анализ на зависимостта на конверсионния коефициент (CC) между КАР/DAP и ефективната доза от използваната рентгенографска техника при изследвания на гръден кош. Сравнени са резултатите за „мека“ и „твърда“ техника, показващи влиянието на енергийния спектър и параметрите на облъчването върху оценката на ефективната доза [137].

Резултатите показват, че изборът на експозиционна техника оказва съществено влияние върху съотношението между КАР и ефективната доза. При използване на по-високо напрежение на рентгеновата тръба се наблюдава промяна в пространственото разпределение на енергийния трансфер, свързана с по-голяма проникваща способност на лъчението. Това води до изменение в относителния

принос на дълбоко разположените органи към ефективната доза и съответно до различни стойности на конверсионните коефициенти.

Педиатрични пациенти

При педиатричните пациенти се наблюдават съществени различия в съотношението между КАР и ефективната доза в сравнение с възрастните (Таблица 3). Тези различия са обусловени както от по-малките размери на тялото, водещи до по-слабо затихване на лъчението, така и от различното относително разположение и радиочувствителност на органите [144].

Монте Карло симулациите показват, че за една и съща стойност на КАР ефективната доза при децата може да се различава съществено от тази при възрастните, което налага използването на възрастово-специфични конверсионни коефициенти. Този резултат е в съответствие с необходимостта от по-прецизна дозиметрична оценка при педиатричната популация.

Регресионен анализ

За всички разглеждани групи пациенти е извършен линеен регресионен анализ между ефективната доза и КАР (Таблица 3). Получените зависимости се характеризират с високи стойности на коефициента на детерминация R^2 , което показва силна линейна корелация между двете величини и потвърждава приложимостта на линейния модел.

Наклонът на регресионната права определя съответния конверсионен коефициент, който може да бъде използван за директна оценка на ефективната доза при клинични условия. Получените коефициенти показват ясно изразена зависимост както от експозиционната техника, така и от характеристиките на пациента.

Тези резултати демонстрират, че използването на единен универсален конверсионен коефициент не е достатъчно за прецизна оценка на ефективната доза, и подчертават необходимостта от прилагане на специфични коефициенти, съобразени с конкретните условия на изследването.

Резултатите от анализа на рентгенографиите на гръден кош са публикувани в работа [137] и служат като основа за последващото им сравнение с данни от международната литература.

Таблица 3. Резултати за конверсионни коефициенти при рентгенография на гръден кош изчислени за възрастни мъже и/или жени; и за деца в различни възрастови групи [137].

Напрежение на рентгеновата тръба			Извадка			Конверсионни коефициенти	
Диапазон [kVp]	U_{mean} [kVp]	σ , [kVp]	Подгрупа	Размер на групата, [брой]	Рентг. уредби, [брой]	E/DAP, [$\mu Sv / (\mu Gy \cdot m^2)$]	R ²
50 – 75	67	7	Мъже	120	26	0.91	0.91
	68	7	Жени	159	29	1.07	0.89
	67	7	<i>Мъже и Жени</i>	279	31	<i>1.00</i>	<i>0.90</i>
	59	8	Деца (10-15) години	43	14	3.47	0.74
	60	10	Деца (5-10) години	64	16	2.80	0.77
	59	10	Деца (1-5) години	101	20	6.66	0.86
	59	10	Деца (0-1) години	93	18	11.03	0.85
75 – 100	85	6	Мъже	159	32	1.37	0.97
	85	7	Жени	175	35	1.44	0.96
	85	7	<i>Мъже и Жени</i>	334	37	<i>1.39</i>	<i>0.96</i>
	88	7	Деца (10-15) години	23	6	1.93	0.92
	89	9	Деца (5-10) години	27	8	4.24	0.68
	89	8	Деца (1-5) години	20	5	14.46	0.97
	89	8	Деца (0-1) години	33	4	20.66	0.94
100 – 125	120	6	Мъже	318	31	2.15	0.98
	120	7	Жени	313	29	2.25	0.97
	120	7	<i>Мъже и Жени</i>	631	31	<i>2.20</i>	<i>0.97</i>
	112	5	Деца (10-15) години	19	5	3.72	0.93
	112	8	Деца (5-10) години	19	5	5.03	0.97
	112	8	Деца (1-5) години	24	8	10.82	0.97
	113	8	Деца (0-1) години	13	5	18.21	0.94

Относителната статистическа неопределеност, изчислена с РСХМС за симулация на експозицията за извадката от пациенти се намира в интервал и има средна стойност както следва:

- за фантом на възрастен: от 0,5 % до 1,3 %; средно: 0,7 %;
- за фантом на дете на 15 години: от 0,6 % до 1,3 %; средно: 0,8 %;
- за фантом на дете на 10 години: от 0,6 % до 3,5 %; средно: 2,0 %;
- за фантом на дете на 5 години: от 0,8 % до 8,6 %; средно: 4,3 %;
- за фантом на дете на 1 година: от 2,4 % до 9,7 %; средно: 4,7 %.

В следващия раздел са представени резултатите за рентгенографски изследвания на таз и корем, които се характеризират със значително по-високи дозови натоварвания и съответно с по-голям принос към общата ефективна доза.

6.6. Допълнителни резултати за корем и таз

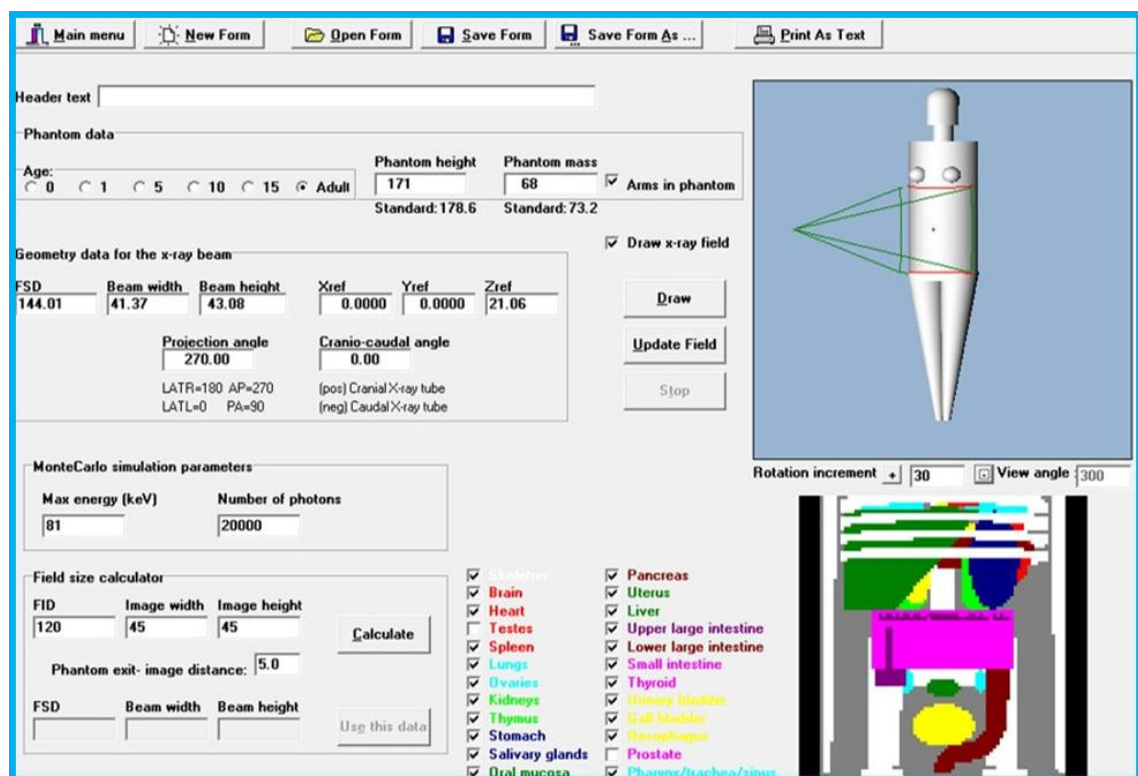
В допълнение към анализа на рентгенографиите на гръден кош, в настоящото изследване са разгледани и рентгенографски изследвания на коремната област и таза [138]. Тези резултати разширяват обхвата на проведеното изследване към процедури, характеризирани се със значително по-високи дозови натоварвания и различен профил на облъчване.

Методологичният подход е аналогичен на използвания при гръдните изследвания. Реални експозиционни параметри, събрани в рамките на националното проучване,

са използвани като входни данни за Монте Карло симулации, чрез които са определени органните и ефективните дози.

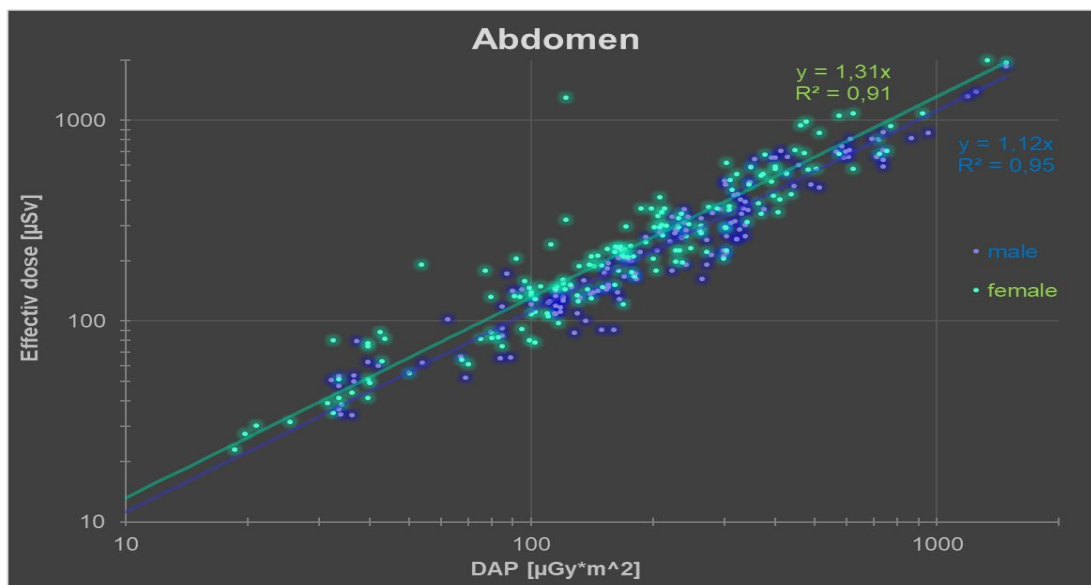
Изследвания на коремна област

Рентгенографиите на коремната област се характеризират с облъчване на голям обем тъкани, включващ множество вътрешни органи с различна радиочувствителност. Това обуславя съществено по-високи стойности на ефективната доза в сравнение с рентгенографиите на гръден кош.



Фигура 22. Схематично представяне на геометрията на облъчване при рентгенографски изследвания на коремната област. Показани са взаимното разположение на рентгеновата тръба, лъчевото поле, пациента и детектора, както и основните геометрични параметри, използвани при дозиметричното моделиране. [138].

Монте Карло симулациите показват, че при тези изследвания ефективната доза се формира от съвкупния принос на няколко основни органа в коремната кухина. Поради значителната маса на облъчваните тъкани и включването на органи с относително високи тъканни тегловни фактори, се наблюдава ясно изразено нарастване на ефективната доза при сравними стойности на КАР.



Фигура 23. Регресионен анализ на зависимостта между ефективната доза и произведението керма–площ (KAP/DAP) при рентгенографски изследвания на коремната област. Показана е корелацията между измерените стойности на KAP и изчислената ефективна доза, използвана за определяне на конверсионни коефициенти и оценка на радиационния риск. [138].

Анализът показва, че получените дозиметрични величини са силно зависими от експозиционните параметри и геометрията на изследването. Основно влияние оказват анодното напрежение, експозиционният продукт, размерът на облъчваното поле и разстоянието фокус–детектор. Взаимодействието между тези параметри определя както проникващата способност на лъчението, така и пространственото разпределение на дозата в дълбочина.

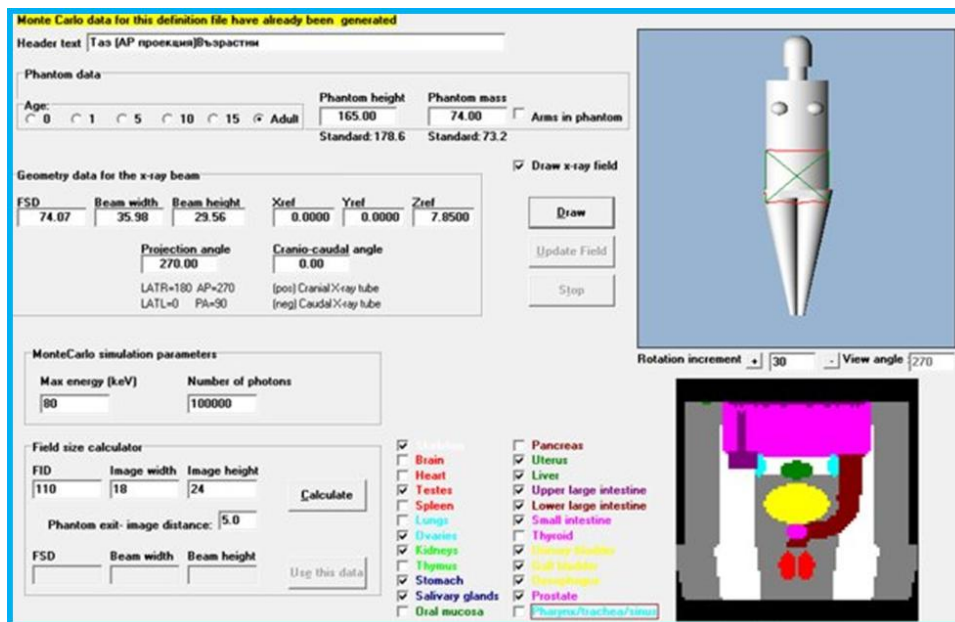
Изследвания на таз

Рентгенографиите на тазовата област представляват особен интерес от гледна точка на радиационната защита, поради включването на органи с висока радиочувствителност, свързани с репродуктивната система.

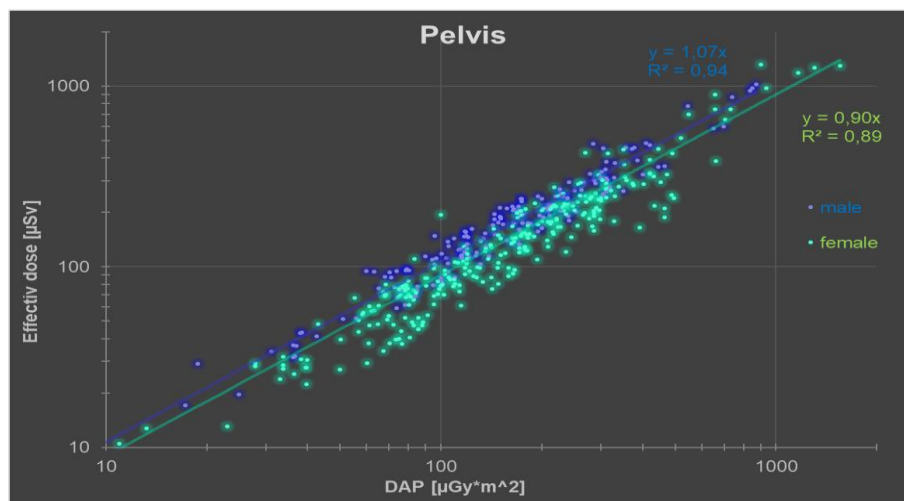
Резултатите от Монте Карло симулациите показват, че ефективната доза при тези изследвания се определя в значителна степен от облъчването на органи, разположени в централната част на лъчевото поле. В допълнение, съществени принос имат и структури като костния мозък в тазовите кости, което допълнително увеличава общата ефективна доза.

Установява се, че дозовото натоварване е силно чувствително към параметрите на колимацията. Намаляването на размера на облъчваното поле води до съществено

ограничаване на дозата към съседни органи извън областта на диагностичен интерес, което подчертава значението на оптимизацията на геометрията на изследването.



Фигура 24. Схематично представяне на геометрията на облъчване при рентгенографски изследвания на тазовата област. Показани са разположението на рентгеновия лъч, пациента и детектора, както и основните геометрични параметри, използвани при Монте Карло моделирането и дозиметричните оценки. [138].



Фигура 25. Регресионен анализ на зависимостта между ефективната доза и произведението керма–площ (KAP/DAP) при рентгенографски изследвания на тазовата област. Показана е корелацията между измерените стойности на KAP и изчислената ефективна доза, използвана за определяне на конверсионни коефициенти и оценка на радиационния риск [138].

Сравнение с литературни и национални данни за изследвания на корем и таз

Получените в настоящото изследване конверсионни коефициенти (CC) за рентгенографиите на коремна област и таз бяха сравнени с публикуваните данни в класическото изследване на Д. Хард [131], както и с резултатите от предходни национални дозиметрични проучвания в България [№–№].

Сравнението показва съществени различия между литературните данни и получените в настоящата работа резултати, като установените конверсионни коефициенти за изследванията на корем и таз са по-ниски в сравнение с част от публикуваните по-ранни стойности. Подобна тенденция се наблюдава и при сравнението с резултатите от предишни национални изследвания, проведени при по-стари поколения рентгенографска апаратура и различни експозиционни протоколи.

Наблюдаваните различия могат да бъдат обяснени с настъпилата през последните години оптимизация и стандартизация на рентгенографските процедури, включително използването на по-висока чувствителност на дигиталните детектори, подобрена колимация, автоматичен контрол на експозицията и по-ефективни алгоритми за обработка на образа. Допълнително влияние оказват и въведените национални и европейски изисквания за радиационна защита и оптимизация на пациентските дози.

Получените резултати показват, че съвременната клинична практика позволява постигането на по-ниски стойности на ефективната доза при изследвания на корем и таз при запазване на необходимото диагностично качество на образа. Това потвърждава значението на периодичния дозиметричен контрол и актуализирането на конверсионните коефициенти в съответствие с развитието на рентгенографските технологии и клиничните протоколи.

6.7. Значение за радиационната защита и популационния риск

Получените в настоящото изследване резултати имат пряко значение за оценката и оптимизацията на радиационната защита при диагностични рентгенографски изследвания. Медицинската образна диагностика представлява основен източник на изкуствено йонизиращо лъчение за населението, като рентгенографията заема водещо място по честота на приложение. В този контекст количествената оценка

на органните и ефективните дози е ключов елемент както за клиничната практика, така и за управлението на радиационния риск на популационно ниво.

В рамките на изследването органните и ефективните дози са определени чрез Монте Карло моделиране с програмната система РСХМС, използваща математически фантоми и реалистични спектри на рентгеновото излъчване. Този подход позволява детайлно описание на взаимодействието между лъчението и човешкото тяло и осигурява надеждна основа за определяне на конверсионни коефициенти между произведена доза–площ (КАР) и ефективната доза.

Стохастични ефекти и радиационен риск

Оценката на риска при диагностичните облъчвания е пряко свързана със стохастичните ефекти на йонизиращите лъчения, при които вероятността за възникването им нараства с дозата, без наличие на праг. Основните прояви на тези ефекти са радиационно индуцираната канцерогенеза и наследствените генетични изменения [55, 121].

В радиационната защита широко се използва линейният безпрагов модел, който приема линейна зависимост между дозата и вероятността за възникване на стохастични ефекти [121, 145]. Въпреки сложния характер на радиобиологичните процеси на клетъчно и молекулярно ниво, този модел осигурява консервативна и практически приложима основа за оценка на риска. В този контекст ефективната доза се използва като интегрална величина за количествено характеризиране на радиационния риск, тъй като отчита както разпределението на дозата в различните органи, така и тяхната относителна радиочувствителност [55].

Оценка на радиационния риск и популационна експозиция

Количествената връзка между ефективната доза и риска позволява да се извършват оценки както на индивидуалния, така и на колективния радиационен риск [55, 146]. При диагностичните рентгенографски изследвания индивидуалните дози обикновено са ниски, но широкото им приложение води до съществен принос към колективната ефективна доза на населението [119, 121].

В този смисъл разработването на надеждни конверсионни коефициенти между КАР и ефективната доза, както е реализирано в настоящото изследване, представлява важен инструмент за оценка на дозовото натоварване в реални

клинични условия. Това позволява извършването на ретроспективни анализи, както и оценка на радиационния риск при големи групи пациенти [147].

Колективната ефективна доза, дефинирана като сумата от индивидуалните ефективни дози, предоставя възможност за оценка на потенциалния популационен риск и за анализ на приноса на различните диагностични процедури към общото облъчване на населението [121].

6.7.1. Значение за оптимизацията на медицинските облъчвания

Резултатите от изследването показват съществени вариации в експозиционните параметри при различни рентгенови отделения, което води до значителни различия в дозовото натоварване на пациентите. Това подчертава необходимостта от систематичен подход към оптимизацията на диагностичните процедури.

Идентифицирани са основните фактори, влияещи върху ефективната доза, включително анодното напрежение (kVp), експозицията (mAs), размерът на облъчваното поле и геометрията на изследването. Анализът показва, че чрез оптимален избор на тези параметри може да се постигне съществено намаляване на дозата без компромис в диагностичното качество.

Особено показателен е ефектът от използването на по-високо анодно напрежение при рентгенография на гръден кош, което води до по-ефективно използване на рентгеновото излъчване и намаляване на ефективната доза.

6.7.2. Значение за педиатричната радиационна защита

Получените резултати за педиатричните пациенти подчертават повишената им чувствителност към йонизиращо лъчение. За една и съща стойност на експозиционните параметри ефективната доза при деца е по-висока в сравнение с възрастните, което се дължи на по-малките размери на тялото и различното разположение на органите.

Тези резултати обосновават необходимостта от прилагане на специализирани педиатрични протоколи, насочени към минимизиране на дозовото натоварване. Ограничаването на облъчваното поле и оптимизацията на експозиционния продукт са сред най-ефективните подходи в тази насока.

6.7.3. Значение за оценката на популационния риск

Резултатите от изследването позволяват по-прецизна оценка на средните ефективни дози при различни рентгенографски процедури и съответно на техния принос към колективната доза на населението. Това е от съществено значение при анализ на радиационния риск на популационно ниво.

Въпреки ниските индивидуални дози при повечето диагностични процедури, високата честота на тяхното приложение води до значителен кумулативен ефект. Следователно, оптимизацията на тези изследвания има пряко отражение върху намаляването на колективния радиационен риск.

6.7.4. Научен принос на изследването

Настоящото изследване допринася за развитието на медицинската дозиметрия чрез систематично изследване на дозовото натоварване при рентгенографски изследвания, базирано на реални клинични данни и съвременни методи за Монте Карло моделиране.

Основните научни приноси могат да бъдат обобщени както следва:

- определяне на органни и ефективни дози при основни рентгенографски процедури въз основа на национално представителни експозиционни данни;
- разработване и прилагане на Монте Карло базиран подход за оценка на дозовото разпределение в човешкото тяло;
- определяне на конверсионни коефициенти между КАР и ефективната доза, приложими в клиничната практика;
- анализ на влиянието на експозиционните параметри върху дозовото натоварване и идентифициране на възможности за оптимизация;
- принос към оценката на колективната ефективна доза и популационния радиационен риск при медицински облъчвания.

Получените резултати представляват основа за разработване на практически насоки за оптимизация на рентгенографските изследвания и за подобряване на радиационната защита на пациентите.

ОБОБЩЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящият дисертационен труд е посветен на изследването на взаимодействието на йонизиращото лъчение с биологична материя чрез използване на съвременни Монте Карло методи и числено моделиране. В рамките на изследването е разработен интегриран подход, обединяващ методи от радиационната физика, медицинската физика, дозиметрията и радиобиологията с цел количествен анализ на процесите на депозиране на енергия и тяхната връзка с радиобиологичния ефект.

Основният фокус на дисертацията е насочен към изследване на физичните и биофизичните характеристики на протонни и въглеродни йонни снопове при условия, подходящи за UHDR и FLASH облъчване. Паралелно с това чрез Монте Карло симулации са определени органните и ефективните дози при основни рентгенографски изследвания и са валидирани конверсионни коефициенти между произведение Керма–площ и ефективна доза за оценка на пациентското облъчване в клиничната практика.

Проведените изследвания показват, че Монте Карло методите представляват особено ефективен инструмент за описание на транспорта на йонизиращи частици и свързаните с него процеси на депозиране на енергия в сложни геометрии и широк енергиен диапазон. Използването на кодове като Geant4, FLUKA и PCXMC позволява последователно моделиране както на електромагнитните взаимодействия, така и на ядрените процеси, определящи пространственото, енергийното и времевото разпределение на дозата.

Симулационните изследвания на протонния сноп от ускорителя LINAC4 показват, че системата позволява реализиране на режими с висока и ултрависока мощност на дозата, при които могат да бъдат контролирани пространственото разпределение на дозата, LET характеристиките и импулсната структура на облъчването. Установено е, че в областта около пика на Браг се реализира локализирано отаване на енергия при запазена пространствена хомогенност на дозата в малки облъчвани обеми, което е съществено условие за провеждане на радиобиологични експерименти при UHDR условия.

Анализът на времевата структура на импулсното облъчване показва, че FLASH ефектът не може да бъде интерпретиран единствено чрез средната мощност на дозата. Получените резултати демонстрират, че при кратки импулси и висока моментна мощност на дозата се реализира силно компресирано във времето депозиране на енергия, което потенциално модифицира динамиката на радиохимичните процеси, кислородно-зависимите механизми и пространствено-времевата организация на радиационното увреждане.

Симулациите на въглеродни йонни снопове от ускорителя Нуклотрон показват ясно изразен пик на Браг, съчетан със значително по-високи стойности на LET в сравнение с протонните снопове. Установено е, че в областта на максималната доза се реализира силно клъстеризирано отдаване на енергия, водещо до формиране на комплексни и трудно поправими радиационни увреждания.

Особено внимание е отделено на ролята на ядрената фрагментация и вторичните частици при формирането на дисталната доза след пика на Браг. Получените резултати показват, че вторичните фрагменти модифицират както пространственото разпределение на дозата, така и локалната структура на LET, което определя сложна пространствено-времева структура на депозираната енергия при облъчване с тежки йони.

Съществен резултат от настоящото изследване е демонстрираната възможност за реализиране на комбиниран режим, при който се съчетават висок LET и ултрависока мощност на дозата. Получените резултати показват, че подобен режим води до формиране на радиационно поле със сложна пространствено-времева структура на депозираната енергия и представлява потенциална физична основа за изследване на HLFT ефекти.

В дисертацията е показано, че радиобиологичният ефект при UHDR облъчване следва да се разглежда като резултат от комплексно взаимодействие между пространственото разпределение на енергията, LET характеристиките, структурата на йонизационните трасета и времевата динамика на облъчването. Това определя необходимостта от интегриран физичен и биофизичен подход при анализа на FLASH-радиотерапията и облъчването с тежки йони.

Резултатите от проведените Монте Карло симулации позволиха определянето и валидирането на конверсионни коефициенти между произведение Керма–площ и ефективна доза за изследвания на гръден кош, корем и таз. Анализът показва, че тези коефициенти зависят съществено от параметрите на изследването и анатомичните характеристики на пациента, което налага използването на специфични конверсионни коефициенти при оценката на пациентските и колективните дози, особено в педиатричната практика.

Получените резултати имат както фундаментално значение за разбирането на физичните и радиобиологичните механизми при облъчване и с висок LET и в UHDR режим, така и практическо приложение в областта на медицинската физика, радиобиологията, диагностичната дозиметрия и радиационната защита.

В по-широк научен контекст настоящата дисертация показва, че съвременните ускорителни комплекси и Монте Карло методи предоставят възможност за

изследване на нов клас радиационни режими, при които пространствената, енергийната и времевата структура на депозирането на енергия могат да бъдат контролирани едновременно. Това открива перспективи за развитие на нови подходи в радиобиологията и адронната терапия, насочени към оптимизиране на терапевтичния ефект при минимизиране на увреждането на здравите тъкани.

Настоящият дисертационен труд създава основа за бъдещи изследвания, насочени към експериментално изучаване на HLFT режимите, развитие на микродозиметричните модели на радиационно увреждане и усъвършенстване на методите за количествена оценка на радиационния риск при медицински облъчвания

НАУЧНИ ПРИНОСИ

1. Разработен е интегриран Монте Карло подход за моделиране на взаимодействието на протонни и въглеродни йонни снопове с биологична среда при условия, подходящи за UHDR и FLASH облъчване.
2. Изследвани са дозиметричните, LET и времевите характеристики на протонен сноп от ускорителя LINAC4, като е демонстрирана възможността за реализиране на режими с контролируема импулсна структура и ултрависока мощност на дозата.
3. Разработен е симулационен модел на въглероден йонен сноп от ускорителя Нуклотрон, позволяващ количествен анализ на пространственото разпределение на дозата, LET профила и процесите на ядрена фрагментация, включително влиянието на вторичните фрагменти върху дисталното разпределение на дозата.
4. Показано е, че комбинираният режим на висок LET и ултрависока мощност на дозата води до формиране на радиационно поле със сложна пространствено-времева структура на депозирането на енергия и представлява физична основа за изследване на HLFL ефекти.
5. Дадена е биофизична интерпретация на връзката между пространственото разпределение на предадената енергия, LET, структурата на йонизационните трасета и радиобиологичния ефект при UHDR облъчване.
6. Чрез Монте Карло симулации с PCXMC, базирани на национално представителни клинични данни, са определени органните и ефективните дози при основни рентгенографски изследвания и са получени и валидирани конверсионни коефициенти между произведение Керма–площ (KAP/DAP) и ефективна доза за изследвания на гръден кош, корем и таз, приложими за оценка на пациентските и колективните дози.

Публикации, свързани с дисертационния труд

Tsanev, I.; Markova, V.; Pavlov, B.; Petkov, P.; Litov, L. (2026) Feasibility of FLASH Radiobiology with Proton and Carbon Ion Beams Using LINAC4 and Nuclotron Accelerators. *Physics in Medicine & Biology*, **71** (4), 045018. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ae4570>

Tsanev I., Pavlov B., Petkov P., Litov L. (2021) Investigation of the applicability to study the FLASH effect with protons on LINAC4 accelerators at CERN and with carbon ions on Nuclotron at JINR (Dubna). *BOOK OF ABSTRACTS – RAD 2021 Conference*, <https://doi.org/10.21175/rad.abstr.book.2021.18.6>

Tsanev I., Dimitrova S., Pavlov B., Petkov P., Yordanova V., Litov L. (2021) P99 - GEANT4 simulation study of the feasibility of LINAC 4 (CERN) and Nuclotron (JINR) accelerators to provide beams suitable for investigation of FLASH therapy mechanism, *Physica Medica*, **92** (Supplement) pp S187, ISSN 1120-1797, [https://doi.org/10.1016/S1120-1797\(22\)00401-X](https://doi.org/10.1016/S1120-1797(22)00401-X)

Tsanev I., Dimitrova S., Pavlov B., Petkov P., Yordanova V., Litov L. Prospects for study flash effect with protons and heavy ions respectively on CERN LINAC-4 accelerator and Nuclotron at Dubna, *XIII National Medical Physics and Biomedical Engineering Conference: NMPEC-2020, Folia Medica* 62(3): pp 18. <https://doi.org/10.3897/folmed.62.e60412>

Dimov, A., Tsanev, I., Penev, D. (2019). Technique and Gender Specific Conversion Coefficients for Estimation of Effective Dose from Kerma Area Product During X-Ray Radiography of Chest. *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2018, IFMBE Proceedings*, **68**(1), pp 719–723 https://doi.org/10.1007/978-981-10-9035-6_133

Tsanev I., Todorova Ts., Vladimirov B., Dimov A. (2021) P237 - Conversion coefficients for estimation of effective dose from Kerma area product during X-Ray radiography of pelvis and abdomen. *Physica Medica*, **92** (Supplement) pp S250-251, [https://doi.org/10.1016/S1120-1797\(22\)00542-7](https://doi.org/10.1016/S1120-1797(22)00542-7)

Участия в конференции

XIII National Medical Physics and Biomedical Engineering Conference: NMPEC-2020

Ninth International Conference on Radiation in Various Fields of Research (Rad 2021) 14–18.06.2021, Hunguest Hotel Sun Resort, Herceg Novi, Montenegro

3rd European Congress of Medical Physics ECMP 2020- postponed to June 16–19, 2021

БИБЛИОГРАФИЯ:

1. WHO. 2025; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
2. Sung, H., et al., *Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA: a cancer journal for clinicians, 2021. **71**(3): p. 209-249.
3. Douglass, M., *Eric J. Hall and Amato J. Giaccia: Radiobiology for the radiologist: Wolters Kluwer, Philadelphia, PA, 2019, 624 pp, ISBN: 978-1496335418*. 2018, Springer.
4. Tobias, J., *The role of radiotherapy in the management of cancer--an overview*. Annals of the Academy of Medicine, Singapore, 1996. **25**(3): p. 371-379.
5. Delaney, G., et al., *The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines*. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 2005. **104**(6): p. 1129-1137.
6. Hall, E.J. and A.J. Giaccia, *Radiobiology for the Radiologist*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **66**(627): p. 10-1016.
7. Joiner, M.C. and A. van der Kogel, *Basic clinical radiobiology*. 2009: CRC press.
8. Attix, F.H., *Introduction to radiological physics and radiation dosimetry*. 2008: John Wiley & Sons.
9. Ward, J., *The complexity of DNA damage: relevance to biological consequences*. International journal of radiation biology, 1994. **66**(5): p. 427-432.
10. Jeggo, P. and M. Lobrich, *DNA double-strand breaks: their cellular and clinical impact?* Oncogene, 2007. **26**(56): p. 7717-7720.
11. NIKJOO S. UEHARA WE WILSON M. HOSHI DT GOODHEAD, H., *Track structure in radiation biology: theory and applications*. International journal of radiation biology, 1998. **73**(4): p. 355-364.
12. Nikjoo, H., S. Uehara, and D. Emfietzoglou, *Interaction of radiation with matter*. 2012: CRC press.
13. Spinks, J.W. and R.J. Woods, *An introduction to radiation chemistry*. 1989.
14. Nikjoo, H., et al., *Quantitative modelling of DNA damage using Monte Carlo track structure method*. Radiation and environmental biophysics, 1999. **38**(1): p. 31-38.
15. Ward, J.F., *DNA damage produced by ionizing radiation in mammalian cells: identities, mechanisms of formation, and reparability*. Progress in nucleic acid research and molecular biology, 1988. **35**: p. 95-125.
16. Eriksson, D. and T. Stigbrand, *Radiation-induced cell death mechanisms*. Tumor Biology, 2010. **31**(4): p. 363-372.
17. Yan, Y. and E.G. Moros, *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students, EB Podgorsak (Ed.), International Atomic Energy Association, Vienna, Austria (2005), 657 pages, Euro 65, paperbound, ISBN 92-0-107304-6*. 2006, Elsevier.

-
18. Khan, F.M. and J.P. Gibbons, *Khan's the physics of radiation therapy*. 2014: Lippincott Williams & Wilkins.
 19. Metcalfe, P., T. Kron, and P. Hoban, *The physics of radiotherapy x-rays and electrons*. (No Title), 2007.
 20. Karzmark, C., C.S. Nunan, and E. Tanabe, *Medical electron accelerators*. (No Title), 1993.
 21. Wilson, R.R., *Radiological use of fast protons*. *Radiology*, 1946. **47**(5): p. 487-491.
 22. Kraft, G., *Tumor therapy with heavy charged particles*. *Progress in particle and Nuclear Physics*, 2000. **45**: p. S473-S544.
 23. Paganetti, H., *Proton therapy physics*. 2025: CRC press.
 24. Durante, M. and J.S. Loeffler, *Charged particles in radiation oncology*. *Nature reviews Clinical oncology*, 2010. **7**(1): p. 37-43.
 25. Durante, M. and H. Paganetti, *Nuclear physics in particle therapy: a review*. *Reports on Progress in Physics*, 2016. **79**(9): p. 096702.
 26. ICRU, *Linear energy transfer*. I CRU REPORT, 1970. **16**: p. 14.
 27. Favaudon, V., et al., *Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice*. *Science translational medicine*, 2014. **6**(245): p. 245ra93-245ra93.
 28. Montay-Gruel, P., et al., *Long-term neurocognitive benefits of FLASH radiotherapy driven by reduced reactive oxygen species*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2019. **116**(22): p. 10943-10951.
 29. Vozenin, M.-C., J.H. Hendry, and C. Limoli, *Biological benefits of ultra-high dose rate FLASH radiotherapy: sleeping beauty awoken*. *Clinical oncology*, 2019. **31**(7): p. 407-415.
 30. Durante, M., E. Bräuer-Krisch, and M. Hill, *Faster and safer? FLASH ultra-high dose rate in radiotherapy*. *The British journal of radiology*, 2018. **91**(1082): p. 20170628.
 31. Wilson, J.D., et al., *Ultra-high dose rate (FLASH) radiotherapy: Silver bullet or fool's gold?* *Frontiers in oncology*, 2020. **9**: p. 1563.
 32. Gray, L.H., et al., *The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy*. *The British journal of radiology*, 1953. **26**(312): p. 638-648.
 33. Ward, J., *The yield of DNA double-strand breaks produced intracellularly by ionizing radiation: a review*. *International journal of radiation biology*, 1990. **57**(6): p. 1141-1150.
 34. Prax, G. and D.S. Kapp, *A computational model of radiolytic oxygen depletion during FLASH irradiation and its effect on the oxygen enhancement ratio*. *Physics in Medicine & Biology*, 2019. **64**(18): p. 185005.
 35. Kellerer, A.M. and H.H. Rossi, *The theory of dual radiation action*. *Current topics in radiation research quarterly*, 1974: p. 85-158.
 36. Goodhead, D.T., *Energy deposition stochasticity and track structure: what about the target?* *Radiation protection dosimetry*, 2006. **122**(1-4): p. 3-15.
 37. Turner, J.E., *Atoms, radiation, and radiation protection*. 2008: John Wiley & Sons.
 38. Rogers, D., *Fifty years of Monte Carlo simulations for medical physics*. *Physics in Medicine & Biology*, 2006. **51**(13): p. R287-R301.
-

-
39. Verhaegen, F. and J. Seuntjens, *Monte Carlo modelling of external radiotherapy photon beams*. *Physics in medicine & biology*, 2003. **48**(21): p. R107-R164.
 40. Metropolis, N. and S. Ulam, *The monte carlo method*. *Journal of the American statistical association*, 1949. **44**(247): p. 335-341.
 41. Chetty, I.J., et al., *Report of the AAPM Task Group No. 105: Issues associated with clinical implementation of Monte Carlo-based photon and electron external beam treatment planning*. *Medical physics*, 2007. **34**(12): p. 4818-4853.
 42. Seco, J. and F. Verhaegen, *Monte Carlo techniques in radiation therapy*. 2013: CRC press Boca Raton.
 43. Podgoršak, E.B., *Radiation physics for medical physicists*. 2006: Springer.
 44. Knoll, G.F., *Radiation detection and measurement*. 2010: John Wiley & Sons.
 45. Tsujii, H., et al., *Carbon-ion radiotherapy*. *Carbon-ion radiotherapy*. Springer, 2014.
 46. Bushberg, J.T. and J.M. Boone, *The essential physics of medical imaging*. 2011: Lippincott Williams & Wilkins.
 47. Cherry, S.R., et al., *Physics in nuclear medicine*. Vol. 3. 2003: Saunders.
 48. Hubbell, J., *Photon cross sections, attenuation coefficients and energy absorption coefficients*. National Bureau of Standards Report NSRDS-NBS29, Washington DC, 1969.
 49. Compton, A.H., *A quantum theory of the scattering of X-rays by light elements*. *Physical review*, 1923. **21**(5): p. 483.
 50. Klein, O. and Y. Nishina, *Über die Streuung von Strahlung durch freie Elektronen nach der neuen relativistischen Quantendynamik von Dirac*. *Zeitschrift für Physik*, 1929. **52**(11): p. 853-868.
 51. Bethe, H. and W. Heitler, *On the stopping of fast particles and on the creation of positive electrons*. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*, 1934. **146**(856): p. 83-112.
 52. Bethe, H., *Zur theorie des durchgangs schneller korpuskularstrahlen durch materie*. *Annalen der Physik*, 1930. **397**(3): p. 325-400.
 53. Bloch, F., *Zur bremsung rasch bewegter teilchen beim durchgang durch materie*. *Annalen der Physik*, 1933. **408**(3): p. 285-320.
 54. Thomas, D.J., *ICRU report 85: fundamental quantities and units for ionizing radiation*. 2012, Oxford University Press.
 55. Protection, R., *ICRP publication 103*. *Ann Icrp*, 2007. **37**(2.4): p. 2.
 56. Schulte, R., et al., *Transformative technology for FLASH radiation therapy*. *Applied Sciences*, 2023. **13**(8): p. 5021.
 57. Ridolfi, R., *Study of the track reconstruction in the FOOT experiment for Hadrontherapy*. 2018.
 58. Kraft, G. and U. Weber, *Tumor therapy with ion beams*, in *Handbook of particle detection and imaging*. 2021, Springer. p. 1573-1602.
 59. Lux, I., *Monte Carlo particle transport methods*. 2018: CRC press.
 60. Spanier, J., E.M. Gelbard, and G. Bell, *Monte Carlo principles and neutron transport problems*. 1970, American Institute of Physics.
-

-
61. Agostinelli, S., et al., *Geant4—a simulation toolkit*. Nuclear instruments and methods in physics research section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 2003. **506**(3): p. 250-303.
 62. Allison, J., et al., *Recent developments in Geant4*. Nuclear instruments and methods in physics research section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 2016. **835**: p. 186-225.
 63. Jan, S., et al., *GATE: a simulation toolkit for PET and SPECT*. Physics in Medicine & Biology, 2004. **49**(19): p. 4543-4561.
 64. Ferrari, A., et al., *FLUKA: A multi-particle transport code (Program version 2005)*. 2005: Cern.
 65. Böhlen, T., et al., *The FLUKA code: developments and challenges for high energy and medical applications*. Nuclear data sheets, 2014. **120**: p. 211-214.
 66. Tapiovaara, M. and T. Siiskonen, *PCXMC, A Monte Carlo program for calculating patient doses in medical x-ray examinations*. 2008.
 67. Tapiovaara, M. and T. Siiskonen, *Pcxmc 2.0: user's guide*. 2008.
 68. Schaub, S.K., et al., *Stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: current trends and controversies*. Technology in cancer research & treatment, 2018. **17**: p. 1533033818790217.
 69. Ando, K. and Y. Kase, *Biological characteristics of carbon-ion therapy*. International journal of radiation biology, 2009. **85**(9): p. 715-728.
 70. Sørensen, B.S., et al., *Relative biological effectiveness of carbon ions for tumor control, acute skin damage and late radiation-induced fibrosis in a mouse model*. Acta oncologica, 2015. **54**(9): p. 1623-1630.
 71. Helm, A. and C. Fournier, *High-LET charged particles: radiobiology and application for new approaches in radiotherapy*. Strahlentherapie und Onkologie, 2023. **199**(12): p. 1225-1241.
 72. Foote, R.L., et al., *The majority of United States citizens with cancer do not have access to carbon ion radiotherapy*. Frontiers in Oncology, 2022. **12**: p. 954747.
 73. Malouff, T.D., et al., *Carbon ion therapy: a modern review of an emerging technology*. Frontiers in oncology, 2020. **10**: p. 82.
 74. Borghini, A., et al., *FLASH radiotherapy: expectations, challenges, and current knowledge*. International Journal of Molecular Sciences, 2024. **25**(5): p. 2546.
 75. Diffenderfer, E.S., et al., *The current status of preclinical proton FLASH radiation and future directions*. Medical physics, 2022. **49**(3): p. 2039-2054.
 76. Bourhis, J., et al., *Treatment of a first patient with FLASH-radiotherapy*. Radiotherapy and oncology, 2019. **139**: p. 18-22.
 77. Weber, U.A., E. Scifoni, and M. Durante, *FLASH radiotherapy with carbon ion beams*. Medical Physics, 2022. **49**(3): p. 1974-1992.
 78. Adrian, G., et al., *The FLASH effect depends on oxygen concentration*. The British journal of radiology, 2020. **93**(1106): p. 20190702.
 79. Hu, A., et al., *Radical recombination and antioxidants: a hypothesis on the FLASH effect mechanism*. International Journal of Radiation Biology, 2023. **99**(4): p. 620-628.

-
80. Bogaerts, E., et al., *Potential molecular mechanisms behind the ultra-high dose rate "FLASH" effect*. International journal of molecular sciences, 2022. **23**(20): p. 12109.
 81. Adrian, G., et al., *In vitro assays for investigating the FLASH effect*. Expert Reviews in Molecular Medicine, 2022. **24**: p. e10.
 82. Atkinson, J., et al., *The current status of FLASH particle therapy: a systematic review*. Physical and Engineering Sciences in Medicine, 2023. **46**(2): p. 529-560.
 83. Arnaudon, L., et al., *Linac4 technical design report*. 2006.
 84. Martin, C., et al., *submitter: Linac4 design report*. 2020, CERN.
 85. Trubnikov, G., et al., *Project of the Nuclotron-based ion collider facility (NICA) at JINR*. Proceedings of EPAC08, Genoa, Italy, 2008.
 86. Yudin, I., V. Panasik, and S. Tyutyunnikov, *An additional carbon ion transport channel for biological research at the nuclotron of the joint institute for nuclear research*. Physics of Particles and Nuclei Letters, 2012. **9**(3): p. 283-287.
 87. Filatov, G., et al. *Beam lines and stations for applied research based on ion beams extracted from Nuclotron*. in *Proc. of the 13th Intern. Part. Accel. Conf.(IPAC'2022), Bangkok*. 2022.
 88. Tsanev, I.M., et al., *Feasibility of FLASH radiobiology with proton and carbon ion beams using LINAC4 and nuclotron accelerators*. Physics in Medicine and Biology, 2026.
 89. Lombardi, A., *The Linac4 project*. 2016.
 90. Degiovanni, A. and U. Amaldi, *History of hadron therapy accelerators*. Physica medica, 2015. **31**(4): p. 322-332.
 91. Jay-Gerin, J.-P., *Fundamentals of water radiolysis*. Encyclopedia, 2025. **5**(1): p. 38.
 92. Kamada, T., et al. *Benefit of Carbon Ion Radiotherapy in the Treatment of Radio-resistant Tumors*. in *AIP Conference Proceedings*. 2003. American Institute of Physics.
 93. Zhu, H., et al., *Instantaneous dose rate as a crucial factor in reducing mortality and normal tissue toxicities in murine total-body irradiation: a comparative study of dose rate combinations*. Molecular Medicine, 2025. **31**(1): p. 79.
 94. Dosanjh, M., et al., *Multidisciplinary collaboration and novel technological advances in hadron therapy*. Technology in Cancer Research & Treatment, 2025. **24**: p. 15330338241311859.
 95. Kovalenko, A., et al. *Status of the NICA project at JINR*. in *EPJ Web of Conferences*. 2018. EDP Sciences.
 96. Garoby, R., *The LHC injector complex upgrade: Existing challenges and upgrade plans*. IN THE XXI CENTURY, 2016: p. 499.
 97. Vretenar, M., et al., *Status and plans for Linac4 installation and commissioning*. 2014.
 98. Lombardi, A., *Linac4 commissioning*. 2018.
 99. Vretenar, M., et al., *Design and development of RF structures for Linac4*. 2006.

-
100. Allison, J., et al., *Geant4 developments and applications*. IEEE Transactions on nuclear science, 2006. **53**(1): p. 270-278.
 101. Brun, R. and F. Rademakers, *ROOT—An object oriented data analysis framework*. Nuclear instruments and methods in physics research section A: accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment, 1997. **389**(1-2): p. 81-86.
 102. Paganetti, H., *Proton beam therapy*. 2017: IOP Publishing Bristol.
 103. Rosini, G., E. Ciarrocchi, and B. D’Orsi, *Mechanisms of the FLASH effect: current insights and advances*. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2025. **13**: p. 1575678.
 104. Uehara, S., L. Toburen, and H. Nikjoo, *Development of a Monte Carlo track structure code for low-energy protons in water*. International journal of radiation biology, 2001. **77**(2): p. 139-154.
 105. Units, I.C.o.R. and Measurements, *Prescribing, recording, and reporting light ion beam therapy*. ICRU Report, 2016. **93**(16): p. 1-2.
 106. Baldin, A., et al., *Prototype of a test bench for applied research on Extracted beams of the nuclotron accelerator complex*. Physics of Particles and Nuclei Letters, 2016. **13**(3): p. 378-383.
 107. Kekelidze, V., et al., *Project nuclotron-based ion collider fAcility at JINR*. Physics of Particles and Nuclei, 2017. **48**(5): p. 727-741.
 108. Butenko, A.V.e., et al., *NICA Booster: a new-generation superconducting synchrotron*. Uspekhi Fizicheskikh Nauk, 2023. **193**(2): p. 206-225.
 109. Schardt, D., T. Elsässer, and D. Schulz-Ertner, *Heavy-ion tumor therapy: Physical and radiobiological benefits*. Reviews of modern physics, 2010. **82**(1): p. 383-425.
 110. Belov, O.V., et al., *Exposure to ¹²C particles alters the normal dynamics of brain monoamine metabolism and behaviour in rats*. Physica Medica, 2016. **32**(9): p. 1088-1094.
 111. Kovalenko, A. *Nuclotron: status & future*. in *Proceedings of EPAC*. 2000.
 112. Tinganelli, W. and M. Durante, *Carbon ion radiobiology*. Cancers, 2020. **12**(10): p. 3022.
 113. Vozenin, M.-C., et al., *The advantage of FLASH radiotherapy confirmed in mini-pig and cat-cancer patients*. Clinical Cancer Research, 2019. **25**(1): p. 35-42.
 114. Vozenin, M.-C., et al., *Mechanisms, challenges and opportunities for FLASH radiotherapy in cancer*. Nature Reviews Cancer, 2026. **26**(1): p. 62-75.
 115. Elsässer, T. and M. Scholz, *Cluster effects within the local effect model*. Radiation research, 2007. **167**(3): p. 319-329.
 116. Krämer, M., et al., *Treatment planning for heavy-ion radiotherapy: physical beam model and dose optimization*. Physics in Medicine & Biology, 2000. **45**(11): p. 3299-3317.
 117. Iwase, H., K. Niita, and T. Nakamura, *Development of general-purpose particle and heavy ion transport Monte Carlo code*. Journal of Nuclear Science and Technology, 2002. **39**(11): p. 1142-1151.
 118. Krämer, M. and M. Durante, *Ion beam transport calculations and treatment plans in particle therapy*. The European Physical Journal D, 2010. **60**(1): p. 195-202.

-
119. Aubert, B., et al., *ICRP Publication 105. Radiological Protection in Medicine*. 2011, Institut de Radioprotection et de Surete Nucleaire-IRSN, 31, avenue de la
 120. Directive, C., *59/2013/EURATOM of 5 December 2013 laying down basic safety standards for protection against the dangers arising from exposure to ionizing radiation*. Off J Eur Union L, 2014. **13**.
 121. Radiation", U.N.S.C.o.t.E.o.A., *UNSCEAR 2020/2021 Report, Annex A - Evaluation of medical exposure to ionizing radiation*. 2022.
 122. European Commission, D.-G.f.E., *Radiation Protection 180, Medical Radiation Exposure for the European Population*. 2014, Office for Official Publications of the European Communities Luxembourg.
 123. Agency, I.A.E., *Radiation protection and safety of radiation sources: international basic safety standards*. 2014: International Atomic Energy Agency.
 124. Martin, C., *Effective dose: how should it be applied to medical exposures?* The British journal of radiology, 2007. **80**(956): p. 639-647.
 125. Huda, W., E.L. Nickoloff, and J.M. Boone, *Overview of patient dosimetry in diagnostic radiology in the USA for the past*. Medical physics, 2008. **35**(12): p. 5713-5728.
 126. Le Heron, J., *Estimation of effective dose to the patient during medical x-ray examinations from measurements of the dose-area product*. Physics in Medicine & Biology, 1992. **37**(11): p. 2117-2126.
 127. Dance, D., et al., *Diagnostic radiology physics*. International Atomic Energy Agency, 2014. **299**: p. 12-14.
 128. McParland, B., *Entrance skin dose estimates derived from dose-area product measurements in interventional radiological procedures*. The British journal of radiology, 1998. **71**(852): p. 1288-1295.
 129. Protection, E.R., *154. European guidance on estimating population doses from medical x-ray procedures*. European Communities. Brussels, Luxembourg, 2008: p. 90-96.
 130. Huda, W., K.M. Ogden, and M.R. Khorasani, *Converting dose-length product to effective dose at CT*. Radiology, 2008. **248**(3): p. 995-1003.
 131. Hart, D., D. Jones, and B. Wall, *Estimation of effective dose in diagnostic radiology from entrance surface dose and dose-area product measurements*. 1994.
 132. Jones, D. and B. Wall, *Organ doses from medical x-ray examinations calculated using Monte Carlo techniques*. 1985.
 133. Rannikko, S., et al., *Computing patient doses of X-ray examinations using a patient size-and sex-adjustable phantom*. The British Journal of Radiology, 1997. **70**(835): p. 708-718.
 134. ICRP110, *Adult reference computational phantoms*. International Commission on Radiological Protection, 2009.
 135. Asen, D., I. Dessislava, and V. Filipa, *Design, methodology and purposes of the third national patient dose survey in diagnostic radiology*. Научни трудове на Съюза на учените–Пловдив. Серия Г: Медицина, фармация и дентална медицина, 2016. **19**: p. 130-134.

-
136. Vassileva, J. and M. Rehani, *Diagnostic reference levels*. American Journal of Roentgenology, 2015. **204**(1): p. W1-W3.
 137. Dimov, A., I. Tsanev, and D. Penev. *Technique and Gender Specific Conversion Coefficients for Estimation of Effective Dose from Kerma Area Product During X-Ray Radiography of Chest*. in *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2018: June 3–8, 2018, Prague, Czech Republic (Vol. 1)*. 2018. Springer.
 138. Tsanev, I., et al., *Conversion coefficients for estimation of effective dose from Kerma area product during x-ray radiography of pelvis and abdomen*. Physica Medica: European Journal of Medical Physics, 2021. **92**: p. S250-S251.
 139. Hart, D., M. Hillier, and P. Shrimpton, *Doses to patients from radiographic and fluoroscopic X-ray imaging procedures in the UK*. Chilton: Health Protection Agency Centre for Radiation, Chemical and Environmental Hazards, 2010.
 140. Vañó, E., et al., *ICRP publication 135: diagnostic reference levels in medical imaging*. Annals of the ICRP, 2017. **46**(1): p. 1-144.
 141. Eckerman, K.F., et al., *Stylized computational phantoms developed at ORNL and elsewhere*. Handbook of Anatomical Models for Radiation Dosimetry, 2009. **14**: p. 43-64.
 142. Boone, J.M. and J.A. Seibert, *An accurate method for computer-generating tungsten anode x-ray spectra from 30 to 140 kV*. Medical physics, 1997. **24**(11): p. 1661-1670.
 143. Whitley, A.S., et al., *Clark's positioning in radiography 13E*. 2015: crc Press.
 144. Khong, P., et al., *ICRP publication 121: radiological protection in paediatric diagnostic and interventional radiology*. Annals of the ICRP, 2013. **42**(2): p. 1-63.
 145. Vii, B., *Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation*. The National Academies report in brief, 2005.
 146. Protection, I.C.o.R., *Low-dose extrapolation of radiation-related cancer risk*. Ann ICRP, 2005. **35**(4): p. 1-140.
 147. ICoR, P., *ICRP publication 116. Conversion coefficients for radiological protection quantities for external radiation exposures*. Ann ICRP, 2010. **40**(2-5): p. 1-257.