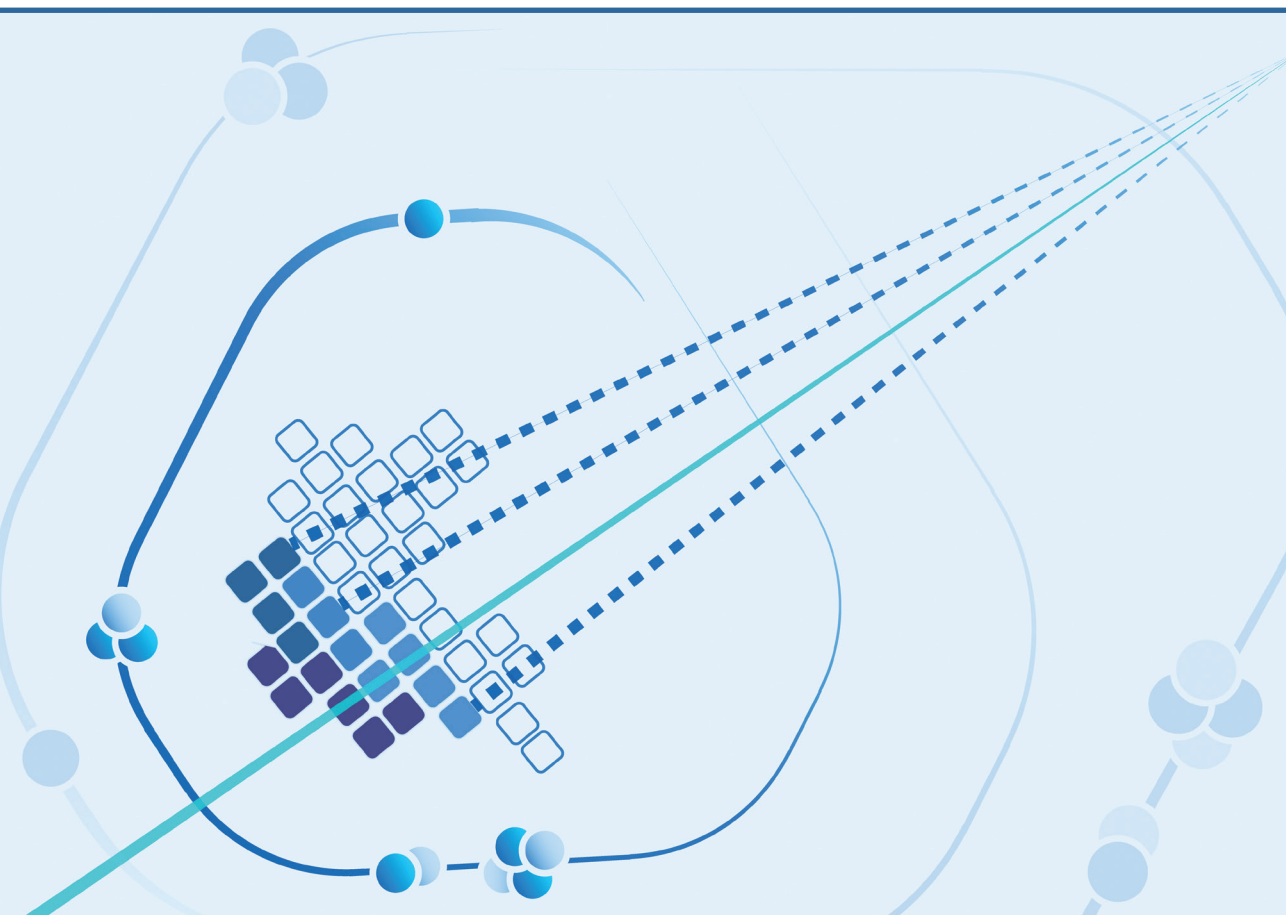


Kristaps Paļskis

**FLASH EFEKTA PIELIETOJUMS VIEGLO JONU
TERAPIJĀ UN JONU NOSKRĒJENA VERIFIKĀCIJAS
METOŽU IZSTRĀDE**

Promocijas darba kopsavilkums



RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE

Dabaszinātņu un tehnoloģiju fakultāte
Daļiņu fizikas un paātrinātāju tehnoloģiju institūts

Kristaps Paļskis

Doktora studiju programmas “Daļiņu fizika un paātrinātāju tehnoloģijas” doktorants

FLASH EFEKTA PIELIETOJUMS VIEGLO JONU TERAPIJĀ UN JONU NOSKRĒJIENA VERIFIKĀCIJAS METOŽU IZSTRĀDE

Promocijas darba kopsavilkums

Zinātniskie vadītāji

profesors *Dr. phys.* JOAO SECO

Dr. sc. ing. TOMS TORIMS

Dr. phys. MAURIZIO VRETENAR

Zinātniskais konsultants

Dr. phys. MARIUSZ SAPINSKI

RTU Izdevniecība

Rīga 2026

Paļskis, K. *FLASH* efekta pielietojums vieglo jonu terapijā un jonu noskrējiena verifikācijas metožu izstrāde. Promocijas darba kopsavilkums. Rīga: RTU Izdevniecība, 2026, 73 lpp.

Publicēts saskaņā ar fizikas un astronomijas zinātņu nozaru promocijas padomes “RTU P-03” 2026. gada 16. aprīļa lēmumu Nr. 04030-9.3.2/2.

Montekarlo simulācijas pētījuma ietvaros veiktas, izmantojot Rīgas Tehniskās universitātes Augstas veikspējas skaitļošanas centra resursus.

Eksperimentālo mērījumu kampaņa ar rentgenstaru fotonu kūli veikta Vācijas Vēža Izpētes centrā (DKFZ), sadarbojoties ar E041 grupu “*Biomedical Physics in Radiation Oncology*” (2024. gada 1. februāris–2024. gada 30. aprīlis).

Eksperimentālo mērījumu kampaņa ar elektronu kūli veikta Vācijas elektronu sinhrotrona (DESY) laboratorijā *FLASHlab@PITZ* (2024. gada aprīlis).

Pētījums izstrādāts sadarbībā ar Eiropas Kodolpētījumu organizācijas (CERN) *Next Ion Medical Machine Study (NIMMS)* grupu.

Pētījuma izstrādē iesaistījušies Rīgas Tehniskās universitātes studiju programmas “Medicīnas inženierija un fizika” bakalaura un maģistra studenti.



HPC centrs



FLASHlab@PITZ



Pētījumu atbalstīja:

- valsts pētījumu programmas projekts “Virsošnes kvarka un Higgsa bozona pētījumi CMS eksperimentā, kristāla scintilatoru, CMS apakšdetektoru un daļiņu paātrinātāju tehnoloģiju attīstīšana lietišķam pielietojumam, sadarbībā ar CERN” (VPP-IZM-CERN-2020/1-0002);
- valsts pētījumu programmas projekts “Augstas enerģijas daļiņu fizikas pētījumi CMS eksperimentā un progresīvu paātrinātāju tehnoloģiju izstrāde sadarbībā ar CERN” (VPP-IZM-CERN-2022/1-0001);
- CERN Doktorantūras programma (2022. gada 1. marta–2024. gada 31. augusts);
- 2024. gada Rīgas Tehniskās universitātes doktorantūras grants;
- Rīgas Tehniskās universitātes Zinātnes atbalsta fonds.



Vāka attēla autors Kristaps Paļskis.

<https://doi.org/10.7250/9789934373466>

ISBN 978-9934-37-346-6 (pdf)

PROMOCIJAS DARBS IZVIRZĪTS ZINĀTNES DOKTORA GRĀDA IEGŪŠANAI RĪGAS TEHNISKAJĀ UNIVERSITĀTĒ

Promocijas darbs zinātnes doktora (*Ph. D.*) grāda iegūšanai fizikas un astronomijas nozarē tiek publiski aizstāvēts RTU promocijas padomē “RTU P-03” 2026. gada 14. septembrī plkst. 10 Dabaszinātņu un tehnoloģiju fakultātē, Paula Valdena ielā 3, 272. auditorijā.

OFICIĀLIE RECENZENTI

Dr. Marco Pullia,

Nacionālais Onkoloģiskās hadronu terapijas centrs (*CNAO – Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica*), Itālija

Profesors *Dr. Oliver Jäkel,*

Vācijas Vēža izpētes centrs (*DKFZ – Deutsches Krebsforschungszentrum*), Heidelbergas Universitāte un Heidelbergas Jonu terapijas centrs, Vācija

Profesors *Dr. Anthony John Lomax,*

Paula Šērera institūts (*PSI – Paul Scherrer Institute*) un Šveices Federālais tehnoloģiju institūts Cīrihē (*ETH Zürich*), Šveice

AKADĒMISKĀS INTEGRITĀTES APSTIPRINĀJUMS

Apstiprinu, ka pats esmu izstrādājis šo promocijas darbu, kas iesniegts izskatīšanai Rīgas Tehniskajā universitātē zinātnes doktora (*Ph. D.*) grāda iegūšanai. Promocijas darbs zinātniskā grāda iegūšanai nav iesniegts nevienā citā universitātē.

Kristaps Paļskis

Datums:

Promocijas darbs ir uzrakstīts angļu valodā. Tajā ir 12 nodaļas (ietverot ievadu), secinājumi un rekomendācijas, 86 attēli, 25 tabulas, 129 pielikumi, kopā 333 lappuses, neieskaitot pielikumus. Literatūras sarakstā ir 1022 atsauces.

PATEICĪBAS

Šis gandrīz piecus gadus ilgaais piedzīvojums, lai iegūtu doktora grādu, ir bijis viens no izaicinošākajiem periodiem manā dzīvē, taču arī ar visvairāk darba augļiem, sniedzot daudzas iespējas un personīgo izaugsmi. Nonākot šī piedzīvojuma galā, vēlos pateikties saviem vadītājiem, kolēģiem, sadarbības partneriem, draugiem un ģimenei – bez jums nekas no šī nebūtu iespējams!

Saistībā ar studijām pirms doktorantūras vēlos izteikt pateicību profesoriem Jurijam Dehtjaram, Aleksejam Kataševam un Aldim Balodim par atbalstu bakalaura un maģistra studiju laikā RTU Biomedicīnas inženierijas un nanotehnoloģiju institūtā. Paldies maniem bijušajiem kolēģiem no Latvijas Onkoloģijas centra Terapeitiskās radioloģijas un medicīniskās fizikas klīnikas – jūs izveidojāt manu interesi par staru terapiju, un es jums par to esmu bezgalīgi pateicīgs!

Saistībā ar doktorantūras studijām vispirms vēlos pateikties visiem saviem vadītājiem – profesoram *Dr. Joao Seco*, *Dr. Maurizio Vretenar*, *Dr. Mariusz Sapinski* un *Dr. sc. ing. Toms Torims*. Bez jūsu nepārtraukta atbalsta un vadības, motivācijas, zināšanām un padomiem nekas no šī visa nebūtu bijis iespējams!

Esmu pateicīgs arī Daļiņu fizikas un paātrinātāju tehnoloģiju institūtam – asociētajam profesoram *Ph. D. Kārlim Dreimanim* un *Dr. sc. ing. Andrim Ratkum* par palīdzību, *Dr. Alberto Degiovanni* par promocijas darba sākotnējo izskatīšanu, kā arī Gundegai Selgai-Horstei un Ditai Arājai.

Paldies visiem no *NIMMS* grupas un “584. barakām”! Sadarbība, diskusijas un kopīgs darbs ar jums bija brīnišķīgs piedzīvojums. Paldies par sirsnīgo uzņemšanu un sadarbību visiem no *E041* grupas *DKFZ*, kā arī *Dr. Tengda Zhang* par kopīgo darbu pie šajā darbā prezentētajiem mērījumiem ar rentgenstaru fotonu kūli!

Daļa no šī darba nebūtu iedomājama bez “jaunās paaudzes” – paldies *Konstantinos Kostakis*, *Konstantinos Koritsidis* par jūsu palīdzību mērījumu veikšanā *DKFZ*!. Un paldies visiem studentiem Latvijā, kurus esmu vadījis un kuri ir devuši savu ieguldījumu šajā promocijas darbā, – Līgai Rubenei, Aurēlijai Viņķei un Ilzei Baumgartei!

Ceļojums vienmēr ir vieglāks kopā, tāpēc paldies arī visiem kolēģiem – Daļiņu fizikas un paātrinātāju tehnoloģiju institūta doktorantiem!

Paldies visiem maniem draugiem par atbalstošajiem vārdiem un iedrošinājumu!

Paldies manai ģimenei – mammai, brālim un mātai! Jūsu atbalsts visus šos gadus ir devis man spēku turpināt, mudinājis kļūt labākam un censties sasniegt savus mērķus un sapņus. Paldies arī manai topošajai sievasmātei Santai par atbalstu! Paldies manam emocionālā atbalsta suņukam Lunai! Un, visbeidzot, paldies manam vectēvam, kurš pārāk agri aizgāja, kad es sāku doktorantūras studijas!

Nav pietiekami daudz “paldies”, lai izteiktu savu pateicību tev, mīļā Everita. Tu vienmēr esi bijusi man blakus. Tu esi svinējusi manus sasniegumus kopā ar mani. Tu esi motivējusi un mudinājusi mani sasniegt šo mērķi. Par to es tev esmu bezgalīgi pateicīgs! Lai mūsu stāstam pievienojas daudzas jaunas, pozitīvas un piedzīvojumiem bagātas nodaļas!

The reward of a thing well done, is to have done it.

Ralph Waldo Emerson

SATURS

IZMANTOTIE SAĪSINĀJUMI	6
IEVADS	7
Darba mērķis. Darba tvērums.....	8
Darba uzdevumi	8
Aizstāvamās tēzes	9
Darba zinātniskā nozīme un novitāte	11
Darba praktiskā nozīmība	11
Darba rezultātu aprobācija	14
1. DARBA FIZIKĀLAIS PAMATOJUMS.....	16
1.1. Staru terapijas fizika – fokuss uz jonu mijiedarbību ar matēriju.....	16
1.2. Ūdens radiolīze, radiobioloģija un <i>FLASH</i> efekts.....	18
1.3. Noskrējiena verifikācijas metožu fizikālais pamats jonu terapijā	20
1.4. Daļiņu paātrinātāji medicīniskiem lietojumiem	21
2. LITERATŪRAS ANALĪZE	24
2.1. <i>FLASH</i> efekta lietojuma perspektīvas	24
2.1.1. <i>FLASH</i> efekta mehānismi.....	24
2.1.2. Radiācijas ķīmijas loma. Ūdeņraža peroksīda lietojums eksperimentālajā validācijā....	25
2.1.3. <i>FLASH</i> efekta dozimetriskās sliekšņvērtības.....	25
2.1.4. <i>FLASH</i> terapijas perspektīvas ar jonu kūļiem	26
2.2. Noskrējiena verifikācijas metodes kā pieeja nenoteiktību mazināšanai.....	26
2.2.1. Anatomiskā attēlveidošana pacienta pozīcijas verifikācijai un monitorēšanai	26
2.2.2. Brega pīķa pozīcijas noteikšana ar pozitronu emisijas tomogrāfiju un tūlītējo gamma fotonu detektēšanu	27
3. METODOLOĢIJA.....	29
3.1. Montekarlo simulāciju pārskats	29
3.2. <i>FLASH</i> efekta dozas sliekšņvērtības modelēšana un jonu veidu salīdzinošā analīze.....	29
3.3. Ūdeņraža peroksīda eksperimentālie mērījumi	30
3.4. Zīmulkūļa algoritma izstrāde	32
3.5. Daļiņu radiogrāfijas simulācijas – augstas enerģijas protoni, hēlija joni un jaukti hēlija-deitronu kūļi.....	33
3.6. Brega pīķa pozīcijas noteikšanas simulācijas hēlija-4 jonu terapijā – ģenerētais e^+e^- signāls un tūlītējo gamma fotonu detektēšana ar ^{18}O kā kontrastvielu	36
4. GALVENIE REZULTĀTI UN DISKUSIJA.....	39
4.1. <i>FLASH</i> efekta dozas sliekšņvērtības izmaiņas un dozas konformalitāte dažādiem jonu veidiem	39
4.2. Ūdeņraža peroksīds radiolīzē un tā atkarība no dozas jaudas, kūļa laika struktūras un hidratēto elektronu uztvērējiem.....	41
4.3. Izstrādāta zīmulkūļa algoritma validācija. Ļoti augstas dozas jaudas kūļa piegādes metožu novērtējums.....	43
4.4. Daļiņu radiogrāfija pirms procedūras. Protonu enerģijas ietekme un kvantitatīvs salīdzinājums starp hēlija-3 un hēlija-4 joniem	46
4.5. Daļiņu radiogrāfija pirms procedūras un fokusgrupēšana uzlabotai attēla kvalitātei un trīsdimensionālai lokalizācijas spējai.....	49
4.6. Jaukti hēlija-deitronu kūļa pacienta pozīcijas monitorēšanai	53
4.7. Brega pīķa pozīcijas noteikšana hēlija jonu terapijā. Pozitronu emisijas tomogrāfija un tūlītējo gamma fotonu signāla uzlabošana	56
4.7.1. Hēlija-4 jonu radītā unikāli e^+e^- anihilācijas notikumu sadalījumi	56
4.7.2. Tūlītējo gamma fotonu signāla uzlabošana ar ^{18}O kā kontrastvielu	59
SECINĀJUMI	63
Rekomendācijas rezultātu praktiskam lietojumam un ieviešanai. Nākotnes pētniecības virzieni ...	66
LITERATŪRAS AVOTI	68

IZMANTOTIE SAĪSINĀJUMI

APTCB	Inovatīvas daļiņu terapijas centrs Baltijas valstīs
CERN	Eiropas Kodolpētījumu organizācija
CNR	kontrasta un trokšņa attiecība
DESY FLASHlab@PITZ	<i>FLASHlab at Photo Injector Test Facility at the German Electron Synchrotron laboratorija</i>
DKFZ	Vācijas Vēža izpētes centrs
DNS	dezoksiribonukleīnskābe
DR	dozas jauda
FS	fokusgrupēšana
G vērtība	radiācijas ķīmiskais iznākums
He3-Rad	hēlija-3 jonu radiogrāfija
He4-Rad	hēlija-4 jonu radiogrāfija
He-D	hēlijs-deitroni (jaukta daļiņu kūļa kontekstā)
He-D-Rad	jaukta hēlija-deitronu kūļa radiogrāfija
HeLICS	Hēlija un vieglo jonu kompaktais sinhrotrons
He-Rad	hēlija jonu radiogrāfija
HIT	Heidelbergas Jonu terapijas centrs
IBT	jonu terapija
IDD	laterāli integrēta dziļumdoza
i-Rad	daļiņu/jonu radiogrāfija
LBNL	Lorensa Bērklis Nacionālā laboratorija
LET	lineārā enerģijas pārnese
LINAC	lineārais paātrinātājs
lp/mm	līniju pāri uz milimetru
LQM	lineārais kvadrātiskais modelis
MC	Montekarlo
MCS	daudzkāršā Kulona izkliede
MLP	visticamākā ceļa (algoritma kontekstā)
mMKM	modificētais mikrodozimetriskais kinētiskais modelis
MTF	modulācijas pārnese funkcija
NIMMS	Nākamās medicīniskās jonu iekārtas pētījums (<i>Next Ion Medical Machine Study</i>)
PB	zīmuļkūlis
PET	pozitronu emisijas tomogrāfija
PG	tūlītējie gamma fotoni
pO₂	parciālais skābekļa spiediens
p-Rad	protonu radiogrāfija
PT	protonu terapija
RBE	relatīvā bioloģiskā efektivitāte
ROS	reaktīvās skābekļa sugas
RSP	relatīvā bremzēšanas jauda
SOBP	paplašinātais Brega pīķis
ST	staru terapija (radiācijas terapija)
ToF	lidojuma laiks
UHDR	ļoti augsta dozas jauda
WEPL	ūdens ekvivalentais ceļa garums

IEVADS

Vēzis joprojām ir viena no izplatītākajām slimībām un nozīmīgākajiem nāves cēloņiem pasaulē. Saskaņā ar *WHO GLOBOCAN* datiem 2022. gadā reģistrēti 19,98 miljoni jaunu saslimšanas gadījumu un 9,3 miljonu nāves gadījumu [1], savukārt 2050. gadā *IARC* prognozē 35,3 miljonus jaunu vēža gadījumu [2]. Pieaugot saslimstībai, izšķiroša nozīme ir efektīvām ārstēšanas stratēģijām un jaunu terapeitisko metožu izstrādei.

Vēža ārstēšana galvenokārt balstās trīs metodēs – ķirurģijā, ķīmijterapijā un staru terapijā –, mūsdienās attīstoties arī citām pieejām [3]. Staru terapijas (ST), kas nepieciešama aptuveni 50 % pacientu [4] un plaši izmantota biežāk sastopamu audzēju ārstēšanā [5], mērķis ir lokalizēti audzējā piegādāt augstu jonizējošā starojuma dozu, vienlaikus saudzējot apkārtējos veselos audus. Alternatīvi tradicionālai ST, kas izmanto augstas enerģijas rentgenstarus, var lietot arī daļiņu terapiju ar uzlabotu piegādātās dozas sadalījuma konformalitāti.

Daļiņu terapijā izmanto pozitīvi lādētus jonus (protonus vai oglekļa-12 jonus), kuriem fizikālās mijiedarbības dēļ pacientā piemīt lokalizēts dozas maksimums jeb Brega pīķis, kas ļauj dozu precīzāk lokalizēt audzējā, samazinot veselo audu apstarošanu. Protonu terapija (PT) var samazināt terapijas blakusefektus veselajos audos atsevišķu audzēju veidu ārstēšanā [6], savukārt oglekļa jonu terapija (*IBT*) ir lietojama radiorezistentu un hipoksisku audzēju ārstēšanai [7]. Tomēr piekļuvi šīm ārstēšanas metodēm ierobežo nepieciešamo daļiņu paātrinātāju izmaksas un saistītās infrastruktūras izmērs – pasaulē šobrīd darbojas 140 sistēmas (lielākā daļa tikai ar protoniem) [8], un līdz 2022. gadam ar PT un oglekļa *IBT* attiecīgi ārstēti ~ 310 000 un ~ 50 000 pacientu [9]. Neskatoties uz to, klīniskajos pētījumos sasniegto rezultātu bāze turpina pieaugt [10].

Gan PT, gan oglekļa *IBT* pastāv vairāki ierobežojumi. PT lietojumu pacientā dziļi esošiem audzējiem ierobežo kūļa laterālā izkliede, savukārt oglekļa *IBT* raksturīga augsta distālā doza, kā arī nepieciešama ievērojami lielāka un dārgāka infrastruktūra [11]. Šie ierobežojumi ir veicinājuši intereses atjaunošanos par hēlija-4 *IBT* pētniecību – pieeju, kas spētu sniegt uzlabotu dozas konformalitāti un augstāku bioloģisko efektivitāti, salīdzinot ar protoniem, savukārt, salīdzinot ar oglekļa *IBT*, – zemāku distālo dozu un samazinātas paātrinātāja tehniskās prasības [11]. Lai gan hēlija-4 *IBT* tika pētīta LBNL jau agrīnajā daļiņu terapijas periodā [12], pašreizējā renesanse norit *HIT* – pirmais pacients ar modernām kūļa piegādes metodēm ārstēts 2022. gadā [13], bet sākotnējie klīniskie pētījumi pabeigti 2025. gadā [14]. Arī citi Eiropas daļiņu terapijas centri izvērtē hēlija-4 *IBT* ieviešanas iespējamību, taču specifiskas sistēmas un daļiņu paātrinātāji šai metodei vēl nepastāv – tehnoloģiskais izaicinājums, ko risina *CERN NIMMS*, izstrādājot kompakto HeLICS sistēmu [15].

Brega pīķa maksimuma priekšrocības, ko nodrošina *IBT* un PT, ierobežo daļiņu noskrējiena nenoteiktība, ko nosaka tādi faktori kā pats pacients (pozicionēšana, kustības), terapijas plānošana (attēlu kalibrācija un artefakti) un kūļa piegāde. Kopumā, tas rada ~ 3–5 % nenoteiktību, turklāt ģeometrisko drošības robežu ieviešana apstarotajam tūlīpam papildus palielina veselo audu apstarošanu [16]. Lai to risinātu, tiek attīstītas noskrējiena verifikācijas metodes pacienta pozīcijas kontrolei pirms procedūras un tās laikā, kā arī tiešai dozas sadalījuma verifikācijai pacientā, taču klīnisko ieviešanu ierobežo dažādi praktiski šķēršļi [17].

ST efektivitāti var uzlabot ne tikai ar dozas konformalitāti, bet arī lietojot bioloģiskus efektus. *FLASH* efekts, ko 2014. gadā postulēja *Favaudon et al.* pētījums [18], pie ļoti augstas dozas jaudas (*UHDR*) (> 40 Gy/s un milisekunžu apstarošana) un augstas piegādātās dozas nodrošina paaugstinātu normālo audu saudzēšanu, saglabājot audzēja kontroli [19]. *FLASH* efekta izmantošana potenciāli ļautu samazināt ST toksicitāti, palielināt piegādātās dozas līmeni, saīsināt ārstēšanas laiku un mazināt ar kustībām saistītās nenoteiktības. Tomēr joprojām pastāv vairāki atklāti jautājumi par dozimetriskajām sliekšņvērtībām, fracionēšanas ietekmi un *FLASH* efekta mehānismu – vienota teorija pašlaik nepastāv [19]. Tā kā lielākā daļa pētījumu ir veikta ar elektronu un protonu kūļiem, *FLASH* efekts ar smagākiem joniem ir nepietiekami pētīts [19] – potenciāli sagaidāma jonu veida ietekme uz veselo audu saudzēšanas pakāpi un dozimetriskajām sliekšņvērtībām. Tā kā *FLASH* efekta izmantošanai nepieciešama augsta doza, precīza starojuma piegāde ir kritiska – nepieciešama uzlabota noskrējiena verifikācija, lai īstenotu vieglo jonu *FLASH* terapiju.

Jauno klīnisko pieeju integrācija – hēlija-4 *IBT*, *UHDR* piegāde *FLASH* efektam un noskrējiena verifikācijas metodes, lai nodrošinātu nepieciešamo precizitāti augstas dozas piegādei ar vieglajiem joniem – potenciāli spētu uzlabot vēža ārstēšanas rezultātus un pacienta dzīves kvalitāti pēc terapijas. Šis promocijas darbs, fokusējoties uz medicīnas fizikas aspektiem un daļiņu paātrinātāju medicīniskajiem lietojumiem, sniedz būtisku ieguldījumu metodoloģijas attīstībā un kvantitatīvus rezultātus, lai veicinātu vieglo jonu *FLASH* terapijas un saistīto noskrējiena verifikācijas metožu izstrādi un attīstību.

Darba mērķis. Darba tvērums

Darba mērķis ir izpētīt ļoti augstas dozas jaudas ietekmi uz ūdens radiolīzes ķīmiskajām reakcijām, kas saistītas ar *FLASH* efektu, un izstrādāt skaitļošanas rīkus un starojuma piegādes pieejas, kas nepieciešamas vieglo jonu *FLASH* terapijas īstenošanai, t. i., metodes augstas dozas jaudas starojuma piegādei un metodes noskrējiena verifikācijai, lai nodrošinātu nepieciešamo piegādes precizitāti, izmantojot anatomisko attēlveidošanu vai Brega pīķa pozīcijas noteikšanu.

Darba tvērums ir izstrādāt metodoloģiju un sniegt kvantitatīvu rezultātu kopu kā fizikālo pamatojumu, kas nepieciešams vieglo jonu *FLASH* terapijas un specifisko noskrējiena verifikācijas metožu tehnoloģiskai ieviešanai. Darba tvērumā nav iekļauti radiobioloģiskie pētījumi par *FLASH* efektu un tehnoloģiskā implementācija izstrādātajiem fizikālajiem principiem.

Darba uzdevumi

1. Veikt aktuālo zinātnisko publikāciju analīzi par:

- pašreizējām *FLASH* efekta mehānisma hipotēzēm, nepieciešamām dozimetriskajām sliekšņvērtībām un starojuma piegādes parametriem, kā arī eksperimentāliem rezultātiem ar jonu kūļiem;
- kūļa piegādes pieejām, kas nodrošina ļoti augstu dozas jaudu, un to ierobežojumiem vieglo jonu terapijā;

- pašreizējām jonu kūļa noskrējiena verifikācijas metodēm un tehnoloģijām, fokusējoties uz to ierobežojumiem un klīniskās ieviešanas izaicinājumiem.
2. Eksperimentāli novērtēt dozas jaudas un kūļa laika struktūras ietekmi uz ūdens radiolīzes ķīmiju, fokusējoties uz hidratēto elektronu lomu.
 3. Balstoties 2. uzdevuma rezultātos, izstrādāt teorētisku modeli un skaitļošanas rīkus, kas nepieciešami *FLASH* efekta piemērojamības novērtēšanai vieglo jonu terapijā:
 - izstrādāt teorētisku modeli *FLASH* efekta dozas sliekšņvērtības prognozēšanai ar jonu kūļiem; balstoties modelī, veikt dažādu jonu salīdzinošu analīzi;
 - izstrādāt zīmulkūļa algoritmu dozas, dozas jaudas un citu nepieciešamo dozimetrisko parametru aprēķinam, veikt algoritma validāciju;
 - veikt salīdzinošu analīzi, kas balstīta zinātniskajā literatūrā, par tehnoloģiskiem risinājumiem ļoti augstas dozas jaudas piegādei ar vieglo jonu kūļiem.
 4. Kvantitatīvi novērtēt dažādas daļiņu radiogrāfijas tehnikas pacienta anatomiskās pozīcijas verifikācijai ar kompaktu, sinhrotronā balstītu vieglo jonu terapijas sistēmu:
 - izstrādāt simulāciju un attēlu rekonstrukcijas modeli daļiņu radiogrāfijas tehnikām;
 - kvantitatīvi novērtēt sasniedzamo attēla kvalitāti augstas enerģijas protonu, hēlija-3 un hēlija-4 jonu radiogrāfijai kā metodei pacienta pozīcijas verifikācijai pirms procedūras;
 - izstrādāt attēlu rekonstrukcijas modeli dažādām fokusgrupēšanas pieejām radiogrāfiskiem attēliem, kas iegūti ar augstas enerģijas protonu, hēlija-3 un hēlija-4 jonu kūļiem, un kvantitatīvi izvērtēt un salīdzināt rekonstruētā attēla kvalitātes uzlabojumu un 3-dimensionālas lokalizācijas spēju;
 - izvērtēt jaukta hēlija-deitronu kūļa izmantošanas iespējāmību pozīcijas monitorēšanai – kvantitatīvi novērtējot noskrējiena nobīžu jutību un divdimensionālā attēla kvalitāti.
 5. Veikt simulācijās balstītu kvantitatīvu novērtējumu noskrējiena verifikācijas metodēm, kas izmanto tiešu Brega pīķa pozīcijas noteikšanu, hēlija-4 jonu terapijas kontekstā:
 - kvantitatīvi novērtēt absorbētās dozas un elektronu-pozitronu anihilācijas signāla telpisko korelāciju un laika atkarību lietojumam pozitronu emisijas tomogrāfijā balstītā verifikācijā;
 - izvērtēt skābekļa-18 izmantošanas iespējāmību kā kontrastvielu noskrējiena verifikācijai ar tūlītējiem gamma fotoniem, kvantitatīvi novērtējot sasniedzamo Brega pīķa pozīcijas noteikšanas precizitāti un jutību pret noskrējiena nobīdēm.
 6. Apkopot pētījumā iegūtos rezultātus, izstrādājot zinātniski pamatotus secinājumus un rekomendācijas par sasniegto rezultātu praktisko lietojamību.
- Lai sasniegtu promocijas darba mērķi un definētos mērķus, tika izstrādāta 1. attēlā redzamā promocijas darba struktūra.

Aizstāvamās tēzes

1. Izstrādātais *FLASH* efekta dozas sliekšņvērtības teorētiskais modelis ir piemērojams jonu tipa ietekmes novērtēšanai, prognozējot attiecīgi 1,2–1,3 reizes un 2–2,5 reizes augstāku dozas sliekšņvērtību hēlija-4 un oglekļa-12 joniem, salīdzinot ar protoniem.
2. Palielinot vidējo dozas jaudu līdz 100 Gy/s, ūdeņraža peroksīda radiācijas ķīmiskais iznākums ar skābekli piesātinātā ūdenī samazinās (p vērtība $< 0,05$) līdz pat par 38 %, un

šis samazinājums izzūd (p vērtība $> 0,05$) hidratēto elektronu uztvērēju klātbūtnē ($> 250 \mu\text{M NaNO}_3$).

3. Lineārās regresijas analīze starp ūdeņraža peroksīda radiācijas ķīmisko iznākumu un impulsa vai kūļa paketes dozas jaudu ir ar determinācijas koeficienta R^2 vērtībām attiecīgi 0,93 un 0,92, savukārt vidējai dozas jaudai determinācijas koeficienta R^2 vērtība ir 0,55, liecinot par kūļa laika struktūras mikrolīmeņa nozīmi radiācijas ķīmijas izmaiņās.
4. Izstrādātais zīmulkūļa algoritms, izmantojot “Gausa + divkārtšais loģistiskais” funkciju laterālā dozas profila aprakstam, precīzi (novirzes $< 1 \%$ interešu reģionā) sakrīt ar references Montekarlo datiem dozei, lineārajai enerģijas pārnesei, hidratēto elektronu radiācijas ķīmiskajam iznākumam un mikrodozimetriskajiem parametriem protoniem, hēlija, litija un oglekļa joniem klīniski atbilstošā enerģiju diapazonā.
5. Sinhrotronos ar ierobežotu maksimālo enerģiju iespējams izmantot vairākas radiogrāfijas tehnikas pilna ķermeņa attēlveidošanai (32 cm biezs fantoms) un anatomiskai verifikācijai:
 - hēlija-3 jonu radiogrāfija nodrošina augstāku sasniedzamo enerģiju, salīdzināmu attēla kvalitāti (telpiskā izšķirtspēja 0,2 lp/mm robežās, kontrasta un trokšņa attiecība 3 % robežās un vienāda ūdens ekvivalenta ceļa garuma vērtību precizitāte) un dozas samazinājumu par 10–15 % (ja kontrasta un trokšņa attiecība ir vienāda), salīdzinot ar hēlija-4 joniem.
 - 330–500 MeV protonu radiogrāfija pilna ķermeņa attēlveidošanai nodrošina optimālu attēla kvalitāti (kompromiss starp telpisko izšķirtspēju 0,5–0,8 lp/mm un kontrasta un trokšņa attiecību 9–15);
 - fokusgrupēšana, kas balstīta lokālā ūdens ekvivalentā ceļa garuma variācijā, spēj nodrošināt augstu, no attēlotā objekta dziļuma neatkarīgu ūdens ekvivalentā ceļa garuma precizitāti (vidējā novirze $\pm 1,5$ mm) rekonstruētajos radiogrāfiskajos attēlos un iespēju noteikt attēlo objekta dziļumu ar precizitāti ± 5 mm;
 - jaukti hēlija-deitronu kūļi (fluences attiecība 100 : 1) var tikt izmantoti pozīcijas monitorēšanai terapijas laikā, detektējot noskrējiena nobīdes ± 1 mm (ar laterālo objekta apjomu $> 20 \%$ no kūļa izmēra), limitējot papildus piegādāto dozu $< 0,1 \%$;
 - izmantojot divkārtšā Gausa funkciju relatīvā leņķa filtrēšanai un fluences attiecību 10 : 1, jaukti hēlija-deitronu kūļi nodrošina adekvātu divdimensionālā attēla kvalitāti – telpisko izšķirtspēju 0,4–0,6 lp/mm, kontrasta un trokšņa attiecību 20 un ūdens ekvivalentā ceļa garuma vērtību precizitāti $< 1,5$ mm.
6. Unikāli hēlija-4 jonu kūļiem tiek inducēti fluors-18 (^{18}F) un fluors-17 (^{17}F), kuru β^+ sabrukšanas rezultātā ģenerētie signāli var uzlabot Brega pīķa pozīcijas noteikšanu ar skābekli bagātos audos, izmantojot pozitronu emisijas tomogrāfiju. ^{18}F maksimums elektronu-pozitronu anihilācijas notikumu telpiskajā sadalījumā korelē ar Brega pīķi ar nobīdi $< 1,5$ mm pēc > 30 minūtēm pēc apstarošanas, bet ^{17}F – < 3 mm laikā zem 10 minūtēm pēc apstarošanas.
7. Izmantojot uz ^{18}O balstītu kontrastvielu (100 % koncentrācija), detektējamo tūlītējo gamma fotonu skaits enerģijas 0,5–3 MeV diapazonā palielinās par $> 20 \%$, salīdzinot ar ^{16}O referenci (atkarībā no audzēja ģeometrijas), un primāro daļiņu skaits, kas nepieciešams, lai

sasniegtu rekonstruētā noskrējiena nenoteiktību <1 mm, samazinās apmēram 2–4 reizes, izskatot idealizētas telpisko un laika raksturlielumu reģistrēšanas pieejas.

8. Monitorējot ^{18}O balstītai kontrastvielai raksturīgo spektrālo līniju – 0,87, 1,94 un 1,98 MeV – intensitāti, piegādāto integrālo audzēja dozu iespējams novērtēt ar jutību no $8 \cdot 10^6$ līdz $9 \cdot 10^7$ notikumi uz Greju (2 Gy piegāde un telpiski idealizēta signāla detektēšana).

Darba zinātniskā nozīme un novitāte

Promocijas darbā sasniegtie rezultāti sniedz būtisku ieguldījumu medicīnas fizikas un paātrinātāju tehnoloģiju medicīnisko lietojumu jomās, it īpaši jonu terapijā un hēlija jonu terapijas attīstībā.

1. Teorētiskā modeļa izstrāde *FLASH* efekta dozas sliekšņvērtības prognozēšanai dažādiem jonu tipiem, veikts klīniski nozīmīgu jonu tipu salīdzinājums.
2. Eksperimentāls pierādījums ļoti augstas dozas jaudas izraisīta ūdeņraža peroksīda radiācijas ķīmiskā iznākuma samazinājumam ar rentgenstaru un elektronu kūļiem, kas izzūd hidratēto elektronu uztvērēju klātbūtnē.
3. Eksperimentāls pierādījums kūļa laika struktūras ietekmei uz ūdeņraža peroksīda radiācijas ķīmiskā iznākuma dozas jaudas atkarību, liecinot par augstāku korelāciju ar impulsa un kūļa paketes dozas jaudu, salīdzinot ar vidējo dozas jaudu.
4. Zīmuļkūļa algoritma izstrāde, izmantojot jaunu dozas laterālā profila parametrizācijas pieeju.
5. Ar Montekarlo simulācijām novērtēta jauna daļiņu radiogrāfijas tehnika ar hēlija-3 joniem, veicot salīdzinājumu ar hēlija-4 jonu radiogrāfiju. Ar Montekarlo simulācijām novērtēta protonu radiogrāfijas attēla kvalitātes atkarība no enerģijas. Izstrādātas un ar Montekarlo simulācijām novērtētas jaunas fokusgrupēšanas pieejas jonu radiogrāfijas attēlveidošanā, uzlabojot rekonstruētā attēla kvalitāti un trīsdimensionālās lokalizācijas spējas precizitāti, salīdzinot ar pastāvošajām pieejām.
6. Ar Montekarlo simulācijām novērtēta jauna jaukta hēlija-deitronu kūļa pieeja pacienta pozīcijas monitorēšanai hēlija-4 jonu terapijas laikā, izmantojot noskrējiena nobīdes detektēšanu vai divdimensionālo attēlveidošanu.
7. Ar Montekarlo simulācijām novērtēti unikāli elektronu-pozitronu anihilācijas notikumu telpiskie sadalījumi pēc apstarošanas ar hēlija-4 jonu kūļiem.
8. Ar Montekarlo simulācijām novērtēta jauna pieeja tūlītējās gamma emisijas signāla pastiprināšanai noskrējiena verifikācijai hēlija-4 jonu terapijā, izmantojot ^{18}O balstītu kontrastvielu.

Darba praktiskā nozīmība

Promocijas darbā sasniegtajiem rezultātiem ir būtiska praktiskā nozīmība attīstībai hēlija jonu terapijā, jonu terapijā kopumā, *FLASH* terapijā un medicīnisko paātrinātāju dizainiem:

- izstrādātais *FLASH* efekta dozas sliekšņvērtības modelis sniedz informāciju daļiņu paātrinātāju projektēšanai – tehnisko parametru (dozas un dozas jaudas) izmaiņas dažādu jonu kūļiem (4. nodaļa);
- eksperimentālie rezultāti par ūdeņraža peroksīda radiācijas ķīmiskā iznākuma atkarību no dozas jaudas un kūļa laika struktūras sniedz informāciju kūļa piegādes projektēšanai (nepieciešamie dozas jaudas parametri), vienlaikus veicinot arī *FLASH* efekta radikāļu rekombinācijas hipotēzes attīstību (5. nodaļa);
- izstrādātais zīmulkūļa algoritms (6. nodaļa) ir efektīvs rīks nākotnes izpētei ļoti augstas dozas jaudas starojuma piegādes metožu kvantitatīvam salīdzinājumam un optimizācijai, balstoties veiktajā literatūras analīzē (7. nodaļa), abi aspekti ir būtiski daļiņu paātrinātāju un kūļa piegādes sistēmu projektēšanā;
- izpētītās augstas enerģijas protonu un hēlija-3 jonu radiogrāfijas tehnikas var ieviest kompaktu medicīnisko sinhrotronu dizainos, piemēram, *CERN NIMMS HeLICS*, rezultāti nodrošina galvenos nepieciešamos tehniskos parametrus pilna ķermeņa attēlveidošanas nodrošināšanai (9. nodaļa);
- izstrādātā fokusgrupēšanas pieeja, kas balstīta lokālā ūdens ekvivalentā ceļa garuma variācijā, potenciāli uzlabotu pacienta pozīcijas verifikāciju ar jonu radiogrāfiju pirms terapijas, sniedzot augstāko iespējamo telpisko izšķirtspēju un ūdens ekvivalentā ceļa garuma vērtību precizitāti, kā arī 3-dimensionālas lokalizācijas spēju ar uzlabotu precizitāti, salīdzinot ar pastāvošajām pieejām (9. nodaļa);
- izpētītā hēlija-deitronu jaukto kūļu metode ir praktisks risinājums pacienta pozīcijas monitorēšanai hēlija-4 jonu terapijas laikā – rezultāti nodrošina galvenos parametrus turpmākiem pētījumiem saistībā ar paātrinātāju tehnisko dizainu. Izstrādātā datu analīzes pieeja ir piemērojama arī oglekļa-hēlija jaukto kūļa izpētei (10. nodaļa);
- rezultāti par hēlija-4 jonu kūļa inducētajiem elektronu-pozitronu anihilācijas notikumu telpiskajiem sadalījumiem var palīdzēt izstrādāt un optimizēt pozitronu emisijas tomogrāfijās balstītās verifikācijas metodes hēlija jonu terapijā (11. nodaļa);
- piedāvātā tūlītējo gamma fotonu signāla pastiprināšanas metode, kā kontrastvielu izmantojot ^{18}O , var nodrošināt uzlabotus detektējamā signāla raksturlielumus, efektīvāku detektoru dizainu un sniegt iespēju spektroskopiski monitorēt Brega pīķa pozīciju un integrālās devas piegādi (12. nodaļa). Piedāvāto metodi var piemērot arī protonu un oglekļa jonu terapijā.

Kopumā promocijas darbā prezentētie rezultāti par *FLASH* efektu un piedāvātās noskrējiena verifikācijas metodes sniedz pienesumu klīniski efektīvākas staru terapijas attīstībā ar vieglo jonu kūļiem. Lielākā daļa pieeju, kas izstrādātas darbā, ir pielāgotas hēlija jonu terapijai, tāpēc to ieviešana specializētu daļiņu paātrinātāju sistēmu agrīnajās projektēšanas stadijās spētu paplašināt klīniskā lietojuma perspektīvas nākotnē. Promocijas darba rezultāti būtiski veicina arī iniciatīvas “*Advanced Particle Therapy Center for the Baltic States*” attīstību, kas balstīta *CERN NIMMS HeLICS* tehnoloģijā.

Promocijas darba tēma

Apakštēmas

Galvenie pētījuma virzieni

Promocijas darba nodaļas

FLASH efekta pielietojums vieglo jonu terapijā un jonu noskrējiena verifikācijas metožu izstrāde Metožu un pieeju izstrāde, lai uzlabotu vieglo jonu terapijas fizikālo precizitāti un bioloģisko efektivitāti - fokuss uz hēlija-4 jonu terapiju			
Uzlabot vieglo jonu terapijas bioloģisko iznākumu FLASH efekta pielietojums vieglo jonu kūļiem		Uzlabot vieglo jonu terapijas piegādes precizitāti, it īpaši augstas dozas UHDR piegādi FLASH terapijai Noskrējiena verifikācijas metožu izstrāde augstas dozas vieglo jonu terapijā	
FLASH dozas sliekšņvērtības modelis jonu kūļiem. Radiokīmiskā validācija	Dozas un dozas jaudas aprēķina modelis joniem. Piegādes novērtēšana	Pacienta pozīcijas verifikācija pirms terapijas un tas laika	Bēga pīķa verifikācija terapijas laikā un pec tās
8. nodaļa Jaunāko pētījumu analīze: Noskrējiena verifikācijas metodes: pieejas nenotekātnu mazināšanai un potenciāla pielietojumi hēlija jonu terapijā			
4. nodaļa FLASH efekta dozas sliekšņvērtības modelēšana jonu kūļiem	5. nodaļa Hidrāto elektronu iona radiokīmijā lodi augstas dozas jaudas apstarošanas apstākļos	6. nodaļa Dozas un dozas jaudas zīmīkilo algoritma izstrāde jonu kūļiem	7. nodaļa Lodi augstas dozas jaudas piegādes metožu salīdzinājums jonu kūļiem
9. nodaļa Pirma terapijas radiogrāfija un 3D objekta lokālizācija ar augstas enerģijas protoniem un hēlija-3 joniem		10. nodaļa Jaukti hēlija-4 jonu un deitronu kūļi terapijas piegādes monitoringam	11. nodaļa Hēlija jonu noskrējiena verifikācija ar pozitronu emisijas tomogrāfiju
		12. nodaļa Stābdiels-18 kā tūlītājo paaugstinā fotoni kontrastviela hēlija jonu noskrējiena verifikācijai	

1. attels. Promocijas darba struktūra, identificējot apakštēmas, galvenos pētījuma virzienus un attiecīgās darba nodaļas.

Darba rezultātu aprobācija

Kopumā autors ir astoņu pilna apjoma zinātnisko publikāciju un četrus publicēto konferenču tēžu līdzautors, kā arī ar 11 ziņojumiem ir piedalījies starptautiskās konferencēs un 11 ziņojumiem – starptautiskos zinātniskos semināros. Autors ir izstrādājis divus šķirklus Latvijas Nacionālajā enciklopēdijā par promocijas darba tematiku. Pilns minēto publikāciju un ziņojumu saraksts sniegts promocijas darba nodaļā “*Approbation of the Thesis results*”, galvenās publikācijas un konferenču ziņojumi sniegti tālāk tekstā.

Promocijas darba rezultātu aprobācija zinātniskajās publikācijās

1. **Paļskis, K.**, Korobeinikova, E., Bogorada-Saukuma, D., Camarda, A., Taylor, R., Benedetto, E., Mamis, E., Radziņa, M., Ērglis, A., Adliene, D., Dosanjh, M., Vretenar, M., Torims, T. “*Particle Therapy – Future for the Baltic States?*” - *Synthesis of the Expert Workshop Report*. Health and Technology, 2024, Vol. 14, No. 1, pp. 965–972 (indeksēta Web of Science/Scopus).
2. **Paļskis, K.**, Torims, T., Vretenar, M., Sapinski, M., Seco, J. P 342 – *FLASH-RT Dose Threshold Effect Estimation for Particle Beams by Modelling Solvate Electron Production Dependency on Particle LET 3D Distribution*. International Journal of Particle Therapy, 2023, Vol. 10, No. 2, pp. 388–389 (konferences tēze, indeksēta Web of Science/Scopus).
3. Zhang, T., Stengl, C., Derksen, L., **Paļskis, K.**, Koritsidis, K., Zink, K., Adeberg, S., Major, G., Weishaar, D., Theiß, U., Jin, J., Spadea, M., Theodoridou, E., Hesser, J., Baumann, K., Seco, J. Analysis of Hydrogen Peroxide Production in Pure Water: Ultrahigh Versus Conventional Dose-Rate Irradiation and Mechanistic Insights. Medical Physics, 2024, Vol. 51, No. 8, pp. 1–14 (indeksēta Web of Science/Scopus).
4. Vretenar, M., Angoletta, M., Bisoffi, G., Borburgh, J., Bottura, L., **Paļskis, K.**, Taylor, R., Tranquille, G., Benedetto, E., Sapinski, M. *A Compact Synchrotron for Advanced Cancer Therapy with Helium and Proton Beams*. Journal of Physics: Conference Series, 2023, Vol. 2420, Article number 012103 (indeksēta Web of Science/Scopus).
5. Vretenar, M., Tranquille, G., Borburgh, J., **Paļskis, K.**, Bottura, L., Angoletta, M., Taylor, R., Torims, T., Adliene, D., Benedetto, E., Sapinski, M., Gershkevitch, E., Korobeinikova, E., Radziņa, M., Kalniņa, M. *Conceptual Design of a Compact Synchrotron-Based Facility for Cancer Therapy and Biomedical Research with Helium and Proton Beams*. In: 14th International Particle Accelerator Conference (IPAC '23): Conference Proceedings, Italy, Venice, 7–12 May, 2023. Geneva: JACoW Publishing, 2023, pp. 5024–5027 (nav indeksēta Web of Science/Scopus).

Ziņojumi starptautiskajās zinātniskajās konferencēs

1. **Paļskis, K.**, Torims, T., Vretenar, M., Sapinski, M., Seco, J., *The best particle for ion-beam based FLASH: investigating the compromise between threshold dose and dose conformity*, 3rd FLASH Radiotherapy and Particle Therapy conference (FRPT), Toronto, Kanāda, 5.–7. decembris, 2023.
2. **Paļskis, K.**, Torims, T., Vretenar, M., Sapinski, M., Seco, J., *Assessing particle FLASH-RT effectiveness by modelling solvate electron production dependency on particle LET*, 2nd

FLASH Radiotherapy and Particle Therapy conference (FRPT), Barselona, Spānija, 3. novembris–2. decembris, 2022.

3. **Paļskis, K.**, Torims, T., Vretenar, M., Sapinski, M., Seco, J., *FLASH-RT dose threshold effect estimation for particle beams by modelling solvate electron production dependency on particle LET 3D distribution*, 61st Annual PTCOG Conference, Madride, Spānija, 10.–16. jūnijs, 2023.
4. **Paļskis, K.**, Torims, T., Vretenar, M., Sapinski, M., Seco, J., *Experimental studies of radiochemical changes at ultra-high dose rates (UHDR) in perspective of FLASH therapy*, 4th CERN Baltic Conference, Tallina, Igaunija, 15.–17. oktobris, 2024.
5. Baumgarte, I., **Paļskis, K.**, Vretenar, M., *Investigation of Helium-3 Usage in Radiography for Patient Position Verification in Particle Therapy*, 4th CERN Baltic Conference, Tallina, Igaunija, 15.–17. oktobris, 2024.
6. Viņķe, A., **Paļskis, K.**, Vretenar, M., *Simulation-Based Assessment of Proton Radiography Across Energy Levels: Investigations on optimum imaging energy*, 4th CERN Baltic Conference, Tallina, Igaunija, 15.–17. oktobris, 2024.
7. **Paļskis, K.**, Torims, T., Vretenar, M., Sapinski, M., Seco, J., *Analytical pencil beam dose and dose-rate engine development for FLASH therapy studies of heavy ion and very high energy electron beams*, 3rd CERN Baltic Conference, Rīga, Latvija, 9.–11. oktobris, 2023.
8. **Paļskis, K.**, Baumgarte, I., Viņķe, A., Torims, T., Vretenar, M., Seco, J., Sapinski, M., *Towards the last millimeters in helium ion therapy: developing dedicated range verification methods*, 5th CERN Baltic Conference, Kauņa, Lietuva, 14.–16. oktobris, 2025.
9. Baumgarte, I., **Paļskis, K.**, *Enabling the Third Dimension in Planar Radiographic Imaging - Feasibility of Focus Stacking with Helium Ion Radiography*, 5th CERN Baltic Conference, Kauņa, Lietuva, 14.–16. oktobris, 2025.

Latvijas Nacionālās enciklopēdijas šķirklī

1. **Kristaps Paļskis**, *Daļiņu terapija*, Latvijas Nacionālā enciklopēdija, publicēts 16.04.2025, pieejams: <https://enciklopedija.lv/skirklis/256687-da%C4%B Ci%C5%86u-terapija>.
2. **Kristaps Paļskis**, *Radiācijas terapijas fizika*, Latvijas Nacionālā enciklopēdija, publicēts 16.04.2025, pieejams: <https://enciklopedija.lv/skirklis/256202-radi%C4%81cijas-terapijas-fizika>.

Doktora studiju laikā un promocijas darba tematikas kontekstā autors ir vadījis divus bakalaura darbus, vienu kvalifikācijas inženierprojektu, vienu maģistra darbu un divus CERN vasaras studentu projektus (skat. promocijas darba nodaļu “*Approbation of the Thesis results*”).

1. DARBA FIZIKĀLAIS PAMATOJUMS

Jonizējošā starojuma terapeitiskais efekts staru terapijā (ST) balstās vairākos savstarpēji saistītos mehānismos fizikā, ķīmijā un bioloģijā. Turpmākajās apakšnodaļās sniegts īss pārskats par galvenajiem teorētiskajiem konceptiem atbilstoši promocijas darba mērķiem, savukārt detalizēts teorētiskais pamatojums sniegts promocijas darba 2. nodaļā.

1.1. Staru terapijas fizika – fokuss uz jonu mijiedarbību ar matēriju

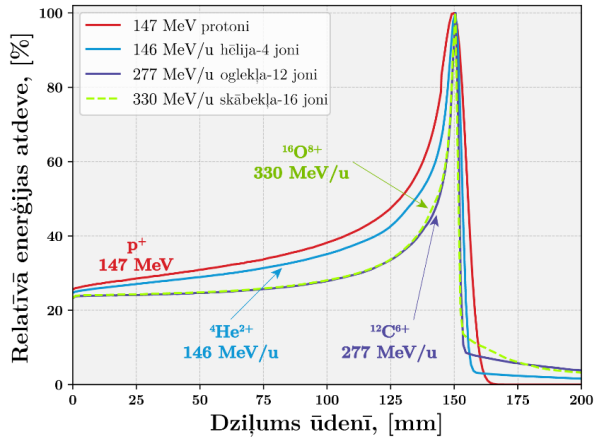
ST galvenais mērķis ir piegādāt pietiekami augstu jonizējošā starojuma dozu audzējam, vienlaikus saudzējot apkārtējos veselos audus un kritiskos orgānus. Viena no iespējām uzlabot ST klīnisko iznākumu ir palielināta fizikālās dozas konformalitāte, izmantojot specifiskas kūļa piegādes tehnoloģijas un/vai atšķirīgus jonizējošā starojuma veidus. Konvencionālā ST izmanto augstas enerģijas rentgenstarojuma fotonus, tomēr arī elektronu, protonu un smago jonu kūļi var tikt izmantoti ST ar noteiktām fizikālām priekšrocībām. ST terapeitisko efektu un iespējamās blakusparādības kvantitatīvi raksturo audzēja kontroles un veselo audu komplikāciju varbūtības. Šī darba eksperimentālajos mērījumos tika izmantoti arī fotonu un elektronu kūļi (detalizēti mijiedarbības mehānismi sniegti darba 2.2.1. un 2.2.2. apakšnodaļās), taču galvenā uzmanība veltīta protonu un smagāku jonu mijiedarbības procesiem, tos apkopojot zemāk.

Protoni un smagāki joni ir elektriski lādētas hadroniskas daļiņas – to primārā mijiedarbība notiek ar orbitālajiem elektroniem vai atomu kodoliem Kulona spēka ietekmē (enerģijas zudumi un izkliede), taču iespējama arī neelastīga mijiedarbība kodolreakciju veidā [16, 20–21]. PT un IBT izmantoto enerģiju diapazonā, daļiņu enerģijas zudumus dominē neelastīgas sadursmes ar orbitālajiem elektroniem (elektroniskā bremsēšanas jauda S_{el}), savukārt enerģijas zudumi bremsēšanās starojuma dēļ un enerģijas zudumi elastīgās sadursmēs ar visu kodolu ir nenozīmīgi [16, 20–21]. Elektronisko bremsēšanas jaudu apraksta Bētes-Bloha formula [16, 20–21]:

$$S_{el} = \rho 4\pi r_e^2 m_e c^2 z_p^2 \frac{N_A Z}{A} \frac{1}{\beta_p^2} \left(\frac{1}{2} \ln \frac{2m_e c^2 \beta^2 \gamma^2 W_{max}}{I^2} - \beta_p^2 - \frac{\delta}{2} - \frac{C}{Z} \right) + L, \quad (1.1)$$

kur ρ – fizikālais blīvums; Z/A – atomskaitļa un atommasas attiecība; I – vidējā jonizācijas enerģija; z_p , β_p un γ – daļiņas elektriskais lādiņš, ātrums un Lorencs faktors; parametrs W_{max} apraksta maksimāli iespējamo enerģijas pānesi vienā sadursmē starp daļiņu ar masu M_p un orbitālu elektronu, savukārt δ , C/Z un L apzīmē korekcijas faktorus.

Enerģijas zudumu procesa rezultātā protoniem un smagākiem joniem ir galīga maksimālā iespējamā vidē – noskrējiena. Elektroniskā bremsēšanas jauda ir apgriezti proporcionāla daļiņas ātruma kvadrātam β^2 , tāpēc enerģijas atdeve vidē sasniedz maksimumu tuvu noskrējiena beigām – Brega pīķa parādība, kas redzama 1.1. attēlā. Šo procesu stohastiskā daba izraisa enerģijas zuduma fluktuācijas un attiecīgi arī noskrējiena fluktuācijas [16, 20–21]. Noskrējiena fluktuācijas paplašina Brega pīķi, un šis efekts ir mazāk izteikts smagākiem joniem (1.1. att.).



1.1. attēls. Relatīvie dziļumdozas profili protoniem, hēlija-4, oglekļa-12 un skābekļa-16 joniem (15 cm noskrējiens ūdenī).

Klīniskā praksē pacienta heterogēnie audi tiek raksturoti ar relatīvo bremsēšanas jaudu (*RSP*) [16, 20–21] – attiecība starp elektronisko bremsēšanas jaudu konkrētā materiālā S_{elmat} un ūdenī S_{ewater} :

$$RSP = \frac{S_{elmat}}{S_{ewater}}. \quad (1.2)$$

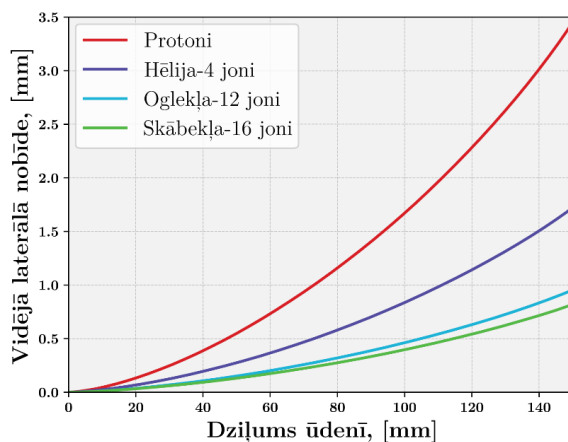
RSP nenoteiktība nepārsniedz $< 1 \%$ pie klīniskām enerģijām – nominālā vērtība pieņemta pie 100 MeV/u enerģijas [22].

Elastīgas sadursmes ar atomu kodoliem izraisa daļiņu novirzi no sākotnējās trajektorijas – daudzkrāso Kulona izkliedi (*MCS*), kuras leņķiskās novirzes iespējams aprakstīt ar Gausa sadalījumu ($\sim 99 \%$ daļiņu) [16, 20–21]. Šajā aproksimācijā daļiņu transportu vidē apraksta Fermī-Eigesa teorija [16, 20–21] ar varbūtību atrast daļiņu dziļumā u_{fin} ar laterālo novirzi y un leņķisko novirzi θ kā:

$$P(u_{fin}, y, \theta) = \frac{1}{2\pi\sqrt{B(u_{fin})}} \exp \left[\frac{1}{2} \frac{A_0(u_{fin})u_{fin}^2 - 2A_1(u_{fin})u_{fin}\theta + A_2(u_{fin})\theta^2}{B} \right], \quad (1.3)$$

kur A_0 , A_1 un A_2 (arī B) – izkliedes jaudas statistiskie momenti. Kā redzams 1.2. attēlā, *MCS* intensitāte samazinās, pieaugot jona masai, kas *IBT* nodrošina laterāli konformālāku dozas sadalījumu salīdzinot ar PT.

Galvenie dozimetriskie lielumi ST ir absorbētā doza (vidē atdotā enerģija uz masas vienību), absorbētās dozas jauda (*DR*; enerģijas atdeves ātrums) un procentuālā dziļumdoza (enerģijas atdeves profils pēc dziļuma koordinātas, normalizēts maksimumā) [16, 20–21]. Lineārā enerģijas pārnese (*LET*) raksturo jonizācijas blīvuma mikrostruktūru – vidējā enerģija, kas atdota vidē, mijiedarbojoties ar elektroniem, uz trajektorijas garuma vienību – un ir būtisks lielums radiobioloģiskās iedarbības raksturošanai [23] (sīkāk – darba 2.2.4. apakšnodaļā).



1.2. attēls. Daļiņas laterālā novirze MCS ietekmē atkarībā no dziļuma ūdenī protoniem, hēlija-4, oglekļa-12 un skābekļa-16 joniem.

1.2. Ūdens radiolīze, radiobioloģija un *FLASH* efekts

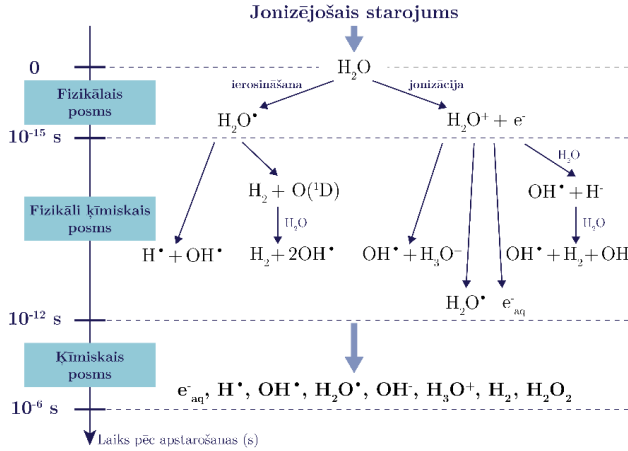
Primārās fizikālās mijiedarbības norisinās 10^{-18} līdz 10^{-15} sekunžu intervālā [24], un tām seko ķīmiskie un bioloģiskie procesi, detalizēts apraksts – darba 2.3. un 2.4. apakšnodaļā.

Jonizējošais starojums ķīmiski maina atomu un molekulu struktūru un pārrauj ķīmiskās saites funkcionāli nozīmīgās biomolekulās – par kritisko mērķi tiek uzskatīta dezoksiribonukleīnskābe (DNS) šūnas kodolā (darba 2.3. apakšnodaļa) [25]. Jonizējošā starojuma mijiedarbību iedala kā tiešo (augsta *LET*) – jonizācija un ierosināšana noris kritiskajās biomolekulās –un netiešo (zema *LET*) – jonizācija un ierosināšana noris bioloģiski mazsvarīgākās molekulās, veidojot brīvos radikāļus, kas difūzijas ceļā rada biomolekulu bojājumus [25]. Zemas *LET* starojumam (piemēram, rentgenstarojumam) netiešā mijiedarbība noris apmēram divās trešdaļās gadījumu, galvenokārt mijiedarbojoties ar ūdens molekulām [24–25]. Ūdens radiolīze (1.3. att.) ir sarežģītu ķīmisku reakciju virkne pēc jonizējošā starojuma iedarbības, kas veido brīvos radikāļus. Trīs galvenie radiolīzes produkti – hidratētie elektroni e_{aq}^- , hidroksilradikāļi $OH^\bullet$ un ūdeņraža radikāļi $H^\bullet$ – ir īslaicīgi un ar augstu spēju mijiedarboties ar biomolekulām. Lielākā daļa radiolīzes produktu ir reaktīvās skābekļa sugas (*ROS*), kas nodrošina netiešās mijiedarbības procesu, izraisot šūnu bojājumus [24–25].

Galvenais ST radiobioloģiskais mērķis ir šūnas kodols, jo DNS satur ģenētisko informāciju, kas nepieciešama šūnu dalīšanās procesā. DNS strukturālie bojājumi var izraisīt šūnas nāvi (ST mērķis audzēja šūnās), tomēr pastāv daudzi atjaunošanās mehānismi, tādēļ bojājumus iedala subletālos, letālos un potenciāli letālos [26]. Šūnu izdzīvošanu pēc apstarošanas kvantitatīvi iespējams aprakstīt ar dažādiem modeļiem, no kuriem visplašāk lietots lineārais kvadrātiskais modelis (*LQM*) [26]:

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2}, \quad (1.4)$$

kur S – izdzīvošanas varbūtība šūnām, kas saņēmušas jonizējošā starojuma dozu D , bet parametri α un β raksturo konkrētā šūnu veida unikālo atsauci uz jonizējošo starojumu. Standarta LQM ir piemērojams 5–10 Gy dozas diapazonā [27], taču pie augstākām dozām novērojamas novirzes no eksperimentāliem rezultātiem un nepieciešami modeļa paplašinājumi.



1.3. attēls. Galvenie etapi un mijiedarbības mehānismi ūdens radiolīzē.

Jonizējošā starojuma bioloģiskā efektivitāte ir atkarīga no jonizācijas blīvuma nanometriskā mērogā, radot atšķirības šūnu izdzīvošanas rādītājos starp zemas un augstas LET starojuma veidiem [26]. Relatīvā bioloģiskā efektivitāte (RBE) ir svarīgs jēdziens PT un IBT – kvantitatīvs lielums, lai ņemtu vērā bioloģiskās efektivitātes atšķirības [26]:

$$RBE(S) = \frac{D_{ref}}{D_{LET}}, \quad (1.5)$$

kur D_{ref} un D_{LET} – dozas, lai sasniegtu vienādu bioloģisko efektu S ar attiecīgi references jonizējošā starojuma veidu (kobalts-60) un starojumu ar atšķirīgu LET . RBE vērtība ir atkarīga no daudziem faktoriem – absorbētās dozas un frakcionēšanas, izskatītā bioloģiskā efekta, šūnu tipa, DR , tomēr primāri no LET [26].

Protonu un jonu kūļiem LET vērtība pieaug atkarībā no dziļuma koordinātas, tāpēc arī RBE ir telpiski mainīgs. PT klīniskajā praksē tiek lietota konstanta RBE vērtība 1,1 [28]. IBT gadījumā RBE aprēķina, izmantojot lokālo efektu modeli (LEM) vai modificēto mikrodozimetrisko kinētisko modeli (mMKM) [29] – šī darba ietvaros tiek lietots mMKM. Pēc mMKM RBE pie dozas $D_{ref}(S)$ un šūnu izdzīvošanas līmeņa S var aprēķināt kā [30]:

$$RBE = \frac{D_{ref}(S) \cdot 2\beta}{-(\alpha_0 + \beta z_{1D}^*) + \sqrt{(\alpha_0 + \beta z_{1D}^*)^2 - 4 \ln(S) \beta}}, \quad (1.6)$$

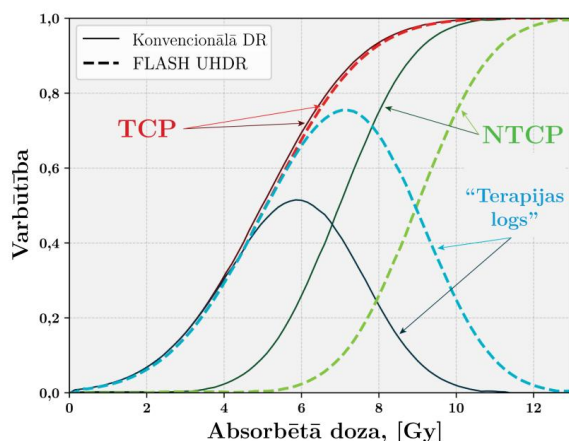
kur z_{1D}^* – viena notikuma specifiskā enerģija (vidējota pēc dozas, ar piesātinājuma korekciju).

Ļoti augstas dozas jaudas ($UHDR$) – diapazonā no desmitiem līdz tūkstošiem Gy/s – ietekme uz bioloģiskām sistēmām tika pirmo reizi pētīta 1959. gadā baktērijās [31], turpinot

pētījumus 1968. gadā [32], savukārt pirmie rezultāti par zīdītāju šūnām publicēti 1967. gadā [33]. *UHDR* apstarošanas gadījumā tika novērota palielināta radiorezistence, salīdzinot ar tipiski izmantoto $DR = 10 \text{ Gy/min}$ [31–33].

Interese par *UHDR* bioloģiskajiem efektiem atjaunojās pēc *Favaudon et. al.* 2014. gada pētījuma [18]. Izmantojot audzēja modeli pelēs, tika novērota būtiski paaugstināta veselo audu saudzēšana, saglabājot terapeitisko efektu audzējā (1.4. att.) pēc *UHDR* apstarošanas. Šo diferenciālo bioloģisko efektu nodēvēja par *FLASH* efektu, un tā klīniskais lietojums varētu samazināt terapijas blakusparādības, ļaut dozas paaugstināšanu audzējā, saīsināt ārstēšanas kursu (hipofrakcionācija) un mazināt kustību radītās nenoteiktības.

Kā novērots pētījumos, *FLASH* efektam pastāv divas dozimetriskās sliekšņvērtības [19]: vidējā $DR > 40 \text{ Gy/s}$ un absorbētā doza $> 8\text{--}10 \text{ Gy}$. Papildus vidējai DR , *FLASH* efektu var ietekmēt arī impulsa DR , doza vienā impulsā un kopējais apstarošanas ilgums. Papildu informācija par *FLASH* efektu sniegta 2.1. apakšnodaļā.



1.4. attēls. Audzēja kontroles varbūtības, veselo audu komplikāciju varbūtības un ārstnieciskā “loga” salīdzinājums starp konvencionālo dozas jaudu un *UHDR*.

1.3. Noskrējiena verifikācijas metožu fizikālais pamats jonu terapijā

Brega pīķa dēļ (augsti dozas gradienti) *PT* un *IBT* ir jutīgākas pret nenoteiktībām, salīdzinot ar tradicionālo *ST*. Neliela Brega pīķa nobīde – anatomisku izmaiņu, fizioloģisko kustību, iekārtas izejas enerģijas noviržu, terapijas plānošanas procesa vai citu faktoru dēļ – var radīt lielas dozas kļūdas [16–17]. Papildus tradicionālajām nenoteiktību mazināšanas pieejām var tikt lietotas noskrējiena verifikācijas metodes, specifiski pielāgotas *PT* un *IBT*:

- Brega pīķa pozīcijas noteikšana un/vai piegādātā dozas sadalījuma rekonstrukcija, detektējot sekundāro daļiņu parametrus (telpiskos, laika un spektrālos);
- *PT* un *IBT* pielāgota anatomiskā attēlveidošana, kas sniedz informāciju noskrējiena novērtēšanai un/vai monitorēšanai.

Galvenie fizikālie koncepti sniegti šeit, papildu informācija – promocijas darba 2.2. apakšnodaļā.

Lai gan elektromagnētiskā mijiedarbība ir dominējošā PT un IBT kontekstā, kodolreakcijas starp daļiņām un atomu kodoliem nav retums, veidojot gan stabilus, gan radioaktīvus sekundāros kodolus. Kodoli ar zemu neitronu skaitu sabrūk β^+ procesā, emitējot pozitronu e^+ (un elektrona neitrīno $\bar{\nu}_e$). Emitētie pozitroni audos ir ar noteiktu noskrējienu, pēc tā anihilējot un pretējos virzienos emitējot divus 511 keV fotonus [16–17]. Šo fotonu reģistrācija ar pozitronu emisijas tomogrāfijas (PET) iekārtu ļauj rekonstruēt anihilācijas notikuma atrašanās vietu. PET detektē e^+e^- anihilācijas notikumus, nevis inducēto β^+ aktivitāti, tāpēc pozitronu noskrējienš ietekmē rekonstruētā attēla kvalitāti. Salīdzinot inducētās aktivitātes signālu, kas iegūts ar PET, attiecībā pret referenci, iespējams noteikt Brega pīķa nobīdes un verificēt piegādāto dozas sadalījumu. Inducēto β^+ kodolu pussabrukšanas laiki ir no dažām milisekundēm līdz minūtēm – iespējamās dažādas verifikācijas pieejas [16–17].

Sekundārie kodolfragmenti var tikt ģenerēti arī ierosinātā stāvoklī ar augstāku enerģiju, kas dažu femtosekunžu līdz pikosekunžu laikā relaksējas, izstarojot tūlītējos gamma (PG) fotonus [16–17]. PG fotonu telpiskās, laika un spektrālās īpašības korelē ar dozas sadalījumu, ļaujot novērtēt Brega pīķa nobīdi vai verificēt piegādāto dozu. Šī pieeja nodrošina tūlītējas monitorēšanas iespēju, detektējot signālu nanosekunžu laikā pēc apstarošanas. Galvenais izaicinājums metodes klīniskai pārnesi ir detektora sistēmas izstrāde – PG fotonu enerģijas ir 2–15 MeV diapazonā, turklāt ar ierobežotu emisiju skaitu [16–17].

Attēlveidošana, kas pielāgota PT un IBT, var samazināt nenoteiktības pacienta anatomisko izmaiņu un pozicionēšanas dēļ. Rentgenstarojuma attēlveidošana PT/IBT vajadzībām nav optimāla atšķirīgo mijiedarbības mehānismu dēļ, tāpēc daļiņu radiogrāfija (i-Rad) tiek pētīta kā alternatīva, lai iegūtu šīm terapijas tehnikām nepieciešamo kvantitatīvo informāciju [34]. Protoni vai smagāki joni tiek paātrināti līdz augstākām enerģijām, kas pārsniedz terapijai nepieciešamās, lai tie caurietu objektam, nodrošinot attēla reģistrāciju. Pie konkrētas sākotnējās enerģijas daļiņas enerģija pēc izešanas no objekta ir proporcionāla šķērsotā materiāla biezumam un blīvumam – ūdens ekvivalentajam ceļa garumam (WEPL) [34]. WEPL definē kā ūdens slāņa biezumu, kas izraisa tādu pašu enerģijas zudumu kā attiecīgais materiāls – RSP līnijintegrālis. i-Rad attēlos ir kvantitatīva informācija atbilstoši PT/IBT vajadzībām, konkrētas datu reģistrācijas pieejas sniegtas promocijas darba 2.2. apakšnodaļā.

1.4. Daļiņu paātrinātāji medicīniskiem lietojumiem

Promocijas darba 2.6. apakšnodaļā detalizēti izklāstīti galvenie dažādu daļiņu paātrinātāju, kas izmantoti šajā darbā, darbības principi – rentgenstaru spuldzes, lineārie paātrinātāji, ciklotroni un sinhrotroni. Šeit sniegti galvenie koncepti tikai par sinhrotroniem.

Tādu cirkulāro paātrinātāju kā sinhrotronu galvenais darbības princips balstās Lorenca spēkā – daļiņai ar ātrumu $\vec{v}$ tas aprakstāms kā [35–36]:

$$\overrightarrow{F_{Lorentz}} = q(\vec{E} + \vec{v} \times \vec{B}), \quad (1.7)$$

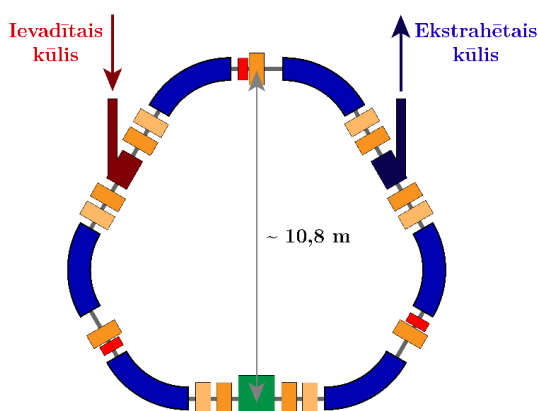
kur $\vec{E}$ – elektriskā lauka intensitāte; $\vec{B}$ – magnētiskā lauka indukcija. Galvenās daļiņu paātrinātāja funkcijas sinhrotronā ir piešķirtas atsevišķiem elementiem – radiofrekvenču dobumiem paātrināšanai, dipola magnētiem daļiņu trajektorijas novirzīšanai un kvadrupola magnētiem kūļa fokusēšanai horizontālā un vertikālā plaknē [35–36]. Elementi ir izkārtoti slēgtā periodiskā struktūrā – režģī – ar cirkulāru trajektoriju. Lai nodrošinātu paātrinājumu, daļiņas enerģija jāsinhronizē ar radiofrekvenču dobumu frekvenci un magnētiskā lauka indukciju dipola magnētos [35–36].

Viens no galvenajiem sinhrotrona raksturlielumiem ir kūļa magnētiskā stingrība $B\rho$ (dipola liekuma rādiusa un magnētiskā lauka indukcijas reizinājums) [35–36], kas norāda maksimālo sasniedzamo mehānisko impulsu p daļiņai ar elektrisko lādiņu q :

$$p = qB\rho. \quad (1.8)$$

Sinhrotroni nespēj paātrināt daļiņas no miera stāvokļa, tādēļ nepieciešama kūļa ievadīšana jeb injekcija ar priekšpaātrinātāju – lineārais paātrinātājs medicīniskās iekārtās [35]. Daļiņu trajektorijas ir slēgtas, tāpēc kūļa izvadīšanai jeb ekstrakcijai no sinhrotrona nepieciešama perturbācija. Pastāv ātrās un lēnās kūļa izvadīšanas pieejas, tomēr medicīniskās iekārtās tipiski izmanto lēno izvadīšanu, lai nodrošinātu kūļa kvalitāti atbilstoši prasībām [35].

Promocijas darba 8.2.3. apakšnodaļā sniegta sīkāka informācija par hēlija-4 *IBT* attīstību. Šīs inovatīvās terapijas tehniskajam nodrošinājumam *CERN NIMMS* izstrādā medicīnisko sinhrotrona HeLICS (1.5. att.) [15]. HeLICS dizains ir optimizēts, lai nodrošinātu klīniski nepieciešamās hēlija-4 jonu enerģijas, nodrošinot arī i-Rad nepieciešamās enerģijas protoniem. HeLICS dizaina tehniskie parametri izmantoti kā atsauce promocijas darbā – galvenie raksturlielumi apkopoti 1.1. tabulā [15]. Iespējama HeLICS tehnoloģijas ieviešana ārstniecības un zinātniskās pētniecības centrā tiek izskatīta arī Baltijas valstīs – *APTCB* iniciatīva [37].



1.5. attēls. NIMMS HeLICS sinhrotrona shematiskais attēlojums.

1.1. tabula

Galvenie HeLICS sinhrotrona tehniskie raksturlielumi [15]

Parametrs	Vērtība
Daļiņu veidi	Dizaina: ${}^4\text{He}$ ${}^1\text{H}$ paātrināšana iespējama
Apkārtmērs	35 m
Maksimālā kūļa magnētiskā stingrība	4,52 T·m
Maksimālā kūļa izejas enerģija	${}^4\text{He}$: 220 MeV/u ${}^1\text{H}$: ~ 700 MeV (teorētiski)
Kūļa intensitāte (daļiņas vienā ciklā)	${}^4\text{He}$: $8,2 \cdot 10^{10}$ joni ${}^1\text{H}$: $2,6 \cdot 10^{11}$ protoni

2. LITERATŪRAS ANALĪZE

Literatūras analīze tika veikta atbilstoši promocijas darba mērķim un uzdevumiem, izmantojot *Google Scholar* un *PubMed* datubāzes kā primāros avotus, savukārt *Scopus* un *Science Direct* tika izmantoti kā sekundārie avoti pēc nepieciešamības. Galvenais uzsvars likts uz pēdējos 10 gados (no 2015. līdz 2025. gadam) publicētajiem literatūras avotiem, agrākas publikācijas tika iekļautas atbilstoši analīzes kontekstam. Sekojošajās apakšnodaļās sniegti galvenie literatūras analīzes aspekti un secinājumi, savukārt detalizēts literatūras apskats sniegts promocijas darba 3. un 7. nodaļā, attiecīgi izmantojot 112 un 377 avotus.

2.1. *FLASH* efekta lietojuma perspektīvas

FLASH efekta atklāšana 2014. gadā [18] ir būtiski paplašinājusi saistītos pētījumus pēdējos gados – bioloģiskus *in-vitro* un *in-vivo* pētījumus, biofizikālo modelēšanu, *UHDR* piegādes tehnoloģijas, piemērotas dozimetrijas izstrādi u. c. [19]. 2019. gadā tika ziņots par pirmo klīnisko pacienta ārstēšanu ar *UHDR* starojuma kūli, izmantojot 5,6 MeV elektronus [38]. Pirmajā klīniskajā pētījumā *FAST-01* (2020. gada novembris–2021. gada oktobris) tika izmantoti augstas enerģijas *UHDR* protonu kūļi kaulu metastāžu ārstēšanai ekstremitātēs [39]. *FAST-02* tika iesākts 2023. gada februārī ar paredzētām beigām 2025. gadā – krūškurvja kaulu metastāžu ārstēšana [40]. Klīniskie pētījumi par *FLASH* efekta lietojumu ādas audzēju ārstēšanai (*IMPulse* un *Lance*) norit Lozannas Universitātes slimnīcā, izmantojot tradicionālās ST elektronu kūļus [41].

2.1.1. *FLASH* efekta mehānismi

Pirmie *in-vivo* eksperimenti pagājušā gadsimta 70.–80. gados [31–33] rosināja pētījumus par *UHDR* radiobioloģiskajiem mehānismiem. Diferenciālā *FLASH* efekta izskaidrojumam ir piedāvātas vairākas hipotēzes – īslaicīga skābekļa izsīkšana, radikāļu rekombinācija un citas pieejas.

Molekulārais skābeklis ir būtisks netiešās mijiedarbības bioloģiskajos efektos – tas ietekmē *ROS* veidošanos un traucē DNS bojājumu atjaunošanos [42]. Īslaicīgas skābekļa izsīkšanas hipotēze paredz strauju skābekļa patēriņu radiācijas ķīmijas rezultātā, īsā laikā piegādājot augstu dozu. Veselos audos tas izraisītu īslaicīgu hipoksiju (radiorezistenci), jo skābekļa difūzija no asinsvadiem ir lēnāka [19, 43]. *FLASH* efekta diferenciālais aspekts tiek skaidrots ar atšķirīgām skābekļa koncentrācijām veselās un audzēja šūnās [19, 43], taču šīs hipotēzes pamatotība tiek aktīvi diskutēta [19, 43]. Lai gan skābeklim ir būtiska loma, eksperimentālie un modelēšanas pētījumi norāda, ka skābekļa patēriņš pie 10–20 Gy dozām, kā novērots *in-vitro* un *in-vivo* pētījumos, ir nepietiekams *FLASH* efekta izskaidrojums [44–45].

Radikāļu rekombinācijas hipotēze fokusējas uz netiešo mijiedarbību – ūdens radiolīzi, kā arī *ROS* un brīvo radikāļu veidošanos. Salīdzinot ar tradicionālo DR, *UHDR* lokalizētos tilpumos izraisa augstas *ROS* un brīvo radikāļu koncentrācijas īsā laikā [19, 43]. Šādā gadījumā savstarpējā radikāļu rekombinācija konkurē ar reakcijām, kas rada DNS bojājumus – potenciāli samazinot *ROS* un brīvo radikāļu koncentrāciju, iespējams, arī šūnu bojājumus. Modelēšanas

pētījums [46] norādīja peroksilradikāļa ($\text{ROO}\bullet$) koncentrāciju kā lielumu *FLASH* efekta prognozēšanai. Diferenciālais efekts starp audzēju un veseliem audiem tiek saistīts ar atšķirīgiem skābekļa līmeņiem tajos vai metabolisma izmaiņām [19, 43]. Neskatoties uz teorētiskajiem rezultātiem [46], ir nepieciešama nozīmīga attīstība *in-vivo* pētījumos.

2.1.2. Radiācijas ķīmijas loma. Īdeņraža peroksīda lietojums eksperimentālajā validācijā

Lai arī radikāļu rekombinācijas hipotēze ir perspektīvs *FLASH* efekta mehānisma izskaidrojums, eksperimentāla validācija tiešā veidā ir apgrūtināta brīvo radikāļu ātrās mijiedarbības dēļ [19, 43]. Īdeņraža peroksīds kā “ilgdzīvojošs” ūdens radiolīzes produkts tiek aktīvi izskatīts šīs hipotēzes pētniecībā. Vairāki pētījumi norāda uz ūdeņraža peroksīda samazinātu veidošanos, palielinoties *DR*, pie pO_2 līmeņiem 4 vai $\sim 21\%$ [47–52]. *UHDR* apstākļos ir novērots arī samazināts skābekļa patēriņš [49, 52]. Šie rezultāti liecina par radiācijas ķīmijas atkarību no *DR*, ko, iespējams, nosaka radikāļu rekombinācija ūdens radiolīzes procesā.

Gandrīz visi Montekarlo simulācijās balstīti pētījumi [53–56] ir pretēji eksperimentālajiem novērojumiem, norādot ūdeņraža peroksīda radiācijas ķīmiskā iznākuma pieaugumu, liecinot par citu reakciju lomu, nevis savstarpējo rekombināciju. Šī nesakritība apliecina nepieciešamību pilnveidot Montekarlo modeļus un eksperimentālo mērījumu metodoloģiju.

Ūdenī veiktu eksperimentu rezultātus nevar tiešā veidā ekstrapolēt uz *in-vivo* sistēmām ķīmiskās vides un mijiedarbības mehānismu atšķirību dēļ. Lai novērtētu radikāļu rekombinācijas bioloģisko nozīmību, nepieciešami turpmāki *in-vivo* pētījumi.

2.1.3. *FLASH* efekta dozimetriskās sliekšņvērtības

2.1. tabulā (pēc [57]) apkopoti kūļa laika struktūras parametri diviem visbiežāk izmantotajiem starojuma veidiem [19] *FLASH* efekta izpētē – elektroniem un protoniem.

2.1. tabula

Galvenie laika struktūras raksturlielumi* elektronu un protonu kūļiem, kas tiek izmantoti *UHDR* piegādei *FLASH* efekta pētniecībā

Kūļa parametrs	Tradicionālā dozas jauda		<i>UHDR</i>	
	elektroni	protoni	elektroni	protoni
Vidējā dozas jauda	0,01 Gy/s	0,1–0,9 Gy/s	$\geq 30\text{--}40$ Gy/s	90–100 Gy/s
Impulsa dozas jauda	1000 Gy/s	–	$\geq 10^6$ Gy/s	–
Doza vienā impulsā	0,001 Gy	9–20 Gy	≥ 1 Gy	10–20 Gy
Impulsa ilgums	$\sim 1\ \mu\text{s}$	–	$\sim 1,8\ \mu\text{s}$	–
Impulsu skaits	~ 1000	1	≤ 20	1
Kopējais apstarošanas ilgums	~ 360 s	100 s	100–200 ms	$\sim 1\text{--}100$ ms

* Absolūtās vērtības dažādos pētījumos var atšķirties, tomēr sniegtais diapazons tiek saglabāts.

Rezultāti, kas salīdzina vidējās *DR* un momentānās impulsa *DR* ietekmi uz *UHDR* radiācijas ķīmiju un bioloģisko *FLASH* efektu, līdz šim ir pretrunīgi [58–61], taču vidējā *DR* tiek uzsvērtā kā galvenais faktors ar sliekšņvērtību ~ 40 Gy/s. *FLASH* efektam ir arī absorbētās dozas sliekšņvērtība. Pētījumos tipiski noteiktas sliekšņvērtības ap 8–10 Gy [19], taču veselo audu saudzēšanas pakāpe palielinās, pieaugot dozai, un sasniedz piesātinājumu ap 40–50 Gy [62]. Balstoties tajā, lai klīniski izmantotu *FLASH* efektu, tiek sagaidīts, ka nepieciešama augstas dozas piegāde un hipofrakcionācija. *FLASH* efekta saglabāšana fracionētā terapijā un starojuma piegādē ar vairākiem kūļiem (ar relatīvi gariem pārtraukumiem) joprojām ir diskutabla, un nepieciešami turpmāki pētījumi [63].

2.1.4. *FLASH* terapijas perspektīvas ar jonu kūļiem

Lielākā daļa *FLASH* efekta pētījumu veikta ar elektroniem un protoniem infrastruktūras pieejamības dēļ [19]. Ar joniem, kas smagāki par protoniem (augsta *LET*), infrastruktūra ir ierobežota, tāpēc līdz šim publicēti tikai 10 *in-vitro* un *in-vivo* pētījumi:

- **trīs ar hēlija joniem** – divi *in-vitro* [64–65] un viens *in-vivo* [66];
- **seši ar oglekļa joniem** – četri *in-vitro* [67–70] un divi *in-vivo* [71–72];
- **viens ar skābekļa joniem** – pētījums [73]: gan *in-vitro*, gan *in-vivo* eksperimenti.

LET tiešā veidā ietekmē hipotētiskos *FLASH* efekta mehānismus, un modelēšanas pētījumi liecina par potenciāli samazinātu veselo audu saudzēšanas pakāpi smagākiem joniem, taču pašreizējie *in-vitro* un *in-vivo* pierādījumi to nepierāda viennozīmīgi. Nepieciešamie dozimetriskie parametri ekvivalentam *FLASH* efektam ar smagākiem joniem var atšķirties no tiem, kas nepieciešami protoniem vai elektroniem. *FLASH* efekta klīniskais lietojums ar jonu kūļiem ir izvērtējams tikai pēc sistematiskiem *in-vivo* pētījumiem par *LET* ietekmi.

2.2. Noskrējiena verifikācijas metodes kā pieeja nenoteiktību mazināšanai

Augstā dozas gradienta dēļ, salīdzinot ar tradicionālo *ST*, *PT* un *IBT* ir ļoti jutīgas pret noskrējiena nenoteiktībām, ko var izraisīt gan ar pacientu saistītie faktori (pozicionēšana, fizioloģiskas kustības un anatomiskās izmaiņas procedūras laikā vai starp frakcijām), gan ar piegādi un fizikālo mijiedarbību saistītie faktori (daļiņu paātrinātāja izejas kūļa svārstības, piegādes sistēmu precizitāte, fizikālā mijiedarbība, terapijas plānošanas process) [16–17]. Nodrošinot ārstēšanas plāna noturību pret nenoteiktībām, tiek samazināta dozas konformalitāte – klīniskais kompromiss, kas ierobežo *PT* un *IBT* potenciālu. Šos ierobežojumus iespējams risināt ar noskrējiena verifikācijas metodēm, kas ļautu precīzi novērtēt daļiņu noskrējienus pirms un ārstēšanas laikā, kā arī piegādātās dozas verifikāciju *in-vivo* [16–17]. Šīs metodes nodrošinātu arī reāllaika pacienta anatomijas izmaiņu un/vai piegādātās dozas noviržu identificēšanu, novēršot nepareizu piegādi, īpaši būtiski hipofrakcionācijai un *FLASH ST* [16–17].

2.2.1. Anatomiskā attēlveidošana pacienta pozīcijas verifikācijai un monitorēšanai

i-Rad, konkrēti protonu radiogrāfija (p-Rad) tiek pētīta jau kopš pagājušā gadsimta 60. gadu beigām [34, 74]. Augstas enerģijas protoniem caurejot pacientu, izejošās kinētiskās enerģijas reģistrācija ļauj novērtēt *WEPL*. Papildus daļiņas trajektorijas izsekošana, reģistrējot

pozīciju un relatīvos kustības leņķus pacienta ieejas un izejas plaknēs, nodrošina divdimensionālus pacienta anatomijas attēlus (vienas daļiņas izsekošanas metode) [34, 74]. Vispievilcīgākā i-Rad īpašība ir tieša *WEPL/RSP* attēlošana.

Lai sniegtu attēla uzlabojumus, salīdzinot ar rentgenstarojuma attēlveidošanu, p-Rad sistēmai jānodrošina telpiskā izšķirtspēja ≤ 1 mm un *WEPL* vērtības nenoteiktība ≤ 1 mm [34, 74]. p-Rad attēlveidošanai nepieciešamas enerģijas no 200 MeV līdz > 330 MeV diapazonā atkarībā no anatomijas – kompromiss starp telpisko izšķirtspēju un *WEPL* precizitāti. Jāuzsver, ka augstas enerģijas p-Rad ir nepietiekami pētīta [34, 74].

Vienas daļiņas izsekošanas i-Rad, salīdzinot ar integrējošo i-Rad, sniedz zemāku attēlveidošanas dozu un augstāku attēla kvalitāti, tomēr nepieciešama augstāka detektora sarežģītība [34, 74]. Rekonstrukcijai parasti izmanto visticamākā ceļa (*MLP*) algoritmu, lai ņemtu vērā daļiņu trajektorijas *MCS* rezultātā un uzlabotu attēla telpisko izšķirtspēju [34, 74].

Joniem, kas smagāki par protoniem, piemīt zemāka *MCS*, uzlabojot telpisko izšķirtspēju i-Rad attēlos, tomēr tiem ir lielāka attēlveidošanas doza un raksturīgs augstāks kodolreakciju īpatsvars [75]. Hēlija jonu radiogrāfija (He-Rad) ir ļoti pievilcīga i-Rad tehnika – divreiz augstāka telpiskā izšķirtspēja, salīdzinot ar p-Rad, saglabājot augstu *WEPL* vērtības precizitāti ar nedaudz augstāku attēlveidošanas dozu (tomēr zemāka nekā rentgenstarojumam) [75–76]. Paaugstināta kodolu fragmentācija He-Rad rada troksni un artefaktus rekonstruētajos attēlos [76–77], ko iespējams mazināt ar tādām pieejām kā $\Delta E - E$ filtrēšana [77].

i-Rad galvenokārt tiek izskatīta pozīcijas verifikācijai pirms ārstēšanas, tomēr pozīcijas monitorēšanai terapijas laikā var apsvērt divas pieejas – ātra daļiņu enerģijas maiņa [78] un jaukta kūļa izmantošana [79–81]. Otrā iespēja tiek izskatīta lietojumam oglekļa *IBT* – jaukti oglekļa-hēlija jonu kūļi ar vienādu lādiņu un masas attiecību var tikt vienlaikus paātrināti līdz vienāda enerģijai uz nuklonu – hēlija joniem pie tās pašas enerģijas būs aptuveni trīs reizes lielāks noskrējienis, tādējādi caurejot pacientu un sniedzot attēla reģistrācijas iespējamību. Fluences attiecības 1:10 izmantošana jauktiem oglekļa-hēlija kūļiem ir pierādīta eksperimentāli [79–81], saglabājot izšķiramu signālu ar $\sim 1\%$ papildu dozu terapeitiski pievadītajai. Galvenie izaicinājumi saistīti ar tehnisko realizāciju sinhrotronā – jaukta daļiņu kūļa ievadīšana, paātrināšana un izvadīšana.

2.2.2. Brega pīķa pozīcijas noteikšana ar pozitronu emisijas tomogrāfiju un tūlītējo gamma fotonu detektēšanu

PET balstīta noskrējiena verifikācijas pētniecība aizsākusies jau PT un *IBT* agrīnajā fāzē – pirmoreiz pagājušā gadsimta 60. gados. Galvenie β^+ sabrūkošie kodoli, kas tiek inducēti mīkstajos audos, ir ^{15}O ($T_{1/2} \approx 2$ min), ^{11}C ($T_{1/2} \approx 20$ min) un ^{13}N ($T_{1/2} \approx 10$ min), savukārt ^{12}N ir nozīmīgs ātrai attēlveidošanai ($T_{1/2} \approx 11$ ms) [16–17, 82].

Viegliem joniem ($Z < 5$) iespējamas tikai mērķa kodola fragmentācijas reakcijas, un tā rezultātā β^+ aktivitāte tiek inducēta visā trajektorijas garumā ar kritumu dažus milimetrus pirms Brega pīķa [16–17, 82]. Smagākiem joniem ($Z \geq 5$) iespējama arī primārās daļiņas kodolfragmentācija, veidojot izteiktu β^+ aktivitātes maksimumu pirms Brega pīķa [16–17, 82].

PET balstītai noskrējiena verifikācijai ir trīs datu iegūšanas režīmi [16–17, 82]: pēc terapijas (konvencionāls PET ārpus terapijas telpas, skenēšana 10–20 minūtes pēc apstarošanas); terapijas telpā (konvencionāls PET terapijas telpā, skenēšana tūlīt pēc apstarošanas vai 1–2 minūšu laikā); kūļa piegādes laikā (tehnoloģiski visprasīgākais ar specifisku detektora dizainu). Pieejas atšķiras pēc klīniskās darba plūsmas, detektora un daļiņu paātrinātāja tehniskajām prasībām, reģistrējamo notikumu skaita, kā arī sasniedzamās precizitātes un fizioloģisko procesu ietekmes uz signālu. Sasniedzamā noskrējiena precizitāte, izmantojot PET balstītu verifikāciju, ir ap 1–5 mm [16–17, 82]. Jāuzsver, ka PET attēlveidošana pēc būtības ir aizkavēta attiecībā pret starojuma piegādi.

PG fotonu detektēšana noskrējiena verifikācijai pirmoreiz tika izskatīta 2003. gadā, eksperimentāli pierādīta 2006. gadā [16–17, 83–85]. Šī metode var nodrošināt reāllaika monitorēšanu, tomēr nepieciešama efektīva detektora sistēma, kas pielāgota 2–10 MeV fotonu enerģijām. Tiek izskatītas vairākas PG fotonu reģistrācijas pieejas, balstoties atšķirīgos fizikālos parametros [16–17, 83–85]:

- **telpiskais sadalījums** – mehāniska kolimācija ar vienas vai vairāku spraugu kolimatoriem, vai elektroniska kolimācija, izmantojot Komptona efekta attēlveidošanas sistēmu;
- **laika informācija** – PG fotonu lidojuma laika (*ToF*) reģistrācija;
- **enerģijas spektrs** – PG fotonu enerģijas reģistrācija absolūtai noskrējiena verifikācijai un/vai audu ķīmiskā sastāva novērtēšanai.

Verifikācijā, izmantojot zīmulkūļa skenēšanas piegādi, iespējams sasniegt noskrējiena precizitāti < 3 mm klīniskā pacienta anatomijā, tomēr galvenais izaicinājums ir ierobežotais notikumu skaits [16–17, 83–85]. Lai risinātu šo ierobežojumu, tiek izskatītas dažādas pieejas, tostarp arī “kontrastvielu” izmantošana, lai pastiprinātu PG fotonu signālu vai nodrošinātu unikālas spektrālās īpašības ātrai kritisku piegādes neprecizitāšu noteikšanai.

Gan uz PET, gan uz PG fotonu detektēšanu balstītām noskrējiena verifikācijas metodēm pastāv ierobežojumi un tehnoloģiski izaicinājumi lietojumam ar smagāku jonu kūļiem. Tā kā, Lai nodrošinātu vienādu dozas līmeni, tiek izmantots mazāks primāro daļiņu skaits, tāpēc detektējamais signāls ir samazināts. Hēlija *IBT* kā perspektīva, inovatīva pieeja detalizētāk izskatīta promocijas darba 8.2.3. apakšnodaļā. Hēlija *IBT* gadījumā pētījumu par pielāgotām noskrējiena verifikācijas metodēm ir ievērojami mazāk nekā PT vai oglekļa *IBT*, kas motivē promocijas darbā veiktos pētījumus.

3. METODOLOĢIJA

Šajā nodaļā īsi apkopota metodoloģija, kas izmantota promocijas darba pētījumu izstrādes gaitā. Papildus detalizēta informācija sniegta attiecīgajās promocijas darba nodaļās.

3.1. Montekarlo simulāciju pārskats

Montekarlo (MC) simulācijām jonizējošā starojuma transportam vidē un fizikālo lielumu reģistrēšanai (3.2., 3.4.–3.6. apakšnodaļa) tika izmantota *Geant4* (v. 11.0.1.) vide [86]. *Geant4* vidē fizikālo procesu matemātiskais apraksts ir apvienots fizikas modeļos. Modeļi, kas vislabāk piemēroti lietojumam PT un IBT, tika izvēlēti, balstoties *G4-Med* grupas ziņojumā [87], un tie ir apkopoti 3.1. tabulā. Katrā simulācija tika izmantotas no 10^6 līdz 10^8 primārās daļiņas (nenoteiktība $< 1\%$), soļa limits – 1 mm, noskrējiena limits – 0,5 mm, atsevišķu pētījumu specifiskie pielāgojumi norādīti attiecīgajās darba nodaļās.

3.1. tabula

Geant4 fizikas modeļi, kas izmantoti promocijas darba MC simulācijās

Izmantotie fizikas modeļi	
Elektromagnētiskā fizika	<i>G4EmStandardPhysics_option4</i> , <i>G4EmExtraPhysics</i>
Hadroniskā fizika	<i>G4HadronPhysicsQGSP_BIC_HP</i> , <i>G4HadronElasticPhysicsHP</i> , <i>G4IonBinaryCascadePhysics</i> , <i>G4StoppingPhysics</i>
Papildus	<i>G4DecayPhysics</i> , <i>G4RadioactiveDecayPhysics</i> , <i>G4NeutronTrackingCut</i>

3.2. FLASH efekta dozas sliekšņvērtības modelēšana un jonu veidu salīdzinošā analīze

Būtiskākie dozimetriskie parametri tika reģistrēti $\varnothing 40$ cm $\times$ 45 cm izmēra ūdens cilindrā 12 dažādiem jonu veidiem – ^1H , ^2H , ^3He , ^4He , ^6Li , ^7Li , ^9Be , ^{10}B , ^{12}C , ^{14}N , ^{16}O un ^{20}Ne . Sākotnējo kinētisko enerģiju kopa tika izvēlēta atbilstoši noskrējiena vērtībām ūdenī no 25 mm līdz 350 mm ar 1 mm soli. Reģistrētie dozimetriskie parametri ietvēra atdoto enerģiju (dozu), dozas svērto *LET*, viena notikuma dozas svērto specifisko enerģiju un no *LET* vērtības atvasināto hidratēto elektronu radiācijas ķīmisko iznākumu (*G* vērtību).

Promocijas darbā tika izstrādāta radiācijas ķīmijā balstīta hipotēze, kurā hidratēto elektronu koncentrācija tiek izmantota kā aizstājošs parametrs *FLASH* efekta dozas sliekšņvērtībai. Pie *UHDR*, augstas hidratēto elektronu un hidroksilradikāļu momentānās koncentrācijas maina konkurējošu ķīmisko reakciju kinētiku. Tas potenciāli rezultējas ar hidroksilradikāļu un ūdeņraža peroksīda (divas ķīmiskas molekulas ar būtisku DNS bojājumu ierosināšanas spēju) koncentrācijas piesātināšanās vai samazinājuma *UHDR* apstākļos. Detalizēta attiecīgo ķīmisko reakciju analīze sniegta promocijas darba 4. un 5. nodaļā.

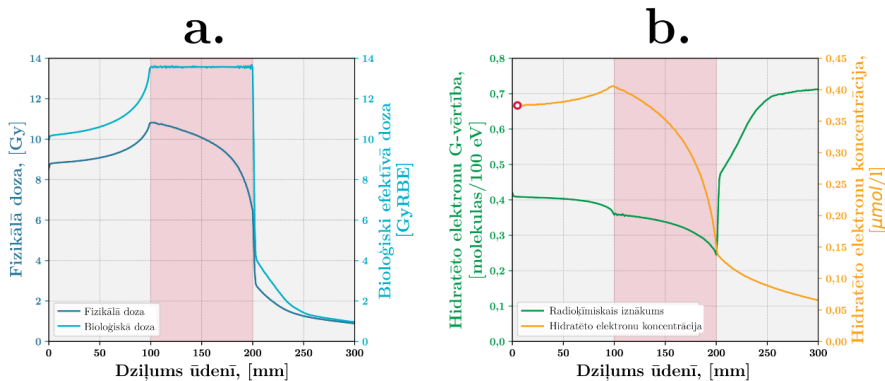
Kritiskais hidratēto elektronu koncentrācijas līmenis tika pieņemts kā aizstājošs parametrs šūnu DNS bojājumu piesātinājumam un aprēķināts kā:

$$[e^-_{aq}] = C \times G_{e^-_{aq}} \cdot D_{phys} \left[\frac{mol}{l} \right], \quad (3.1)$$

kur C – mērvienību pārvēršanas konstante – $1,04 \cdot 10^{-7}$; $G_{e^-_{aq}}$ – G vērtība hidratētajiem elektroniem (kā molekulas uz 100 eV); D_{phys} – fizikālās dozas līmenis. Matemātiska koncentrācijas robežvērtība tika aprēķināta, balstoties eksperimentālu *in-vitro* pētījumu rezultātos, un tika izmantota tikai skaitļošanas nolūkā – $0,375 \mu\text{mol/l}$, bet būtiski atkarīga no dažādiem bioloģiskiem faktoriem.

Lai matemātiski ieviestu izstrādāto modeli un novērtētu *FLASH* efekta dozas sliekšņvērtību, vienmērīgam bioloģiski efektīvās dozas sadalījumam tika optimizēti paplašinātie Brega pīķi (*SOBP*) vienkāršotām audzēja ģeometrijām (dažādi izmēri un dziļumi). RBE modelēšanai tika izmantots *mMKM* ar autora aprēķinātiem ieejas parametriem, tos validējot atbilstoši literatūras datiem [30]. *FLASH* efekta dozas sliekšņvērtība tika ieviesta, ierobežojot hidratēto elektronu koncentrāciju noteiktā optimizācijas punktā (pie virsmas, vidusdaļā un pie *SOBP*) līdz sliekšņvērtībai. Optimizācija shematiski atainota 3.1. attēlā.

Kvantitatīvam novērtējumam no optimizētajiem *SOBP* sadalījumiem tika iegūtas fizikālās dozas vērtības *FLASH* optimizācijas punktā un vidējā bioloģiski efektīvā doza simulētajā audzēja reģionā, kā arī dozas sadalījuma konformalitātes novērtējumam – pīķa un ieejas dozas attiecība, konformalitātes indekss un gradienta indekss vairākiem izodozas līmeņiem.



3.1. attēls. Shematisks attēlojums bioloģiski efektīvās dozas vadītām *SOBP* optimizācijas procesam, ieviešot *FLASH* efekta dozas sliekšņvērtību.

3.3. Ūdeņraža peroksīda eksperimentālie mērījumi

Lai validētu 3.2. apakšnodaļā aprakstīto teorētisko modeli, tika novērtēta ūdeņraža peroksīda G vērtības atkarība no *DR* un hidratēto elektronu loma radiācijas ķīmijā. Hidratēto elektronu loma tika novērtēta, salīdzinot rezultātus starp tīru ūdeni un hidratēto elektronu uztvērēju ūdens šķīdumiem – slāpekļa oksīds kā atsauce (5. nodaļa) atbilstoši [88–89], nātrija nitrāts – metode, ko izstrādāja autors. Atkarībā no koncentrācijas nātrija nitrāts var uztvert ne vien hidratētos elektronus, bet arī ūdens katjonus un pretermalizācijas elektronus [90].

Tika sagatavoti ar skābekli piesātināti ($pO_2 \sim 21\%$) paraugi tīram ūdenim un hidratēto elektronu uztvērēju šķīdumiem, izmantojot dejonizētu *MilliQ* ūdeni. ACS tīrības klases nātrija nitrāts (*Sigma-Aldrich*, Vācija) tika izmantots, lai sagatavotu dažādas koncentrācijas – no 0,1 μM līdz 1 M. Paraugi tika sagatavoti plastmasas 200 μL *Eppendorf* mēģenēs.

Katra parauga absorbētā doza tika noteikta, izmantojot *Gafchromic EBT-XD* radiohromiskās filmas. Iegūtās optiskās blīvuma vērtības (skeneris *Epson 10000XL*, izmantots sarkanais krāsu kanāls) tika kalibrētas kā doza, izmantojot autora izstrādātu kodu *ImageJ* vidē.

Pēc apstarošanas (< 5 minūtes) ūdeņraža koncentrācija tika noteikta ar *Amplex UltraRed* marķieri. Sākotnēji tika veikti metodes validācijas mērījumi, pierādot, ka starp marķieri un nātrija nitrātu mijiedarbība nenotiek. Gaismas jutības dēļ visi apstarotie paraugi tika turēti necaurspīdīgā konteinerā. 50 μL parauga tika sajaukti ar 50 μL *Amplex UltraRed* šķīdumu un inkubēti 30 minūtes pirms fluorescences intensitātes mērījumiem. Pēc inkubācijas fluorescences intensitāte tika reģistrēta ar mikroplašu lasītājiem *BMG Labtech Clariostar* un *Tecan Infinite 200 Pro* – attiecīgi rentgenstarojuma un elektronu kūļa mērījumiem – ar katrai sesijai individuālu kalibrācijas līkni (ūdeņraža peroksīda šķīdumi 1 μM , 3 μM , 5 μM un 7 μM). No paraugu fluorescences mērījumiem tika atņemtas neapstarotu paraugu (fona) signāla vērtības.

G vērtības tika aprēķināts kā galvenais analizējamais parametrs:

$$G_{H_2O_2} = \frac{C_{H_2O_2}}{D_{avg}}, \quad (3.2)$$

kur $C_{H_2O_2}$ – vidējā ūdeņraža peroksīda koncentrācija paraugā; D_{avg} – vidējā parauga absorbētā doza. Ūdeņraža peroksīda koncentrācija tika noteikta kā trīs mērījumu vidējā vērtība katram paraugam, savukārt katram izskatīto mainīgo parametru pārim tika izmantoti trīs paraugi. Katram mērījumos iegūtajam parametram tika noteikta vērtības nenoteiktība, netiešo nenoteiktību nosakot arī G vērtībai. Balstoties pētījumā [52], tika veikta lineārā regresija starp ūdeņraža peroksīda G vērtību un DR logaritmu, novērtējot regresijas determinācijas koeficientu un tās statistisko nozīmību ar t testu (nozīmības līmenis 95 %).

Tika veiktas divas mērījumu kampaņas ar zemas LET jonizējoša starojuma veidiem:

- **rentgenstarojuma kūlis** – 200 kV, 17,9 mA bez filtrācijas, nepārtraukts kūlis no rentgenspuldzes; mērījumi $DKFZ$ – DR mainīts, mainot attālumu starp avotu un paraugu;
 - **elektronu kūlis** – 18 MeV, lineārā paātrinātāja ģenerēts impulsvēda kūlis; mērījumi *DESY FLASHlab@PITZ* – kūļa laika struktūra mainīta vidējam, impulsa un kūļa paketes DR .
- Galvenie izmantotie tehniskie raksturlielumi apkopoti 3.2. un 3.3. tabulā.

3.2. tabula

Izmantotās rentgenstarojuma kūļa vidējās dozas jaudas vērtības un eksperimentālie parametri

Vidējā dozas jauda, Gy/s	Avota attālums līdz paraugam, mm	Apstarošanas laiks, s
0,1	498	110
2	123	5
5	79	3
10	59	2

Izmantotā lineārā paātrinātāja ģenerēta elektronu kūļa raksturlielumi un dozas jaudas vērtības

Raksturlielums	1. iestatījums	2. iestatījums	3. iestatījums	4. iestatījums
Tehniskie kūļa raksturlielumi				
Kūļa paketes garums	~ 15 ps	~ 10 ps	~ 10 ps	~ 6 ps
Kūļa pakešu atstatums	0,22 μs			
Kūļa paketes impulsā	42	42	210	42
Impulsu atstatums	100 ms			
Izmantotais impulsu skaits	2	10	2	100
Dozas jaudas vērtības*, Gy/s				
Vidējā dozas jauda	~ 100	~ 100	~ 11	~ 1
Impulsa dozas jauda	~ 5,5 · 10 ⁵	~ 1,1 · 10 ⁵	~ 1,1 · 10 ⁵	~ 1,1 · 10 ⁴
Kūļa paketes dozas jauda	~ 7,9 · 10 ⁹	~ 2,4 · 10 ⁹	~ 2,4 · 10 ⁹	~ 4,0 · 10 ⁸

* DR vērtības, pieņemot piegādāto dozu 10 Gy, atsevišķi pārrēķinātas katram eksperimenta paraugam.

3.4. Zīmulkūļa algoritma izstrāde

Lai salīdzinātu UHDR piegādes metodes jonu kūļiem un ieviestu 3.2. apakšnodaļā prezentēto modeli, tika izstrādāts daudzpusīgs algoritms dozas citu nepieciešamo dozimetrisko parametru un DR aprēķinam. Algoritma daudzpusībai un skaitļošanas efektivitātei tika izstrādāts zīmulkūļa (PB) tipa algoritms ar dozas sadalījumu parametrizāciju kā:

$$D(x, x', y, y', z) = IDD(z) \cdot DP(r, x', y', z), \quad (3.3)$$

kur $IDD(z)$ – laterāli integrēta dziļumdoza (IDD) dziļumā z ; $DP(r, x', y', z)$ – laterālā dozas profila relatīvā vērtībā kūlim, kas centrēts koordinātās (x', y') .

MC bāzes dati protoniem, hēlija-3, hēlija-4, litija-6, litija-7 un oglekļa-12 joniem tika simulēti enerģijām, kas atbilst noskrējiena vērtībām ūdenī no 20 mm līdz 360 mm ar 20 mm soli, reģistrējot dozu, dozas svērto LET , $mMKM$ parametrus un hidratēto elektronu G vērtības.

IDD dati tika telpiski renormalizēti pret vidējo noskrējiena vērtību R_{mean} un izmantoti interpolācijai [91]. Tika izvērtētas piecas dažādas laterālā dozas profila parametrizācijas funkcijas: divu Gausa sadalījumu summa; divu Gausa un viena loģistisko sadalījumu summa; viena Gausa un divu loģistisko sadalījumu summa; trīs Gausa sadalījumu summa; Gausa sadalījuma un Voigta profila summa. Pirmais locekļis – Gausa sadalījums – tika analītiski aprakstīts saskaņā ar MCS. Pārējie locekļi atbilst dozas “halo” no sekundārajām daļiņām – sarežģīta atkarība gan no sākotnējās daļiņas kinētiskās enerģijas, gan dziļuma materiālā, tāpēc atbilstošie parametri tika iegūti ar aproksimācijas optimizāciju.

Lai modelētu LET (un citu saistīto parametru) atkarību no laterālās pozīcijas, laterālā dozas profila modelis tika izmantots kā pamats [92], piešķirot konstantu LET katrā dziļumā atbilstoši funkcijas locekļiem. LET dziļumā z un radiālajā pozīcijā r aprēķināms kā:

$$LET_d(z, r) = \frac{w_1(z)f_1(z, r) \cdot LET_1(z) + w_2(z)f_2(z, r) \cdot LET_2(z) + w_3(z)f_3(z, r) \cdot LET_3(z)}{w_1(z)f_1(z, r) + w_2(z)f_2(z, r) + w_3(z)f_3(z, r)}, \quad (3.4)$$

kur f_1 , f_2 un f_3 – laterālā dozas profila funkcijas locekļi; w_1 , w_2 un w_3 – katra locekļa matemātiskais svārs; LET_1 , LET_2 un LET_3 – LET vērtības, kas piešķirtas katram loceklim, atkarībā no dziļuma z . $LET_1(z)$, $LET_2(z)$ un $LET_3(z)$ ir iegūti, aproksimējot MC references datus ar 3.4. izteiksmes rezultātu.

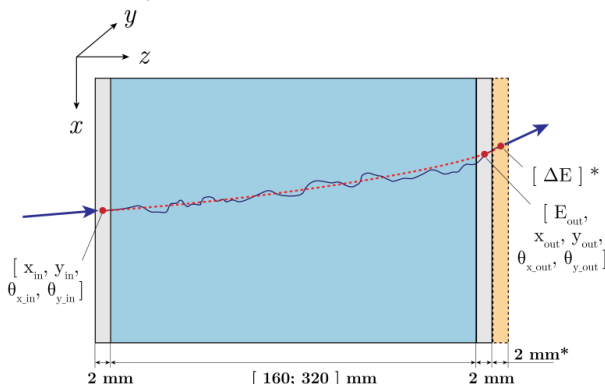
Dažādo parametrizācijas pieeju precizitāte tika novērtēta attiecībā pret MC rezultātiem.

3.5. Daļiņu radiogrāfijas simulācijas – augstas enerģijas protoni, hēlija joni un jaukti hēlija-deitronu kūļi

Nemot vērā *CERN NIMMS HeLICS* dizaina ierobežojumus [15], pacienta pozīcijas verifikācijai tika apsvērtas trīs dažādas radiogrāfijas pieejas:

- **augstas enerģijas protonu radiogrāfija**, novērtējot attēla kvalitātes atkarību no protonu enerģijas 250 MeV, 330 MeV, 400 MeV, 500 MeV, 600 MeV un 700 MeV;
- **hēlija-3 radiogrāfija**, salīdzinot hēlija-3 jonus (He3-Rad) pie 261 MeV/u un 364 MeV/u (attiecīgi 16 cm un 32 cm objektiem) un hēlija-4 jonus (He4-Rad) pie 220 MeV/u un 305 MeV/u.

Tika simulēts 10 cm x 10 cm apstarošanas lauks ar reālistisku kūļa enerģijas izkliedi un diverģenci, apstarojot 16 cm un 32 cm biezu ūdens testa objektus. Pie objekta ieejas un izejas virsmām tika modelēti 2 mm biezi gaisa “ideālie detektori”, reģistrējot visu hadronisko daļiņu pozīciju un kustības virziena leņķus pret Z asi, reģistrējot arī kinētisko enerģiju caurizgājušām daļiņām. He-Rad pētījumos, balstoties [77], 2 mm biezs polistirola slānis tika izmantots kā $\Delta E - E$ filtrs, reģistrējot kinētisko enerģiju un atdoto enerģiju uz soļa garumu, lai nodrošinātu sekundāro daļiņu filtrāciju. Simulācijās izmantotā ģeometrija redzama 3.2. attēlā. Tika izmantotas divas fantomu konfigurācijas – augsta kontrasta (2 cm x 2 cm x 2 cm alumīnija kubs) un zema kontrasta (atšķirīga materiāla cilindri ar mainīgu garumu, lai iegūtu $\pm 0,5\%$, $\pm 1,0\%$ un $\pm 2,5\%$ kontrasta līmeņus attiecībā pret ūdeni, seši dažādi diametri 0,5 mm, 2 mm, 4 mm, 7 mm, 10 mm un 15 mm).



3.2. attēls. Augstas enerģijas protonu un hēlija-3 jonu radiogrāfijas simulācijās izmantotā ģeometrija.

Attēla rekonstrukcijai nepieciešams nošķirt datus, kas atbilst tikai primārām daļiņām, kas mijiedarbojas elektromagnētiski. Lai to nodrošinātu, tika piemēroti vairāki datu filtrēšanas soļi: 3σ daļiņu enerģijas filtrēšana; neviennozīmīgo notikumu atmešana; 3σ relatīvā izkliedes leņķa filtrēšana, sekojot [93–94], taču He-Rad gadījumā – arī 3σ filtrs $\Delta E - E$ [77]. Attēls tika rekonstruēts, izmantojot *MLP* formālismu pēc *Schulte et. al.* publikācijas [94]. Pēc izejošās daļiņas kinētiskās enerģijas tika novērtēts *WEPL*, balstoties sakarībās, kas aprēķinātas pēc Bētes-Bloha formulas. Tika izmantota “interesējošās plaknes” tipa datu grupēšana ar rekonstrukcijas dziļumu objekta vidū, attiecīgi 8 cm un 16 cm dziļumā. *WEPL* dati tika grupēti ar 0,2 mm izšķirtspēju.

Kvantitatīvi tika izvērtēti rekonstruētā attēla kvalitātes rādītāji: telpiskā izšķirtspēja, izmantojot modulācijas pārnese funkciju (*MTF*); kontrasta un trokšņa attiecība (*CNR*); attēlveidošanas doza; zema kontrasta izšķirtspēja; rekonstruēto *WEPL* vērtību precizitāte.

Lai uzlabotu rekonstruēto radiogrāfisko attēlu kvalitāti sarežģītās anatomijās un nodrošinātu iespēju trīsdimensionāli lokalizēt attēlos rekonstruētās struktūras, tika izstrādātas un kvantitatīvi salīdzinātas vairākas fokusgrupēšanas (*FS*) pieejas īstenošanas metodes, balstoties [95–96] izstrādātajās idejās. *FS* radiogrāfiskajai attēlveidošanai tika izvērtēta visām iepriekš minētajam protonu, hēlija-3 un hēlija-4 jonu enerģijām, izmantojot to pašu kūļa, testa objektu un idealizēta detektora konfigurāciju, kā aprakstīts iepriekš. Tika izvērtētas divas fantomu konfigurācijas:

- augsts kontrasts – ar trim 2 cm × 2 cm × 2 cm alumīnija kubiem, izvietotiem laterāli un centrētiem 20 mm, 80 mm un 140 mm dziļumā 16 cm biežam testa objektam, savukārt 32 cm bieža testa objekta gadījumā – 20 mm, 160 mm un 300 mm;
 - zems kontrasts – analogs fantoms, kas izmantots vienas plaknes radiogrāfijas pētījumos.
- Izmantojot jau aprakstīto datu filtrēšanas pieeju un *MLP* formālismu, tika rekonstruēta radiogrāfisku attēlu grupa, mainot rekonstrukcijas plaknes dziļumu ar 1 mm soli.

Detalizēts fizikālais pamatojums un matemātiskais formālisms sniegts promocijas darba 9. nodaļā un attiecīgajā pielikumā, *WEPL* vērtība un novērtētais objekta dziļums katrā pikselī aprēķināts no radiogrāfisku attēlu grupas ar dažādiem rekonstrukcijas plaknes dziļumiem, izmantojot divas dažādas *FS* pieejas:

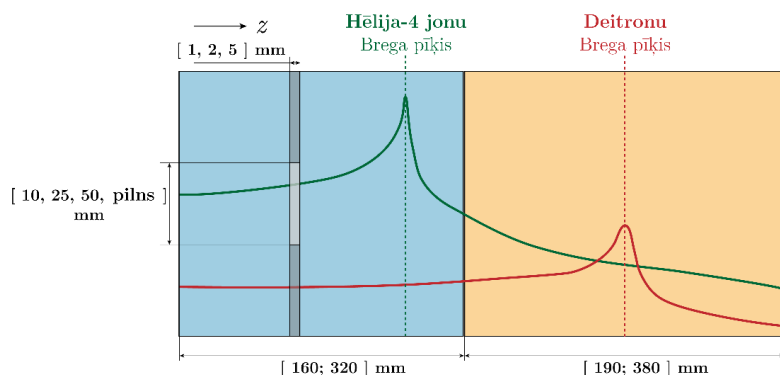
- **malu noteikšanā bāzēta pieeja** – konkrēta objekta maksimālā telpiskā izšķirtspēja tiek sasniegta, kad rekonstrukcijas plakne sakrīt ar objekta dziļumu, tāpēc kā *FS* metrika tika izmantota attēla signāla maksimālā amplitūda pēc konvolūcijas ar trokšņa samazināšanas un malu noteikšanas konvolūcijas kodoliem [95–96]. Trokšņa samazināšanai tika izvērtēti un salīdzināti gan Gausa konvolūcijas kodoli (ar σ vērtību 1 pikselis, 1,5 pikseli, 2 pikseli, 2,5 pikseli un 5 pikseli), gan mediānas filtri (2 pikseli, 3 pikseli, 4 pikseli, 5 pikseli un 7 pikseli), savukārt malu noteikšanai tika izvērtēti Laplasa, Sobela, Šāra un Previta konvolūcijas kodoli;
- **lokālā *WEPL* variācijā bāzēta pieeja** – minimāla *WEPL* vērtības standartnovirze pēc vērtību grupēšanas vienā pikselī pie konkrētā objekta robežas tiek sasniegta, kad rekonstrukcijas plakne sakrīt ar objekta dziļumu, tāpēc kā *FS* metrika tika izmantota minimālā *WEPL* vērtības standartnovirze katrā pikselī. Pirms *FS* trokšņa samazināšanai tika salīdzināti tie paši Gausa konvolūcijas kodoli (ar σ vērtību 1 pikselis, 1,5 pikseli, 2 pikseli,

2,5 pikseļi un 5 pikseļi) un mediānas filtri (2 pikseļi, 3 pikseļi, 4 pikseļi, 5 pikseļi un 7 pikseļi).

Balstoties *FS* metrikā katrai pieejai, katram attēlu grupas pikselim tika aprēķināts objekta novērtētais dziļums, gala rekonstruētajā attēlā katram pikselim piešķirot attiecīgās rekonstrukcijas plaknes *WEPL* vērtību. Lai gan [95–96] sniegtajos pētījumos tika ierosināta trokšņa samazināšana datus pa dziļuma asi ar *Savitzky-Golay* filtru, šajā pētījumā tas netika piemērots.

Ar *FS* rekonstruētajos radiogrāfiskajos attēlos *WEPL* vērtību precizitāte tika novērtēta, salīdzinot ar teorētiski aprēķinātajiem references attēliem. No katrā pikselī aprēķinātā objekta dziļuma telpiskajiem sadalījumiem tika izvērtēta 3D lokalizācijas precizitāte, salīdzinot rezultātus ar fantoma objektu faktiskajām pozīcijām. Tika analizēta *WEPL* vērtību precizitāte un 3D lokalizācijas precizitātes atkarība no izmantotā daļiņu veida, enerģijas un *FS* pieejai izmantotajiem parametriem.

Lietojot p-Rad un He3-Rad tehnikas pirms procedūras pozīcijas verifikācijai, jauktā kūļa pieejas iespējamība tika izvērtēta pacienta monitorēšanai hēlija *IBT* procedūras laikā – jaukts hēlija-deitronu (He-D) kūlis. Netika pieņemta konkrēta kūļa ievadīšanas vai izvadišanas pieeja, pieņemot vienādu sadalījumu abiem kūļiem fāžu telpā – simulētā kūļa parametri atbilstoši p-Rad un He-Rad pētījumiem. Enerģiju pāri tika izvēlēti pie vienādas magnētiskās stingrības un ir apkopoti 3.4. tabulā. Vispirms tika izvērtēta noskrējiena reģistrēšana, izmantojot pieeju kā [80]. Izmantojot ūdens testa objektus (kā p-Rad un He-Rad pētījumā), noskrējiena detektors tika simulēts kā vienmērīgs polistirola bloks, kura izmēri ir 16 cm × 16 cm × 19 cm vai 32 cm × 32 cm × 38 cm (3.3. att.).



3.3. attēls. Jaukta hēlija-deitronu kūļa radiogrāfijas princips un attiecīgā ģeometrija, kas tika izmantota MC simulācijās noskrējiena reģistrēšanas pieejai.

Tika izskatītas He-D fluences attiecības 1 : 500, 1 : 100, 1 : 75, 1 : 50, 1 : 25 un 1 : 10 (attiecība definēta kā deitronu skaits attēlveidošanai pret hēlija-4 jonu skaitu terapeitiskajā kūlī). Atdotās enerģijas profils polistirola detektorā tika analizēts, lai novērtētu deitronu signāla nošķiršanas spēju, bet ūdens objektā – analizēta papildu dozas ietekme uz terapeitisko dozas sadalījumu un RBE. Noskrējiena reģistrēšanas jutība tika novērtēta pēc atdotās enerģijas profila

izmaiņām polistirola detektorā pie mākslīgi ieviestām nobīdēm (materiāla plāksnes): ± 1 mm, ± 2 mm un ± 5 mm.

Divdimensionālās attēlveidošanas ar jauktu He-D kūli (He-D-Rad) izvērtēšanai tika izmantota konfigurācija kā He-Rad pētījumā. Analīzei tika izmantotas summētas datu kopas gan no deitronu attēlveidošanas kūļa, gan sekundārajiem fragmentiem no hēlija-4 terapeitiskā kūļa. Tika izstrādāta jauna, jauktiem daļiņu kūļiem specifiska datu filtrēšanas metodika (skatīt 4. nodaļu). Attēla rekonstrukcija tika veikta analogi p-Rad un He-Rad pētījumiem. Tika izmantota tikai augsta kontrasta fantoma konfigurācija, kvantitatīvi izvērtējot telpisko izšķirtspēju, CNR, attēlveidošanas dozu un WEPL vērtību precizitāti. Tika novērtētas fluences attiecības 1 : 100, 1 : 50 un 1 : 10.

3.4. tabula

Simulētie hēlija-4 jonu un deitronu enerģiju pāri un atbilstošie noskrējieni ūdenī

Objekta biezums, cm	Hēlija jonu noskrējienis, cm	Hēlija jonu enerģija, MeV/u	Magnētiskā stingrība $B\rho$, T·m	Deitronu enerģija, MeV/u	Deitronu noskrējienis, cm
16	9	108,3	3,08	107,6	17,7
	15	144,8	3,60	144,0	29,5
32	17	155,6	3,74	154,7	33,5
	30	216,3	4,48	215,2	59,2

3.6. Brega pīķa pozīcijas noteikšanas simulācijas hēlija-4 jonu terapijā – ģenerētais e^+e^- signāls un tūlītējo gamma fotonu detektēšana ar ^{18}O kā kontrastvielu

PET balstīta noskrējiena verifikācija

Hēlija-4 jonu kūļi (115,2 MeV/u, 171,4 MeV/u un 217,0 MeV/u – noskrējieni ūdenī attiecīgi 10 cm, 20 cm un 30 cm) tika simulēti kā PB, apstarojot $\varnothing 30$ cm $\times$ 40 cm izmēra cilindru. Katram izskatītajam β^+ sabrūkošam izotopam tika reģistrētas trajektorijas beigu pozīcijas dziļuma virzienā (laterāli integrējot), aprēķinot kodolu ģenerēšanas iznākumu P_{β^+} – ģenerētie kodoli pret primāro daļiņu skaitu. Korelācijas novērtēšanai tika reģistrēti arī absorbētās dozas IDD profili.

Lai mazinātu statistisko nenoteiktību salīdzinājumā ar tiešu e^+e^- anihilācijas notikumu punktu reģistrēšanu, tika izstrādāta analītiska pieeja, ņemot vērā pozitronu noskrējiena radītos efektus. Balstoties katram izotopam unikālajā pozitronu enerģijas spektrā, anihilācijas punkta izplatības funkcijas $aPSF_{\text{PET}}$ tika aprēķinātas vienā dimensijā. Pieveja tika validēta β^+ sabrūkošiem kodoliem, kas tiek izmantoti PET attēlveidošanai [97], uzrādot teicamu sakritību.

No kodolu ģenerēšanas iznākumiem P_{β^+} un β^+ sabrūkošo kodolu fizikālajām īpašībām tika modelēts radioaktīvās sabrukšanas telpiskais sadalījums atkarībā no laika. Atbilstoši [98] tika simulēti 10 apstarošanas impulsi 10 ms garumā ar 90 ms pārtraukumu, piegādājot 10^9 jonus.

Radioaktīvā sabrukšana tika izvērtēta gan īsām laika skalām (integrācija kūļa piegādes pārtraukumos pēc 1., 5. un 10. impulsa), gan garām laika skalām (dažādi intervāli no 100 ms līdz 3 h pēc apstarošanas). e^+e^- anihilācijas notikumu telpiskais sadalījums $AE(z, t)$ tika aprēķināts kā sabrukušo kodolu sadalījuma $N_{\beta_{decays_j}^+}(z, t)$ konvolūcija ar katram izotopam j atbilstošo anihilācijas punkta izplatības funkciju $aPSF_{sin_\theta}(r)$:

$$AE(z, t) = \sum_{j=iso_1}^{iso_{last}} N_{\beta_{decays_j}^+}(z, t) \otimes aPSF_{sin_\theta}(r). \quad (3.5)$$

Simulācijas tika veiktas vairākiem materiāliem – ūdenim, mīkstiemi audiem, taukaudiem un kaulaudiem –, lai novērtētu materiāla ķīmiskā sastāva ietekmi.

Korelācija starp inducēto e^+e^- anihilācijas notikumu telpisko sadalījumu un dziļumdozu tika novērtēta, aprēķinot atbilstošos telpiskos parametrus (maksimuma dziļums, 80 % un 50 % intensitātes kritumu dziļums). Tika aprēķinātas absolūtās atšķirības starp abu sadalījumu parametriem un veikta lineārā regresija. Tika arī matemātiski novērtēta e^+e^- anihilācijas notikumu telpiskā sadalījuma jutība pret noskrējiena nobīdēm un kūļa intensitātes ietekme. Vērā netika ņemti specifiskas aparatūras ierobežojumi vai attēlveidošanas artefakti.

Validācijai tika iegūtas atbilstošo kodolreakciju mijiedarbības šķērsriezumu vērtības no *TENDL-2023* un *EXFOR* datubāzēm.

PG fotonu detektēšanā balstīta noskrējiena verifikācija, izmantojot ^{18}O kontrastvielu

Tika simulēts ūdens cilindrs ar ģeometriju atbilstoši PET balstītas verifikācijas pētījumam, izmantojot attiecīgās hēlija-4 enerģijas vērtības. Tika veikti divi MC simulāciju cikli: pirmais – vispārīgai ^{18}O ietekmes izvērtēšanai uz PG fotonu raksturlielumiem; otrais – klīniski pielīdzināmam scenārijam un ^{18}O ietekmes izvērtēšanai ar dažādām virtuālām PG fotonu detektēšanas pieejām. Balstoties [99–100], ^{18}O kodoli tika izskatīti ūdenī – ^{18}O -ūdens kā kontrastviela. ^{18}O -ūdens blīvums bija 1,1093 g/cm³, izmantojot ^{16}O -ūdeni kā referenci salīdzinājumam (0,9982 g/cm³). Abiem materiāliem vidējā jonizācijas enerģija tika pieņemta kā 78 eV.

Simulāciju cikla pirmajā daļā ap apstaroto cilindru tika izmantoti divi idealizēti detektoru tilpumi (2 mm biezs gaisa slānis): cilindrisks (90 un 120 cm garš ar iekšējo diametru attiecīgi 70 un 130 cm) un sfērisks (iekšējais rādiuss 70 cm). Visiem ģenerētajiem fotoniem tika reģistrētas emisijas pozīcijas (dziļums), enerģija un emisijas laiki, analogus raksturlielumus reģistrējot arī punktos, kad fotoni šķērso detektora tilpumu. Reālistiskā detektorā sekundārie neitroni ir nozīmīgs reģistrētā signāla trokšņa avots, tāpēc analogi fotoniem tika reģistrēti arī neitronu raksturlielumi detektora tilpuma šķērsošanas punktos. Korelācijas novērtēšanai tika reģistrēti arī absorbētās dozas IDD profili. Tika izvērtēti emitēto un detektēto PG fotonu enerģijas spektri, *ToF* un telpiskie sadalījumi, kā arī telpisko un laika raksturlielumu korelācija ar absorbētās dozas sadalījumu.

Simulāciju cikla otrajā daļā tika izskatīts klīniski pielīdzināms scenārijs – 100 mm × 100 mm × 100 mm kubveida “audzēja” tilpums pildīts ar ^{18}O -ūdeni, kas atrodas ar ^{16}O -ūdeni pildītā cilindrā, līdzīgi kā [101]. Salīdzinājumam tika izvērtēts arī “audzēja” tilpums, kas pildīts ar ^{16}O -ūdeni. Apstarošanas lauka izmērs bija 100 mm × 100 mm ar vienmērīgu intensitāti,

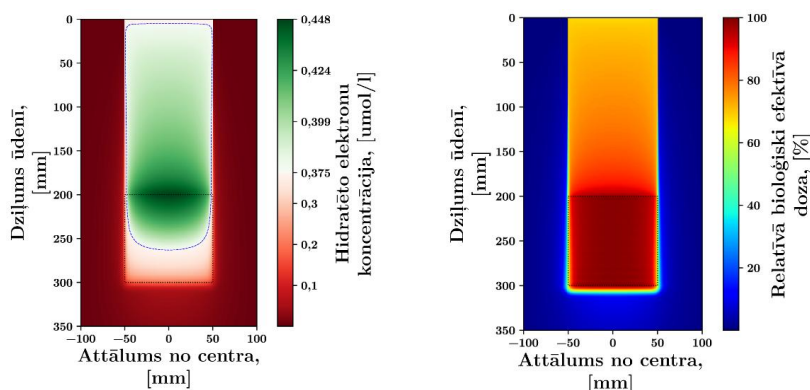
izmantojot hēlija-4 jonus ar enerģiju 171,4 MeV/u. Tika izmantoti iepriekš aprakstītie idealizētie detektoru tilpumi, daļiņu šķērsošanas punktos reģistrējot enerģiju, *ToF* un pozīciju, kā arī kustības leņķi pret *z* asi, lai ieviestu virtuālas kolimācijas iespējamību. Idealizētie apstākļi bez papildu detektora materiāla imitēja galvenās *PG* fotonu detektēšanas pieejas – vairāku spraugu kolimatoru, vienas spraugas kolimatoru, *PG* laika reģistrēšanas metodi un *PG* spektroskopiju, izmantojot pielāgotus datu filtrus. Šāda idealizēta pieeja atbilst reālu detektoru sistēmu vispārējiem darbības principiem, tomēr ir būtiski ierobežota precīzam detektējamo *PG* fotonu skaita novērtējumam. Katrai metodei tika novērtēta jutība pret noskrējiena nobīdēm (± 1 mm, ± 2 mm, ± 5 mm un ± 10 mm), veicot atkārtotas simulācijas un salīdzinot rezultātus ar references gadījumu (nominālo noskrējienu), izmantojot statistiskas novērtējuma metodes. Lai novērtētu primārā kūļa intensitātes ietekmi, aprēķini tika atkārtoti dažādam primāro daļiņu skaitam (balstoties aprēķinātajā *PG* fotonu ģenerēšanas iznākumā). Tika novērtēts primāro daļiņu skaits, kas nepieciešams, lai sasniegtu noteiktu reģistrētas noskrējiena nobīdes nenoteiktības līmeni.

4. GALVENIE REZULTĀTI UN DISKUSIJA

Šajā nodaļā apkopoti promocijas darba galvenie rezultāti un sniegta īsa diskusija par tiem. Papildu rezultāti un to detalizēta analīze ir sniegta attiecīgajās promocijas darba nodaļās.

4.1. *FLASH* efekta dozas sliekšņvērtības izmaiņas un dozas konformalitāte dažādiem jonu veidiem

Papildu rezultāti ir sniegti promocijas darba 4. nodaļā. Lai novērtētu dažādu jonu piemērotību *FLASH* efekta lietojumam, tika izvērtēti ģenerētie hidratēto elektronu koncentrācijas un bioloģiski efektīvās dozas telpiskie sadalījumi. 4.1. attēlā dots piemērs ^4He joniem.



4.1. attēls. Piemēri ģenerēto hidratēto elektronu koncentrācijas (kreisajā pusē) un bioloģiski efektīvās dozas (labajā pusē) telpiskajiem sadalījumiem ar hēlija-4 joniem.

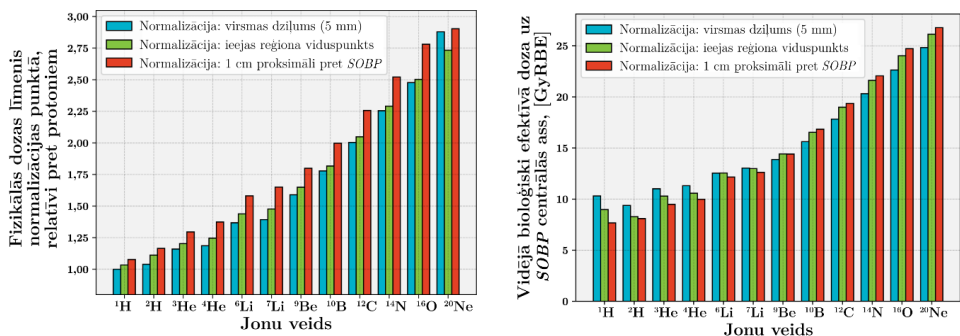
100 mm × 100 mm × 100 mm “audzējs”, tā distālais dziļums 300 mm, *FLASH* optimizācijas punkts 5 mm dziļumā.

Hidratēto elektronu sliekšņa koncentrācijas telpiskais pārklājums samazinās, palielinoties jona masai, fizikālās dziļumdozas profila un samazinātas *G* vērtības dēļ, pieaugot *LET*. Hidratēto elektronu sliekšņa koncentrācijas telpiskā pārklājuma zudums ir izteiktāks dziļi esošu audzēju ģeometrijām (300 mm distālais dziļums, salīdzinot ar 150 mm). Sliekšņa koncentrācijas telpiskais pārklājums ir atkarīgs arī no *FLASH* optimizācijas punkta dziļuma, it īpaši dziļi esošu audzēju ģeometrijām. Joniem, kas smagāki par beriliju-9, novērota atšķirīga *FLASH* optimizācijas punkta dziļuma ietekme, salīdzinot ar vieglākiem joniem.

Attiecībā uz bioloģiski efektīvās dozas sadalījumiem laterālā un distālā dozas konformalitāte smagākiem joniem pieaug samazinātas *MCS* un noskrējiena fluktuāciju dēļ. Tomēr *FLASH* efekta inducēšanai nepieciešamo augsto dozas līmeņu dēļ smagākiem joniem novērota samazināta RBE telpiskā atšķirība, kas būtiski palielina relatīvo ieejas dozu – 48–62 % protoniem līdz 56–80 % oglekļa-12 joniem (atkarībā no ģeometrijas).

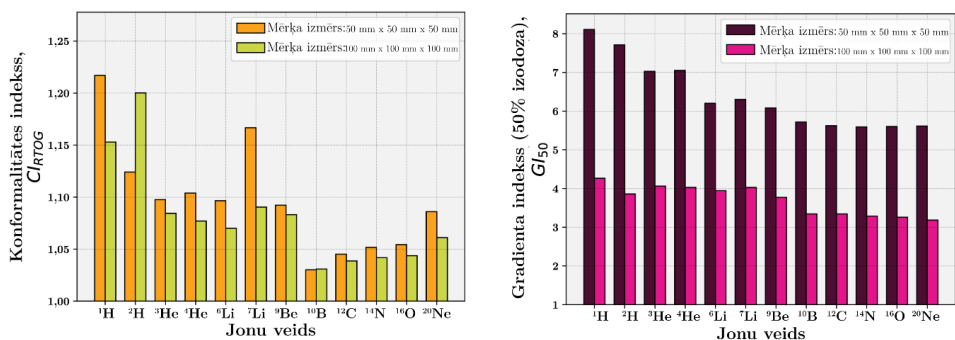
Fizikālās dozas līmenim *FLASH* optimizācijas punktā jākompensē samazinātā *G* vērtība, lai uzturētu sliekšņa hidratēto elektronu koncentrāciju smagākiem joniem.

Kvantitatīva dozas līmeņa atkarība no jonu veida (attiecībā pret protoniem) sniegta 4.2. attēlā. 4.2. attēlā redzama arī rezultējošās “audzēja” reģiona bioloģiski efektīvās dozas atkarība no jonu veida. Kvantitatīvi dozas sadalījuma konformalitātes rādītāji sniegti 4.3. attēlā.



4.2. attēls. Jonu veida ietekme uz fizikālās dozas sliekšņvērtību FLASH optimizācijas punktā (kreisajā pusē) un bioloģiski efektīvo dozu SOBP (labajā pusē).

100 mm × 100 mm × 100 mm “audzējs” ar distālo dziļumu 300 mm, FLASH optimizācijas punkta dziļums mainīgs.



4.3. attēls. Jonu veida ietekme uz bioloģiski efektīvās dozas sadalījuma konformalitātes indeksu (kreisajā pusē) un 50 % izodozas gradienta indeksu (labajā pusē).

“Audzēja” distālais dziļums 300 mm, “audzēja” izmērs mainīgs.

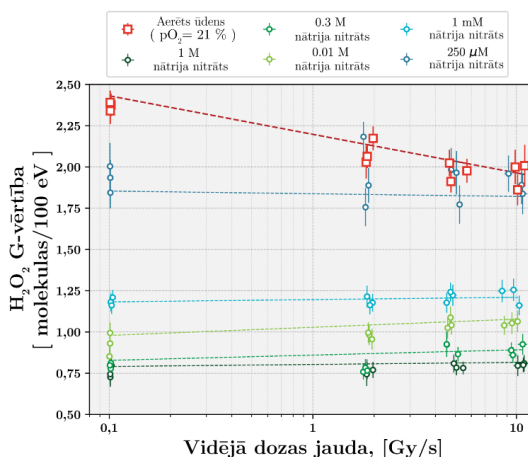
Novērtējot fizikālās dozas sliekšņvērtību FLASH optimizācijas punktā (piemērs – dziļi esošs 100 mm × 100 mm × 100 mm audzējs ar optimizācijas punktu 5 mm dziļumā), nepieciešama aptuveni 1,2 un 1,8 reizes augstāka fizikālā doza ar hēlija-4 un oglekļa-12 joniem, salīdzinot ar protoniem. Audzējā tiktu piegādāta arī augstāka bioloģiski efektīvā doza – 1,1 līdz 1,4 reizes augstāka hēlija-4 joniem un 1,8 līdz 3,0 reizes augstāka oglekļa-12 joniem, salīdzinot ar protoniem, atkarībā no ģeometrijas un optimizācijas punkta dziļuma. Rezultāti liecina par būtiski augstākas dozas nepieciešamību smago jonu FLASH efekta lietojumam, salīdzinot ar klīnisko praksi. Zems dozas sliekšņvērtības pieaugums sagaidāms par litiju vieglākiem joniem.

Labāko 95 % izodozas konformalitāti var novērot bora-10 joniem ar indeksu 1,03–1,04. Vieglākiem joniem dozas konformalitātes indekss pakāpeniski uzlabojas MCS dēļ, taču joniem, kas smagāki nekā bora-10, indekss pasliktinās ieejas dozas paaugstināšanās dēļ. Zemāku

izodozas līmeņu optimālu konformalitāti var novērot joniem starp litiju un boru. Ņemot vērā arī ieejas dozas līmeni, labākie rādītāji ir joniem no hēlija līdz boram.

4.2. Ūdeņraža peroksīds radiolīzē un tā atkarība no dozas jaudas, kūļa laika struktūras un hidratēto elektronu uztvērējiem

Papildu rezultāti ir sniegti promocijas darba 5. nodaļā (arī references mērījumi ar slāpekļa oksīdu). *DR* ietekme uz ūdeņraža peroksīda *G* vērtību nātrija nitrāta šķīdumos ar atšķirīgu koncentrāciju redzama 4.4. attēlā (mērījumiem, kas veikti ar rentgenstarojuma kūli).



4.4. attēls. Ūdeņraža peroksīda *G* vērtības atkarība no vidējās dozas jaudas ar skābekli piesātinātā tīrā ūdenī un nātrija nitrāta (NaNO_3) šķīdumos, kas apstaroti ar rentgenstariem. 1σ nenoteiktība norādīta katram punktam, raustītās līnijas norāda lineārās regresijas aproksimāciju. Dati sniegti koncentrācijai 1 M, 0,3 M, 0,01 M, 1 mM un 250 μM .

Tīram ūdenim *G* vērtība ir $2,37 \pm 0,08$ molekulas/100 eV, ja vidējā *DR* vērtība ir $0,10 \pm 0,002$ Gy/s, samazinoties līdz $1,96 \pm 0,14$ molekulas/100 eV, ja *DR* ir $10,32 \pm 0,74$ Gy/s. Tika novērotas atšķirības starp zemām un augstām nātrija nitrāta koncentrācijām. 100 μM nātrija nitrāta šķīdumam (5. nodaļa) *G* vērtība $2,79 \pm 0,16$ molekulas/100 eV pie $0,10 \pm 0,001$ Gy/s samazinās līdz $2,35 \pm 0,15$ molekulas/100 eV pie $9,96 \pm 0,87$ Gy/s. *G* vērtības izmaiņas netika novērotas 1 M nātrija nitrāta šķīdumam – *G* vērtības $0,76 \pm 0,07$ molekulas/100 eV un $0,80 \pm 0,06$ molekulas/100 eV vidējai *DR* attiecīgi $0,10 \pm 0,002$ Gy/s un $10,62 \pm 0,61$ Gy/s. Rezultātu statistiskās nozīmības novērtējums tīram ūdenim un nātrija nitrāta šķīdumiem sniegts 4.1. tabulā.

Tīrā ūdenī tika novērota statistiski nozīmīga ($p < 0,05$) ūdeņraža peroksīda *G* vērtības samazināšanās atkarībā no vidējās *DR*: $-0,226 \pm 0,022 \left(\frac{\text{molekulas}}{100 \text{ eV}} \right) / \lg\left(\frac{\text{Gy}}{\text{s}}\right)$. NaNO_3 ietekme kā hidratēto elektronu uztvērējam uz *DR* atkarību ir atkarīga no koncentrācijas; koncentrāciju diapazonā no 1 mM līdz 100 mM var novērot statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) *DR* atkarību (ar mazāku slīpuma koeficientu nekā tīram ūdenim), savukārt koncentrācijā virs 250 μM un 1 mM

DR atkarība nav novērojama ($p > 0,05$). Iespējamais teorētiskais skaidrojums par radiācijas ķīmijas reakciju savstarpējo konkurenci (uztvērēju reakcijas, hidroksilradikāļu un hidroperoksilradikāļu rekombinācija un molekulārā skābekļa ietekme) kā eksperimentālo novērojumu pamatu sniegts promocijas darba 5. nodaļā.

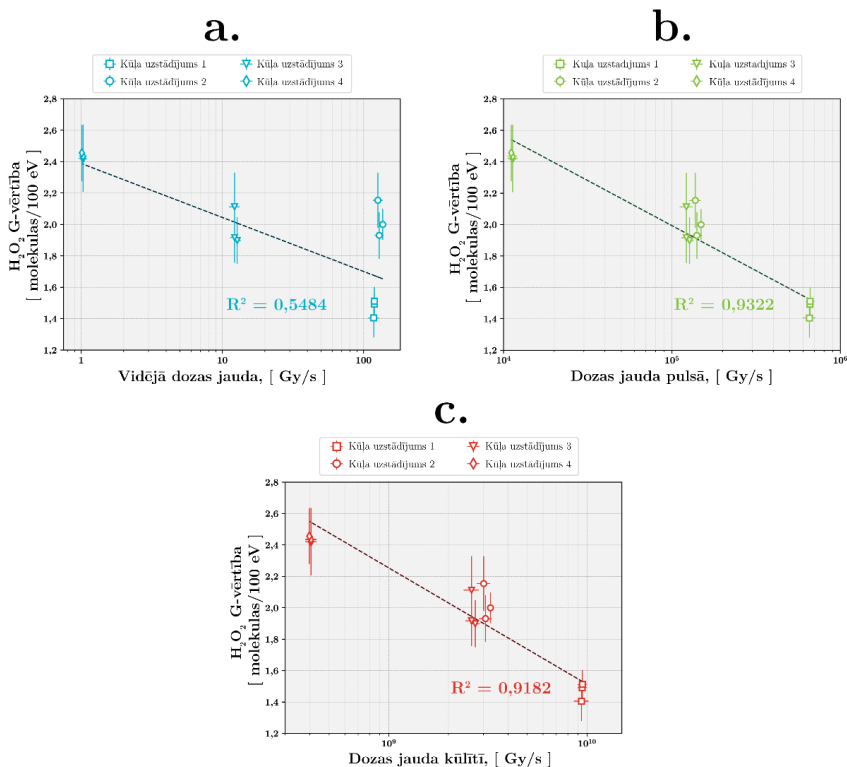
4.1. tabula

Statistiskā analīze vidējās dozas jaudas ietekmei uz ūdeņraža peroksīda *G* vērtībām ar skābekli piesātinātos tīra ūdens un nātrija nitrāta (NaNO_3) šķīdumu paraugos, kas apstaroti ar rentgenstarojumu

Nātrija nitrāta koncentrācija šķīdumā	Lineārās regresijas slīpuma koeficients $k \pm \sigma_k$	<i>p</i> vērtība	Lineārās regresijas determinācijas koeficients, R^2
Tīra ūdens paraugi, kas piesātināti ar skābekli (21 % pO_2)			
-	$-0,226 \pm 0,022$	0,0000	0,913
Nātrija nitrāta (NaNO_3) šķīduma paraugi, kas piesātināti ar skābekli (21 % pO_2)			
1 mM	$0,014 \pm 0,012$	0,2831	0,116
250 μM	$-0,004 \pm 0,051$	0,9363	0,002
100 μM	$-0,179 \pm 0,034$	0,0004	0,738
1 μM	$-0,189 \pm 0,026$	0,0000	0,841

Mērījumiem, kas veikti ar impulsveida elektronu kūli, ūdeņraža peroksīda *G* vērtības atkarība no *DR* tīrā ūdenī pie dažādām *DR* definīcijām – vidējā, impulsa un kūļa paketes – redzama 4.5. attēlā. *G* vērtība $2,44 \pm 0,20$ molekulas/100 eV tika novērota tīrā ūdenī pie zemākās *DR* (kūļa iestatījums 4) – vidējā *DR* 1,02 Gy/s, impulsa *DR* $1,12 \cdot 10^4$ Gy/s, kūļa paketes *DR* $4,02 \cdot 10^8$ Gy/s. Pie augstākās *DR* (kūļa iestatījums 2) – vidējā *DR* 118,9 Gy/s, impulsa *DR* $6,59 \cdot 10^5$ Gy/s, kūļa paketes *DR* $9,43 \cdot 10^9$ Gy/s – *G* vērtība samazinājās līdz $1,47 \pm 0,11$ molekulām/100 eV. Novērotais *G* vērtības samazinājums visām *DR* definīcijām bija statistiski nozīmīgs ($p < 0,05$).

Kā redzams 3.3. tabulā, kūļa iestatījumiem 1 un 2 bija vienāda vidējā *DR*, taču atšķirīga impulsa un kūļa paketes *DR*, savukārt iestatījumiem 2 un 3 bija vienāda impulsa un kūļa paketes *DR* ar atšķirīgu vidējo *DR*. Vidējās, impulsa un kūļa paketes *DR* definīcijām lineārās regresijas slīpuma koeficienti ir attiecīgi $-0,344 \pm 0,104$, $-0,574 \pm 0,051$ un $-0,741 \pm 0,072 \left(\frac{\text{molekulas}}{100 \text{ eV}} \right) / \lg\left(\frac{\text{Gy}}{\text{s}}\right)$ ar determinācijas koeficienta R^2 vērtībām 0,548, 0,932 un 0,918. Rezultāti norāda, ka impulsa un kūļa paketes *DR* ir statistiski nozīmīgāki parametri, lai aprakstītu ūdeņraža peroksīda *G* vērtības samazinājumu, salīdzinot ar vidējās *DR* definīciju. Iespējamo mehānismu teorētiskais pamatojums sniegts promocijas darba 5. nodaļā, iekļaujot arī papildu rezultātus nātrija nitrāta šķīdumiem.



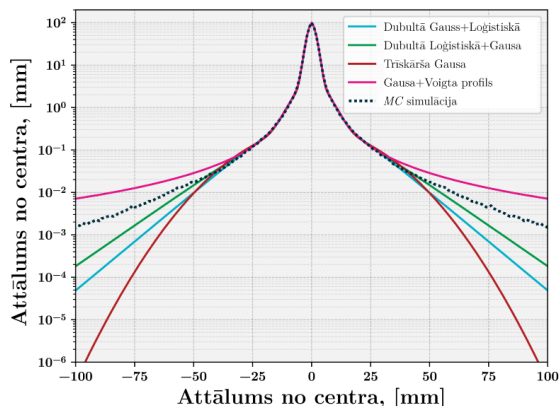
4.5. attēls. Ūdeņraža peroksīda G vērtības atkarība no vidējās (a), impulsa (b) un kūļa paketes (c) dozas jaudas ar skābekli piesātinātā tīrā ūdenī, kas apstarots ar impulsveida elektronu kūli.

1σ nenoteiktība norādīta katram datu punktam, raustītās līnijas norāda lineārās regresijas aproksimāciju, sniedzot determinācijas koeficienta R^2 vērtību. Kūļa uzstādījumi atbilstoši 3.3. tabulai.

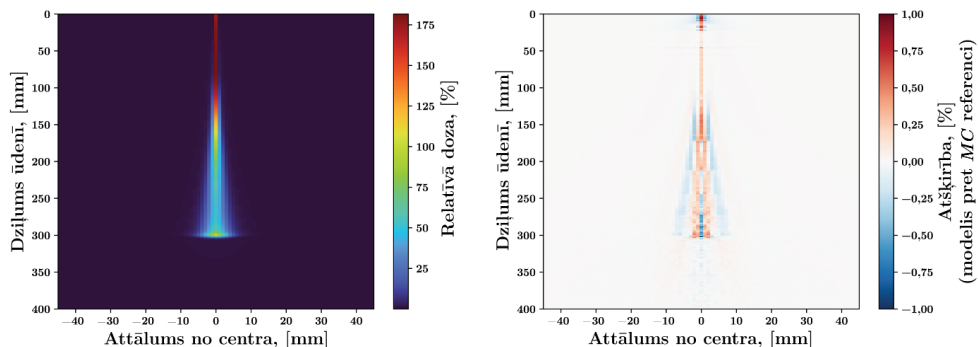
4.3. Izstrādāta zīmulkūļa algoritma validācija. Ļoti augstas dozas jaudas kūļa piegādes metožu novērtējums

Papildu rezultāti sniegti promocijas darba 6. nodaļā, šeit aprakstot tikai rezultātus, kas iegūti hēlija-4 jonu kūļiem. Izskatīto laterālā dozas profila parametrizācijas funkciju salīdzinājums sniegts 4.6. attēlā. Laterālā dozas profila centrālo daļu adekvāti apraksta visas izskatītās funkcijas atbilstoši maza leņķa, Gausa MCS aproksimācijai. Parametrizācijas funkciju precizitāte galvenokārt atšķiras zemās dozas reģionā ($< 0,1\%$ no centrālās ass vērtības) “halo” dēļ, ko nosaka liela leņķa MCS un izklaidētās sekundārās daļiņas. “2 Gausa summa” un “3 Gausa summa” parametrizācijas funkcijas nav ar adekvātu precizitāti, lai modelētu zemos dozas līmeņus ($< 0,1\%$). Labāko sniegumu – zemākās vidējās novirzes no MC references datiem, ja dozas līmenis ir $> 0,01\%$ no centrālās ass vērtības, visiem jonu tipiem uzrādīja “2 loģistisko un Gausa summa” parametrizācijas funkcija, salīdzināmu precizitāti nodrošina arī “Gausa un Voigta profila summa” funkcija (īpaši smagākiem joniem).

Salīdzinot interpolētās *IDD* ar *MC* references datiem, relatīvās dozas novirzes plato reģionā bija $< \pm 0,5 \%$, savukārt Brega pīķī – $< \pm 1 \%$. Apvienojot *IDD* interpolāciju un laterālās dozas profila parametrizāciju, ar izstrādāto *PB* algoritmu tika aprēķināti centrālās plaknes dozas sadalījumi, precizitāti novērtējot attiecībā pret *MC* references datiem, kā redzams 4.7. attēlā. Novērotās relatīvās dozas sadalījumu maksimālās novirzes (punkts-pret-punktu) bija diapazonā $\pm 1 \%$, lielākoties $\pm 0,5 \%$ robežās visiem izskatītajiem jonu veidiem.



4.6. attēls. Dozas laterālā profila parametrizācijas funkciju salīdzinājums hēlija-4 joniem. Piemērs sniegts 217,4 MeV/u enerģijai, datiem 250 mm dziļumā, vērtības normalizētas pret centrālo asi.

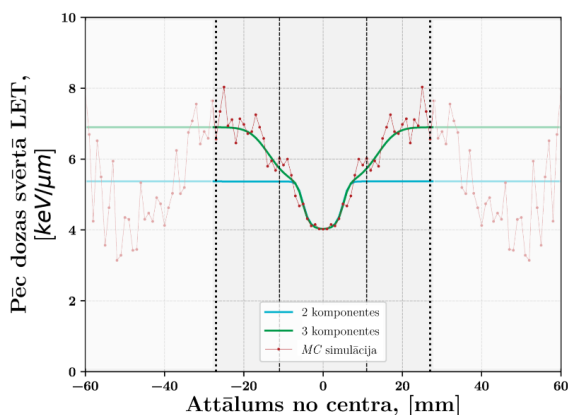


4.7. attēls. Ar *PB* algoritmu aprēķinātais centrālās plaknes dozas sadalījums (kreisajā pusē) un salīdzinājums ar *MC* references datiem (labajā pusē). Piemērs sniegts 217,4 MeV/u enerģijai, dozas sadalījumi normalizēti pret Brega pīķa pozīciju uz centrālās ass.

Papildus absorbētās dozas aprēķinam *PB* algoritms tika izstrādāts arī *LET* (un saistīto *mMKM* parametru un hidratēto elektronu *G* vērtības) modelēšanai. Promocijas darbā izstrādātās trīs locekļu *LET* parametrizācijas salīdzinājums ar divu locekļu pieeju (pēc [92]) sniegts 4.8. attēlā.

LET un citu saistīto dozimetrisko parametru modelēšana ar *PB* algoritmu tika veikta, balstoties datu kopās, kas ietver tikai primārās daļiņas un sekundāros fragmentus ar tādu pašu vai zemāku atomskaitli, mērķa kodolfragmentu iekļaušana aprēķinos ir diskutabla [102] un ievieš troksni *LET* datos. Novērtējot parametrizāciju *LET* dziļuma atkarībai, tika novērotas

novirzes $< 0,5 \%$ uz centrālās ass līdz Brega pīķim attiecībā pret *MC* references datiem ar augstākām novirzēm ($\sim 10 \%$) distālās fragmentācijas reģionā. Kā redzams 4.8. attēlā, gan divu locekļu, gan trīs locekļu *LET* parametrizācijas pieejām bija salīdzināma precizitāte radiālām pozīcijām, kur absorbētā doza ir $> 1 \%$ no centrālās ass vērtības, savukārt zemāka absorbētās dozas līmeņa gadījumā – starp $0,1 \%$ un 1% – *LET* vislabāk apraksta trīs locekļu parametrizācija. “Gausa un Voigta profila summa” laterālā dozas profila funkcija ir divu locekļu, tāpēc *PB* algoritmam tika izvēlēta “2 loģistisko un Gausa summa” funkcija, nodrošinot *LET* (un citu saistīto dozimetrisko parametru) vērtību novirzi $< 1 \%$ attiecībā pret *MC* references datiem radiālajās pozīcijās, kur absorbētā doza ir $> 1 \%$ no centrālās ass vērtības, un $1\text{--}5 \%$, kur absorbētā doza ir $0,1\text{--}1 \%$ no centrālās ass vērtības.



4.8. attēls. Hēlija-4 jonu *LET* vērtību laterālās parametrizācijas salīdzinājums ar trīs un divu locekļu funkcijām.

Piemērs sniegts 217,4 MeV/u enerģijai, izmantota “2 loģistisko un Gausa summa” funkcija.

Izstrādāto *PB* algoritmu var izmantot *DR* sadalījuma aprēķinam atbilstoši dažādām definīcijām aktīvā *PB* skenēšanas pieejā. Turpmākos pētījumos *PB* algoritms ir izmantojams kvantitatīvai vieglo jonu *UHDR* kūļu piegādes metožu izvērtēšanai un salīdzināšanai. Promocijas darbā *UHDR* piegādes metodes tika novērtētas un salīdzinātas, balstoties literatūras pārskatā, kas sniegts 7. nodaļā. Vieglo jonu *UHDR* kūļa piegādes metožu salīdzinošajā analizē tika ņemti vērā vairāki kritēriji – sasniedzamā *DR*, sasniedzamā dozas sadalījuma konformalitāte, tehniskās prasības un realizācijas sarežģītība, terapijas darba plūsma un citi faktori, izskatot arī jonu tipa ietekmi.

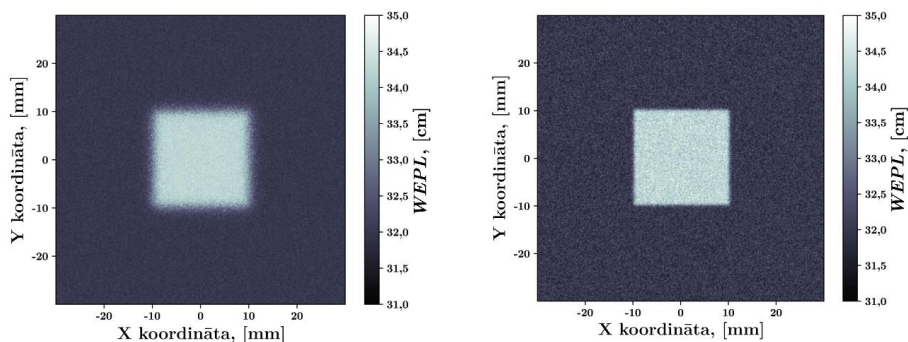
Šeit sniegts īss vieglo jonu *UHDR* piegādes metožu analīzes kopsavilkums, detalizēta diskusija – promocijas darba 7. nodaļā. Patlaban *UHDR* piegāde dziļi esošiem audzējiem ir iespējama tikai ar protoniem un smagākiem joniem – augstas enerģijas fotonu pieejām nepieciešami lineārā paātrinātāja un bremzēšanās starojuma mērķa konstrukcijas uzlabojumi, savukārt tradicionālas elektronu enerģijas var nodrošināt *UHDR* tikai ādas audzējiem, aktīvi pētot ļoti augstas enerģijas elektronu terapiju [103]. Konvencionālās *DR* piegādei *PT* un *IBT* tiek izmantotas divas metodes – pasīvā izkliede un aktīvā *PB* skenēšana [16]. *UHDR* piegādei tiek apsvērtas hibrīdforma pieejas, apvienojot augstas transmisijas kūļa paplašināšanu laterāli ar

aktīvo *PB* skenēšanu un tūlītēju Brega pīķa paplašināšanu dziļuma virzienā ar pasīvo izkliedi [16]. Vieglo jonu *UHDR* kūļa piegādi var realizēt ar transmisijas kūļiem (augstas enerģijas, kas cauriet pacientam) [104] vai konformālu *FLASH* kūļa piegādi ar noskrējiena modulācijas ierīcēm (statiski vai dinamiski kores tipa filtri [105], trīsdimensionāli noskrējiena modulatori [106] vai kompensatori, izmantojot vairāku lauku vienas enerģijas Brega pīķa pieeju [107]). Konformāla *FLASH* kūļa piegāde ar aktīvu enerģijas slāņu maiņu tiek aktīva pētīta, taču šobrīd ir agrīnā attīstības stadijā.

Promocijas darbā izskatītās HeLICS sistēmas kontekstā, ņemot vērā sasniedzamo *DR*, dozas konformalitāti un tehnoloģisko sarežģītību, *UHDR* kūļa piegādi iespējams realizēt ar augstas enerģijas (līdz 700 MeV) protonu transmisijas kūļiem vai protonu/hēlija-4 jonu konformālo *FLASH* kūļa piegādi, izmantojot trīsdimensionālus noskrējiena modulatorus. Vairāku lauku kompensatoru pieeja, izmantojot vienas enerģijas Brega pīķi, būtu papildus jāizvērtē hēlija-4 jonu kūļiem, ņemot vērā RBE sadalījumu un vairāku lauku piegādes ierobežojumus. Sinhrotronu sistēmām nepieciešama arī turpmāka attīstība lēnās ekstrakcijas metodēs, kūļa laika struktūras pielāgošanai aktīvai monitorēšanai, sasniedzamai kūļa intensitātei un skenēšanas magnētu ātrumam.

4.4. Daļiņu radiogrāfija pirms procedūras. Protonu enerģijas ietekme un kvantitatīvs salīdzinājums starp hēlija-3 un hēlija-4 joniem

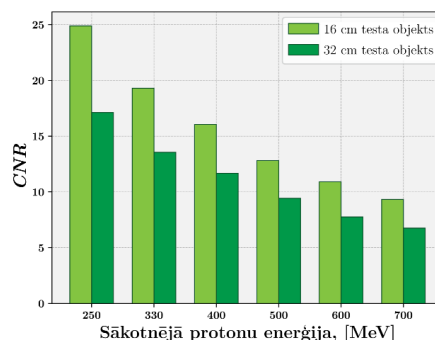
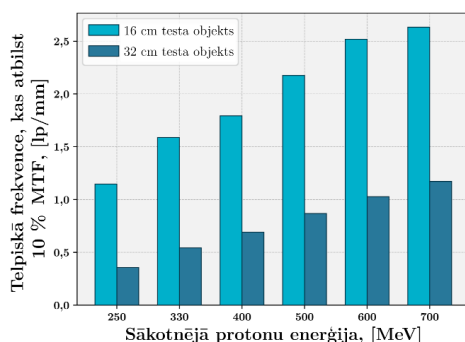
Papildus rezultāti ir sniegti promocijas darba 9. nodaļā. Augsta kontrasta fantoma rekonstruētie p-Rad attēli pie 250 MeV un 700 MeV sniegti 4.9. attēlā. Kvalitatīvi, salīdzinot ar 250 MeV, 700 MeV p-Rad var novērot uzlabotu telpisko izšķirtspēju ar palielinātu attēla troksni. Attēla kvalitāte pasliktinās, pieaugot attēlotā objekta biezumam. Starp He3-Rad un He4-Rad tehnikām būtiskas atšķirības netika novērotas.



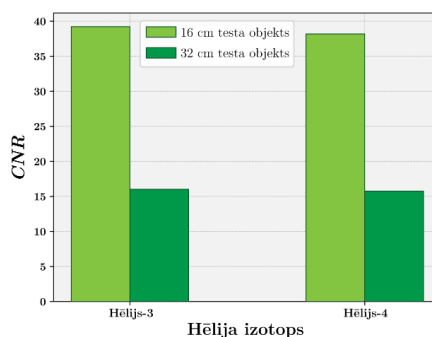
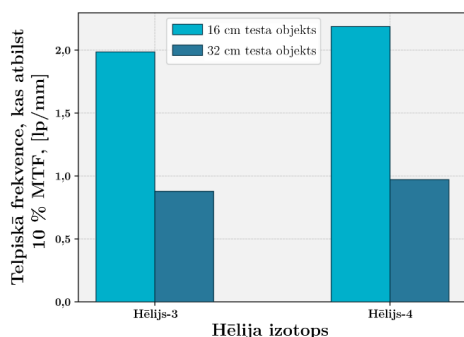
4.9. attēls. Rekonstruētie p-Rad attēli augsta kontrasta fantomam 32 cm objektā, izmantojot 250 (kreisajā pusē) un 700 MeV (labajā pusē) enerģijas.

Kvantitatīvs novērtējums telpiskās izšķirtspējas, izmantojot telpisko frekvenci pie 10 % *MTF*, un *CNR* atkarībai no p-Rad enerģijas sniegta 4.10. attēlā, savukārt 4.11. attēlā redzams He3-Rad un He4-Rad tehniku salīdzinājums.

p-Rad gadījumā, samazinoties MCS pie augstākām enerģijām, 16 cm objektam izšķirāmā telpiskā frekvence 1,15 lp/mm pie 250 MeV pieaug līdz 2,63 lp/mm pie 700 MeV. Līdzīgs pieaugums novērojams arī 32 cm objektam – no 0,34 lp/mm pie 250 MeV līdz 1,17 lp/mm pie 700 MeV. Salīdzinot He3-Rad un He4-Rad tehnikas, novērojamas nelielas atšķirības – attiecīgi 1,99 lp/mm un 2,19 lp/mm 16 cm objektam, bet 32 cm gadījumā – 0,88 lp/mm un 0,98 lp/mm. ~ 10 % pieaugums He4-Rad attiecībā pret He3-Rad skaidrojams ar zemāku MCS smagāku jonam.



4.10. attēls. Protonu enerģijas ietekme uz telpisko izšķirtspēju (kreisajā pusē) un CNR (labajā pusē).



4.11. attēls. Hēlija izotopa ietekme uz telpisko izšķirtspēju (kreisajā pusē) un CNR (labajā pusē).

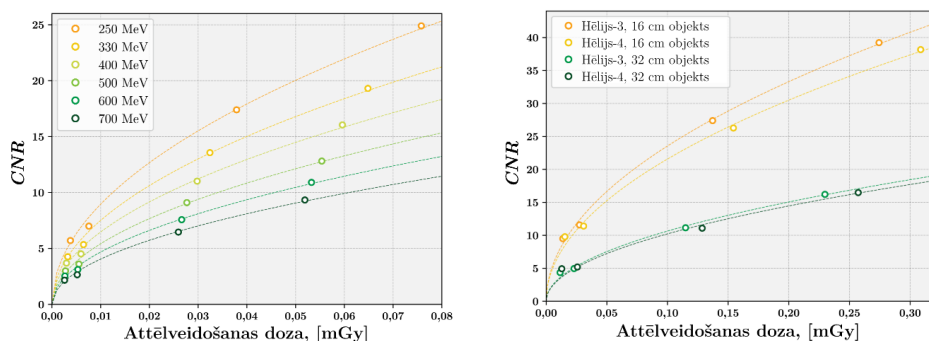
Pretēji telpiskajai izšķirtspējai CNR samazinās, palielinoties p-Rad izmantotajai enerģijai. 16 cm objektā CNR 24,9 pie 250 MeV samazinās līdz 9,3 pie 700 MeV (2,7 reizes zemāka), bet 32 cm objektā – no 17,1 līdz 6,8. CNR samazinājums skaidrojams ar palielinātu kodolreakciju varbūtību un lielāku WEPL jutību pret fluktuācijām pie augstām izejas kinētiskajām enerģijām. p-Rad nepieciešama optimāla enerģija kompromisam starp telpisko izšķirtspēju un CNR. Sniedzot WEPL vērtību precizitātes un kopējās nenoteiktības novērtējumu promocijas darbā, optimālais enerģiju diapazons pilna ķermeņa attēlveidošanai ir 330–500 MeV.

Starpt He3-Rad un He4-Rad tehnikām var novērot nelielas CNR atšķirības – attiecīgi 39,2 un 38,2 16 cm objektam, bet 32 cm gadījumā – 16,2 un 16,5. Salīdzinot p-Rad un abas

He-Rad tehnikas, ar He3-Rad un He4-Rad iespējams nodrošināt augstāku telpisko izšķirtspēju un *CNR* pie zemākām enerģijām (32 cm objektam *CNR* ir salīdzināms).

CNR ir atkarīgs no attēlveidošanas dozas, tāpēc 4.12. attēlā sniegtas “attēlveidošanas doza – *CNR*” līknes pētītajiem p-Rad enerģijas līmeņiem un He-Rad teknikām. Lai gan pie vienāda primāro daļiņu skaita attēlveidošanas doza ir augstāka zemas enerģijas p-Rad gadījumā, lai uzturētu vienādu *CNR*, zemākas attēlveidošanas dozas ir nepieciešamas zemām protonu enerģijām, piemēram, *CNR* 10 sasniegšanai, 250 MeV nepieciešama sešas reizes zemāka attēlveidošanas doza nekā 700 MeV.

He3-Rad attēlveidošanas doza ir ~ 12 % zemāka nekā He4-Rad pie vienāda primāro daļiņu skaita, un ~ 10–15 % zemāka doza ir nepieciešama, lai uzturētu vienādu *CNR* līmeni.



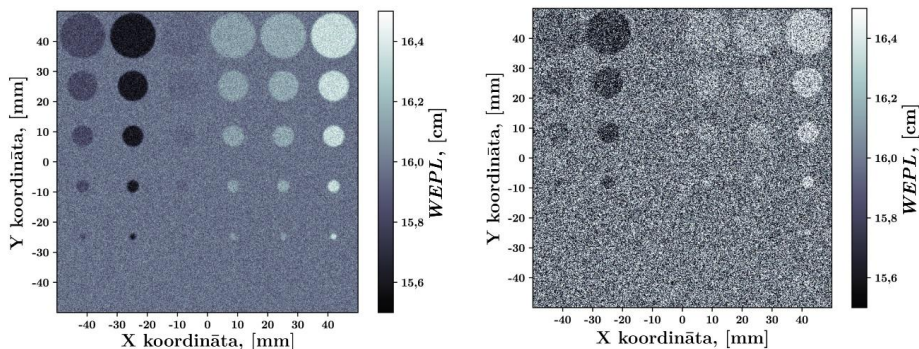
4.12. attēls. *CNR* atkarībā no attēlveidošanas dozas dažādām protonu enerģijām (kreisajā pusē) un dažādiem hēlija izotopiem (labajā pusē), attēlojot 16 cm objektu.

Zema kontrasta izšķirtspēja un *WEPL* precizitāte ir svarīgi parametri i-Rad kvalitātes novērtējumam – galvenais ierobežojošais faktors ir detektora enerģijas izšķirtspēja. Promopcijas darbā netika izskatīts specifisks detektors, tāpēc enerģijas izšķirtspēja tika modelēta kā reģistrētās kinētiskās enerģijas datu perturbācija ($1\sigma = 1\%$) pirms attēla rekonstrukcijas. Rezultējošie zema kontrasta fantoma p-Rad attēli pie 250 MeV un 700 MeV redzami 4.13. attēlā. 700 MeV gadījumā iespējams novērot zema kontrasta objektu izšķiršanas spējas samazināšanos, ierobežojot augstas enerģijas p-Rad kvalitāti. Izskatot *WEPL* precizitāti, maksimālās vidējo vērtību kļūdas 0,5–1 mm attiecībā pret teorētiskajiem references datiem ir neatkarīgas no p-Rad enerģijas, taču *WEPL* vērtību nenoteiktība ~ 1 mm pie 250 MeV pieaug līdz 5–6 mm pie 700 MeV.

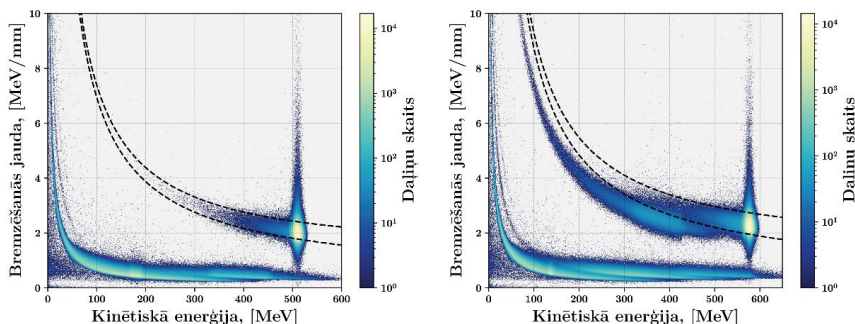
Ar He-Rad teknikām novērojama uzlabota attēla kvalitāte – visi zema kontrasta līmeņi bija izšķirami cilindriem, kuru diametrs ≥ 2 mm. *WEPL* vērtību novirzes no teorētiskajiem references datiem bija zem 0,5 un 0,8 mm attiecīgi 16 cm un 32 cm objektiem ar nenoteiktībām 0,7 mm un 1,3 mm. Būtiskas atšķirības starp He3-Rad un He4-Rad teknikām netika novērotas.

Specifiski He-Rad teknikām jāapsver $\Delta E - E$ filtrācija, lai atdalītu primāros jonus no vieglākiem fragmentiem [77], kā redzams 4.14. attēlā, samazinot attēlveidošanas troksni un artefaktus. 4.14. attēla labajā pusē redzams, ka, He4-Rad primārās daļiņas $\Delta E - E$ sadalījumā pārklājas ar hēlija-3 fragmentiem, potenciāli ieviešot attēlveidošanas troksni un artefaktus rekonstruētajā attēlā sarežģītām anatomijām. He3-Rad gadījumā (4.14. attēla kreisajā pusē)

iespējamie kodolfragmentācijas produkti ir tikai protoni, deitroni un tritoni, tādējādi primārie joni ir skaidrāk nošķirami – iespējama atvieglota datu filtrēšana un detektora dizains.



4.13. attēls. Rekonstruētie p-Rad attēli zema kontrasta fantomam 16 cm objektā, izmantojot 250 MeV (kreisajā pusē) un 700 MeV (labajā pusē) enerģijas.



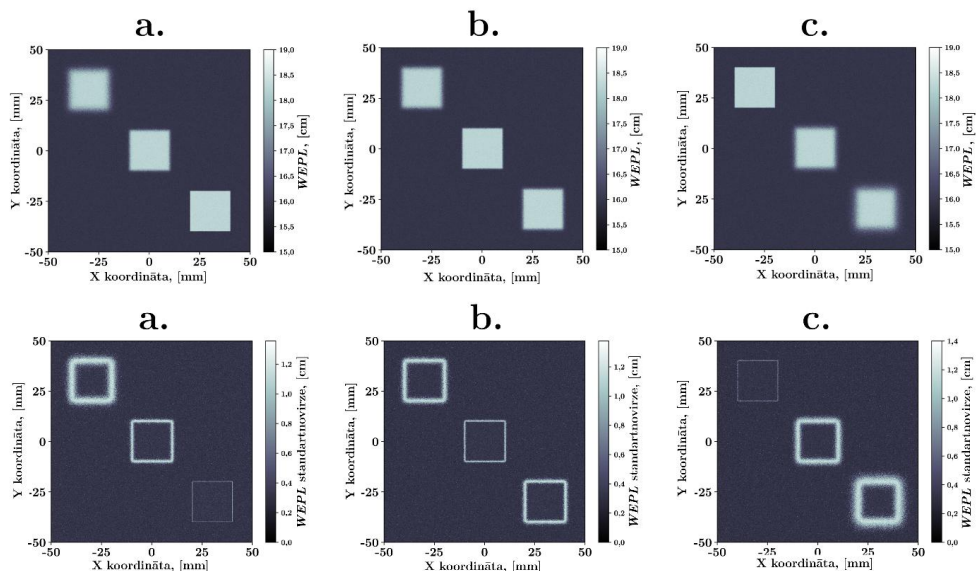
4.14. attēls. Bremzēšanas jauda atkarībā no daļiņu kinētiskās enerģijas, kas reģistrēta attēlotā objekta izejas virsmā He3-Rad (kreisajā pusē) un He4-Rad (labajā pusē) tehnikām.

Dati sniegti zema kontrasta fantomam 32 cm objektā, melnās līnijas atbilst nominālajai bremsēšanas jaudai ar $\pm 3\sigma$ enerģijas fluktuāciju nenoteiktību.

4.5. Daļiņu radiogrāfija pirms procedūras un fokusgrupēšana uzlabotai attēla kvalitātei un trīsdimensionālai lokalizācijas spējai

Reālistisku pacienta anatomiju gadījumā attēlotās struktūras atrodas dažādos dziļumos, tādēļ rekonstruētā radiogrāfiskā attēla kvalitāte ir būtiski atkarīga no izmantotās rekonstrukcijas plaknes. Lai gan attēla rekonstrukcijas procesā var lietot alternatīvas WEPL vērtību grupēšanas pieejas, piemēram, grupēšana pa trajektoriju, kas var uzlabot attēla kvalitāti sarežģītās anatomijās, nesen izstrādātā fokusgrupēšanas (FS) pieeja [95–96] spēj nodrošināt visaugstāko attēla kvalitāti un sniedz iespēju trīsdimensionāli lokalizēt attēloto objektu. No rekonstrukcijas plaknes dziļuma atkarīgā attēla telpiskā izšķirtspēja un lokālā WEPL variāciju, kā redzams 4.15. attēlā, var izmantot kā kvantitatīvas metrikas FS pieejai. Jāuzsver, ka lokālajā WEPL variācijā balstīta FS ir autora izstrādāta metode. Papildu rezultāti par dažādām FS pieejām, kā arī izvēlēto trokšņa samazināšanas un malu noteikšanas konvolūcijas kodolu ietekme ir

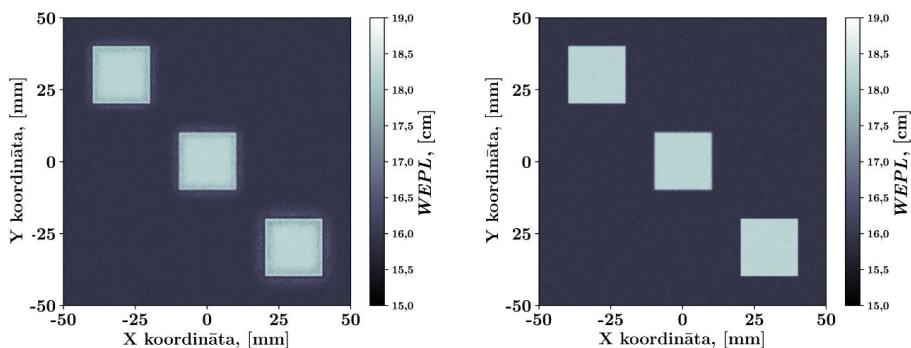
detalizēti aprakstīta promocijas darba 9. nodaļā. Šajā kopsavilkumā galvenā uzmanība pievērsta divām perspektīvākajām pieejām – malu noteikšanā balstīta *FS*, izmantojot Gausa filtru trokšņa samazināšanai ar $\sigma = 1,5\text{--}2$ pikseļi un Sobela konvolūcijas kodolu, kā arī lokālajā *WEPL* variācijā balstīta *FS*, izmantojot Gausa filtru trokšņa samazināšanai ar $\sigma = 5$ pikseļi.



4.15. attēls. Attēla rekonstrukcijas plaknes dziļuma ietekme uz rekonstruēto *WEPL* telpisko sadalījumu (augšējā līnija) un lokālo *WEPL* variāciju (apakšējā līnija), attēlot vairāku dziļumu fantomu 16 cm biezā testa objektā ar 250 MeV sākotnējo protonu enerģiju.

Attēla rekonstrukcijas plakne 20 mm (attēli (a)), 80 mm (attēli (b)) un 140 mm (attēli (c))) dziļumā.

Viena no *FS* pieejas izmantošanas priekšrocībām radiogrāfisko attēlu rekonstrukcijā ir iespēja panākt uzlabotu attēloto objektu telpisko izšķirtspēju neatkarīgi no tā novietojuma pa dziļuma asi, kā redzams 4.16. attēlā. Gan malu noteikšanā, gan lokālajā *WEPL* variācijā balstītās *FS* pieejas uzrādīja būtisku telpiskās izšķirtspējas uzlabojumu attēloto objektu robežu tuvumā, salīdzinot ar konvencionālo interešu plaknes grupēšanas pieeju attēlā rekonstrukcijā, kā redzams 4.15. attēlā. Tomēr izstrādātā lokālajā *WEPL* variācijā balstītā *FS* pieeja novērš malu noteikšanā balstītās *FS* trūkumus [95], samazinot troksni homogēna *WEPL* reģionos un palielinot *CNR*. Kvantitatīvi vidējās *WEPL* novirzes attiecībā pret teorētiski aprēķinātajiem references attēliem interešu apgabalā, kas definēts objektu robežu tuvumā, izskatītajām protonu kinētiskajām enerģijām 16 cm un 32 cm biezās testa objektos svārstījās attiecīgi no 1,4 mm līdz 1,7 mm un no 2,3 mm līdz 3,1 mm, izmantojot malu noteikšanā balstītu *FS*. Izmantojot lokālajā *WEPL* variācijā balstītu *FS*, vidējās *WEPL* novirzes tika samazinātas – attiecīgi no 0,8 mm līdz 1,7 mm un no 1,5 mm līdz 2,3 mm. Būtiskas atšķirības starp He3-Rad un He5-Rad netika novērotas: izmantojot malu noteikšanā balstītu *FS*, vidējās novirzes bija no 0,9 mm līdz 1,1 mm un no 2,2 mm līdz 2,4 mm attiecīgi 16 cm un 32 cm testa objektos, savukārt, izmantojot lokālajā *WEPL* variācijā balstītu *FS*, attiecīgi no 0,6 mm līdz 0,7 mm un no 1,0 mm līdz 1,1 mm.

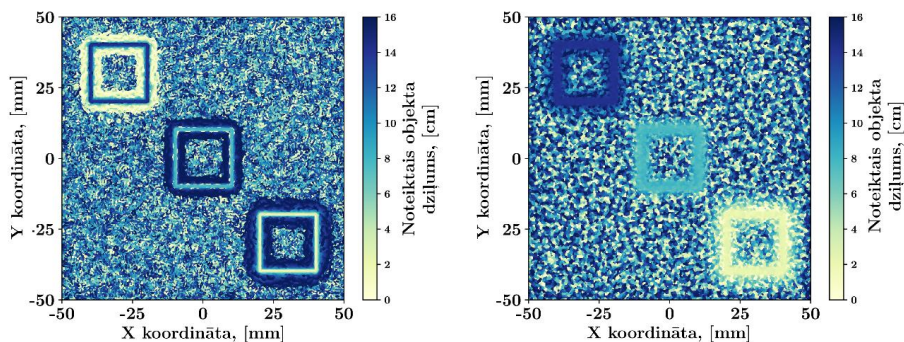


4.16. attēls. Vairāku dziļumu fantoma (16 cm testa objektā) radiogrāfiskie attēli, kas iegūti ar 250 MeV sākotnējo protonu enerģiju, izmantojot dažādas fokusgrupēšanas pieejas. Kreisajā pusē – trokšņa samazināšana ar Gausa filtru ($\sigma = 2$ pikseli) un Sobela operatoru dziļuma novērtēšanai; labajā pusē – trokšņa samazināšana ar Gausa filtru ($\sigma = 5$ pikseli) un lokālā standartnovirze dziļuma novērtēšanai.

Visunikālākā *FS* pieejas īpašība radiogrāfisko attēlu rekonstrukcijā ir iespēja noteikt attēloto objektu dziļumu, izmantojot lietoto fizikālo metriku vērtību izmaiņas atkarībā no dziļuma attēlo objektu robežu tuvumā. Piemērs ar noteikto objekta dziļuma telpisko sadalījumu abām izskatītajām *FS* pieejām redzams 4.17. attēlā. Tādējādi, izmantojot *FS* pieeju jonu radiogrāfijā, būtu iespējams reģistrēt anatomisku izmaiņu izraisītas *WEPL* novirzes dziļumu pirms terapijas piegādes, nodrošinot iespēju izvērtēt, vai noteiktās izmaiņas ietekmē kūļa noskrējiena pozīciju un piegādes precizitāti.

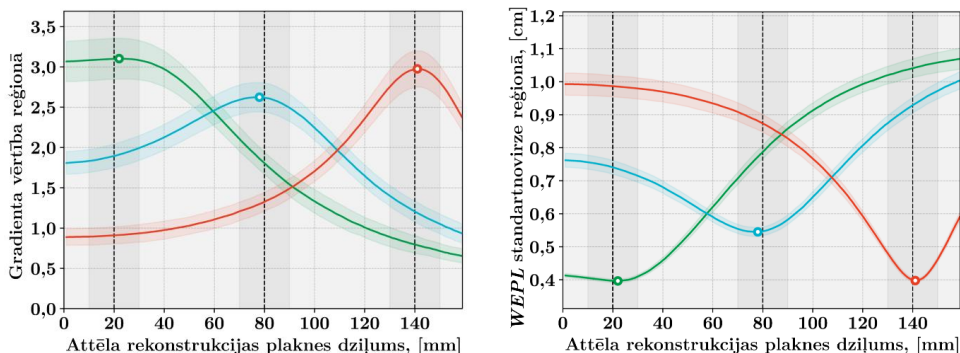
Konkrētam attēlotajam objektam novērtēto dziļumu kvantitatīvi var izvērtēt, izmantojot divas pieejas. Pirmkārt, izmantojot novērtēto dziļumu katram pikselim, kā ierosināts [95], un analizējot šīs vērtības interešu reģionā objekta robežas tuvumā. Lai samazinātu šīs pieejas dziļuma novērtēšanas nenoteiktību, promocijas darba autors izstrādāja alternatīvu metodi, kas potenciāli lietojama arī klīniskos scenārijos. Tā vietā, lai izmantotu individuālās vērtības katrā pikselī, katrā rekonstrukcijas plaknes dziļumā tiek definēts interešu reģions ap konkrēto attēloto objektu, tajā tiek aprēķināta *FS* izmantotās fizikālās metriks vidējā vērtība un standartnovirze. Kā šīs pieejas piemērs 4.18. attēlā sniegta *FS* izmantoto fizikālo metriku atkarība no rekonstrukcijas plaknes dziļuma.

Lai kvantitatīvi izvērtētu *FS* pieejas precizitāti attēloto objektu 3D lokalizācijā, 4.2. un 4.3. tabulā sniegts īss kopsavilkums par noteiktajiem attēloto objektu dziļumiem un atbilstošajiem 95 % nenoteiktības intervāliem, attiecīgi malu noteikšanā un lokālajā *WEPL* variācijā balstītām *FS* pieejām. Tabulās sniegtajiem jonu veidiem un jonu kinētiskajām enerģijām novērtētā objekta dziļuma novirze attiecībā pret references vērtību (alumīnija kuba centra pozīciju), izmantojot malu noteikšanā balstīto *FS* pieeju, bija robežās no $[-1,5 \text{ mm}; +3,7 \text{ mm}]$, $[-5,1 \text{ mm}; -3,9 \text{ mm}]$ un $[-0,3 \text{ mm}; +1,2 \text{ mm}]$, attiecīgi kuba centra pozīcijām 20 mm, 80 mm un 140 mm dziļumā. Izmantojot lokālajā *WEPL* variācijā balstīto *FS* pieeju, novērtētā objekta dziļuma novirzes lielākajā daļā gadījumu bija samazinātas – attiecīgi $[-1,5 \text{ mm}; +0,8 \text{ mm}]$, $[-3,5 \text{ mm}; -2,7 \text{ mm}]$ un $[+0,6 \text{ mm}; +2,2 \text{ mm}]$. Lokālajā *WEPL* variācijā



4.17. attēls. Noteiktā objekta dziļuma telpiskie sadalījumi vairāku dziļumu fantomam (16 cm testa objektā), kas iegūti ar 250 MeV sākotnējo protonu enerģiju, izmantojot dažādas fokusgrupēšanas pieejas.

Kreisajā pusē – trokšņa samazināšana ar Gausa filtru ($\sigma = 2$ pikseli) un Sobela operatoru dziļuma novērtēšanai; labajā pusē – trokšņa samazināšana ar Gausa filtru ($\sigma = 5$ pikseli) un lokālā standartnovirze dziļuma novērtēšanai.



4.18. attēls. Fokusgrupēšanas fizikālo metriku atkarība no attēla rekonstrukcijas plaknes dziļuma 250 MeV protonu gadījumā, attēlu rekonstruējot ar dažādām fokusgrupēšanas pieejām

Alumīnija kubu centri – 20 mm (zaļā krāsā), 80 mm (zilā krāsā) un 140 mm (sarkanā krāsā). Kreisajā pusē – trokšņa samazināšana ar Gausa filtru ($\sigma = 2$ pikseli) un Sobela operatoru dziļuma novērtēšanai; labajā pusē – trokšņa samazināšana ar Gausa filtru ($\sigma = 5$ pikseli) un lokālā standartnovirze dziļuma novērtēšanai.

balstītā FS pieeja uzrādīja arī būtiski mazāku noteiktā dziļuma nenoteiktību, liecinot par kopumā uzlabotu šīs FS pieejas veikspēju, salīdzinot ar malu noteikšanā balstīto FS. Jāatzīmē, ka augstāka noteiktā dziļuma precizitāte ar mazāku nenoteiktību ir novērojama dziļāk lokalizētiem objektiem, savukārt seklos dziļumos tā pasliktinās. Tas ir saistīts ar FS izmantoto fizikālo metriku atkarību no MCS, jo MCS amplitūdas izmaiņa uz attāluma vienību palielinās, dziļumam pieaugot, un tā rezultātā FS metriku variācija kļūst izteiktāka. Ņemot vērā MCS amplitūdas uz attāluma vienību izmaiņas ietekmi uz FS pieeju, mazāku noteiktā dziļuma nenoteiktību var novērot vieglākiem joniem pie zemākām enerģijām, liecinot par uzlabotu veikspēju 250 MeV protoniem 16 cm testa objekta gadījumā, savukārt 32 cm testa objekta gadījumā – 250–330 MeV protoniem un abām He-Rad pieejām.

4.2. tabula

Noteiktais attēloto objektu dziļums un tā nenoteiktība 16 cm biezā testa objektā, izmantojot malu noteikšanā balstītu fokusgrupēšanas pieeju

Daļiņa, kinētiskā enerģija	Noteiktais objekta dziļums, mm		
	$z = 20$ mm	$z = 80$ mm	$z = 140$ mm
protoni, 250 MeV	$18,5^{+18}_{-17}$	$76,1^{+13}_{-14}$	$141,0^{+8}_{-9}$
protoni, 700 MeV	$23,7^{+27}_{-22}$	$75,2^{+24}_{-26}$	$139,7^{+16}_{-19}$
^3He joni, 261 MeV/u	$20,6^{+22}_{-19}$	$74,9^{+17}_{-20}$	$141,2^{+12}_{-14}$
^4He joni, 220 MeV/u	$22,3^{+25}_{-20}$	$75,9^{+19}_{-22}$	$140,3^{+15}_{-16}$

4.3. tabula

Noteiktais attēloto objektu dziļums un tā nenoteiktība 16 cm biezā testa objektā, izmantojot lokālajā *WEPL* variācijā balstītu fokusgrupēšanas pieeju

Daļiņa, kinētiskā enerģija	Noteiktais objekta dziļums, mm		
	$z = 20$ mm	$z = 80$ mm	$z = 140$ mm
protoni, 250 MeV	$20,8^{+6}_{-8}$	$76,5^{+8}_{-8}$	$141,1^{+3}_{-3}$
protoni, 700 MeV	$19,5^{+18}_{-17}$	$77,0^{+10}_{-11}$	$141,4^{+8}_{-7}$
^3He joni, 261 MeV/u	$18,5^{+11}_{-16}$	$77,2^{+9}_{-10}$	$142,2^{+5}_{-5}$
^4He joni, 220 MeV/u	$20,4^{+13}_{-16}$	$77,3^{+9}_{-9}$	$140,6^{+5}_{-6}$

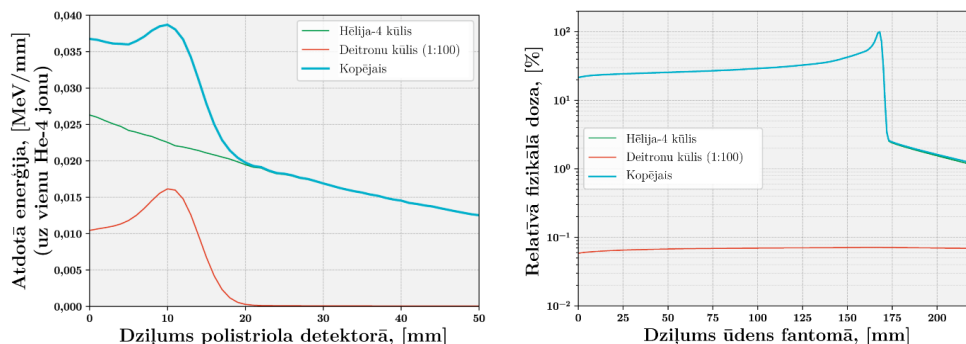
4.6. Jaukti hēlija-deitronu kūļa pacienta pozīcijas monitorēšanai

Papildus rezultāti sniegti promocijas darba 10. nodaļā. Vispirms, izskatot noskrējiena reģistrēšanas pieeju, 4.19. attēlā parādīts He-D kūļa atdotās enerģijas dziļuma profils polistirola detektorā un ūdens objektā.

He-D kūļa fluences attiecības izvēlē zemākā izskatītā attiecība 1 : 500 nav pietiekama, lai skaidri nošķirtu deitronus no hēlija-4 terapeitiskā kūļa sekundāro fragmentu fona. Izteiktas izmaiņas reģistrētajā enerģijas dziļuma profilā novērojamas jau pie 1 : 100 attiecības – 36–70 % pieaugums attiecībā pret fragmentu fonu (atkarībā no ģeometrijas un enerģijas līmeņa). Ar fluences attiecību 1 : 10 iespējams panākt 5,5 līdz 9,2 reizes lielāku atdotās enerģijas pieaugumu, taču tiek palielināta fizikālā doza ūdens objektā (pacientā) – 0,06–0,09 % pie attiecības 1 : 100 līdz 0,6–0,9 % pie 1 : 10.

Tika izvērtēta arī kūļa fluences attiecības ietekme uz RBE. Ieejas plato reģionā būtiskas izmaiņas netika novērotas, savukārt RBE vērtības Brega pīķī samazinājās no 3,95 tīram hēlija-4 jonu kūlim līdz 3,92 un 3,68 attiecīgi pie fluences attiecībām 1 : 100 un 1 : 10. RBE samazinājumu kompensē palielinātā fizikālā doza – bioloģiski efektīvās dozas izmaiņas ir

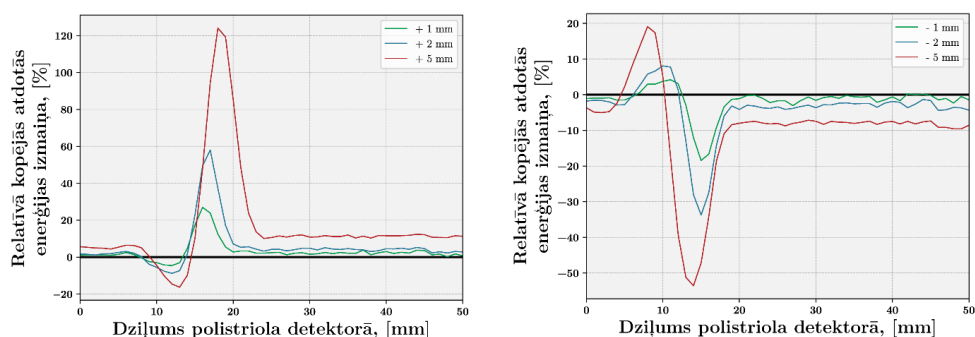
minimālas ar maksimālajām novirzēm 0,002 GyRBE un 0,022 GyRBE pie 1 : 100 un 1 : 10, salīdzinot ar tīru hēlija-4 jonu kūli.



4.19. attēls. Jaukta He-D kūļa ar fluences attiecību 1 : 100 atdotās enerģijas dziļuma profili polistirola detektorā (kreisajā pusē) un relatīvās fizikālās dozas pienesums ūdens objektā (labajā pusē).

Dati 32 cm biežam testa objektam, izmantotā deitronu enerģija – 154,7 MeV/u.

Visbeidzot, jauktā He-D kūļa lietojumam tika novērtēta jutība pret noskrējiena nobīdēm, kā redzams 4.20. attēlā. Ņemot vērā novēroto, fluences attiecība 1 : 100 izvēlēta kā optimāla starp papildu fizikālās dozas ieguldījumu pacientā un noskrējiena nobīžu jutību – iespējams reģistrēt 1 mm nobīdi (detektorā atdotās enerģijas izmaiņas ~ 10–20 %, ja izmaiņa laterāli aptver visu kūli), ja anatomiskās izmaiņas, kas izraisa noskrējiena nobīdi, nosedz > 25 % no apstarošanas lauka izmēra. Nepieciešami turpmāki pētījumi, lai novērtētu absolūtās jutības ierobežojumu ietekmi ar reālu detekcijas sistēmu.



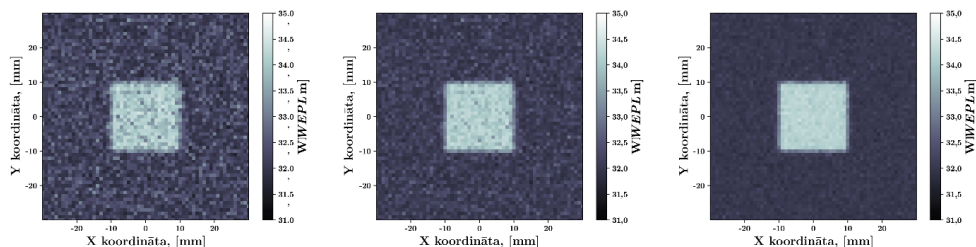
4.20. attēls. Atdotās enerģijas dziļuma profilu jutība polistirola detektorā pret noskrējiena nobīdēm, apstarojot 16 cm objektu ar jauktu He-D kūli (fluences attiecība 1 : 100).

Kā otrā pieceja tika izvērtēta divdimensionālā He-D-Rad attēlveidošana. Datu filtrēšana attēla rekonstrukcijai vispirms diskriminēja deitronus no sekundārajiem protoniem un tritoniem, izmantojot daļiņu identifikācijas $\Delta E - E$ filtru. Tomēr deitronu attēlveidošanas kūļa primārās daļiņas pārklājas ar kodolreakcijās ģenerētajiem deitroniem no hēlija-4 jonu terapijas kūļa – palielināts attēlveidošanas troksnis un samazināta WEPL precizitāte. Promocijas darbā

izstrādāta papildu diskriminācijas metode, balstoties filtrēšanā pēc relatīvā kustības leņķa – attēlveidošanas kūļa deitroniem MCS dēļ ir šaurāks relatīvo leņķu sadalījums, savukārt kodolfragmentācijas produktiem – platāks. Sākotnēji tika piemērota relatīvā leņķa sliekšņa vērtība $\pm 0,1$ rad, lai izslēgtu liela leņķa MCS attēlveidošanas kūļa deitroniem, kam sekoja divkārsā Gausa sadalījuma aproksimācija:

$$w_1 \cdot \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_{MCS_{primary}}^2}} e^{-\frac{\Delta\theta_{x(y)}^2}{2\sigma_{MCS_{primary}}^2}} + w_2 \cdot \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_{nuclear_{secondary}}^2}} e^{-\frac{\Delta\theta_{x(y)}}{2\sigma_{nuclear_{secondary}}^2}}, \quad (4.1)$$

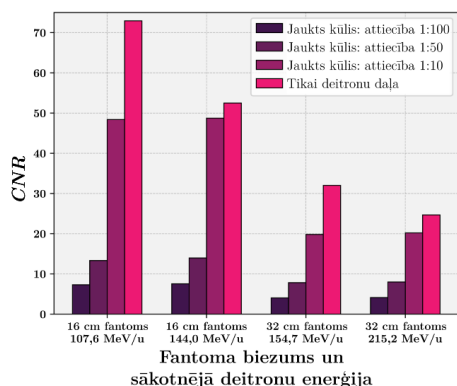
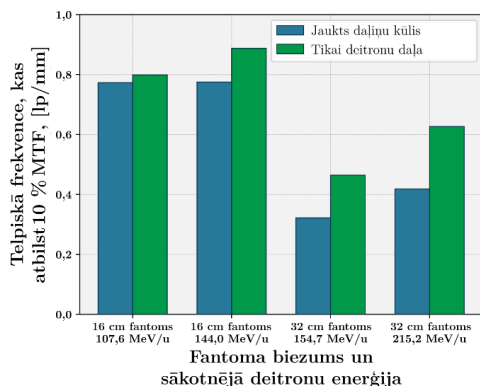
lietojot mazāko $\sigma_{MCS_{primary}}$ kā 3σ filtru. Izstrādātā filtrēšanas pieeja būtiski uzlaboja kodolfragmentācijas fragmentu atmešanu no datu kopas attēla rekonstrukcijai, saglabājot tikai $\sim 14,5$ % un $\sim 26,0$ % (attiecīgi 16 cm un 32 cm objektiem) sekundāro deitronu pie fluences attiecības 1 : 100. Saglabāto sekundāro deitronu skaitu var samazināt līdz ~ 14 % un $\sim 2,5$ %, attiecīgi palielinot fluences attiecību līdz 1 : 50 un 1 : 10, kas rezultējas būtiski uzlabotā attēla kvalitātē, kā redzams 4.21. attēlā.



4.21. attēls. Augsta kontrasta fantoma rekonstruētie He-D-Rad attēli 16 cm objektā, izmantojot fluences attiecības 1 : 100 (kreisajā pusē), 1 : 50 (vidū) un 1 : 10 (labajā pusē).
Dati 32 cm biezam testa objektam, izmantotā deitronu enerģija – 215,2 MeV/u.

He-D-Rad rekonstruēto attēlu telpiskā izšķirtspēja (telpiskā frekvence pie 10 % *MTF*) un *CNR* kvantitatīvi sniegta 4.22. attēlā. Ja fluences attiecība ir 1 : 100, 16 cm objektā izšķiramā telpiskā frekvence ir 0,77 lp/mm, samazinoties līdz 0,32–0,42 lp/mm 32 cm objektā. Izšķiramās telpiskās frekvences ir par 3–15 % un 44–50 % (attiecīgi 16 cm un 32 cm objektiem) zemākas nekā “tīrā” deitronu kūļa gadījumā, taču rādītāji pieaug, ja fluences attiecība ir 1 : 10.

Izteiktāku fluences attiecības ietekmi var novērot *CNR* vērtībām. Ja tā ir 1 : 100, *CNR* ir 4–7 diapazonā (atkarībā no ģeometrijas un enerģijas), pieaugot 1,8–1,9 reizes, ja fluences attiecība ir 1 : 50, un 4,9–6,6 reizes, ja attiecība ir 1 : 10. Ja fluences attiecība ir 1 : 10, sasniedzamais *CNR* ir ~ 62 –93 % no “tīrā” deitronu kūļa radiogrāfijas. Kopumā fluences attiecība 1 : 10 ir piemērotāka divdimensionālai He-D-Rad attēlveidošanai ar uzlabotu attēla kvalitāti. Turpmākos pētījumos fluences attiecību 1 : 100 iespējams apsvērt, izmantojot papildu datu filtrēšanu pēc laika, lai saglabātu zemu attēlveidošanas dozu.



4.22. attēls. Deitronu enerģijas un attēlotā objekta biezuma ietekme uz telpisko izšķirtspēju (kreisajā pusē) un CNR (labajā pusē) rekonstruētajos He-D-Rad attēlos.

Telpiskā izšķirtspēja ir sniegta fluences attiecībai 1 : 100 un salīdzināta ar tīru deitronu kūli. CNR vērtības sniegta fluences attiecībām 1 : 100, 1 : 50 un 1 : 10 un salīdzinātas ar tīru deitronu kūli.

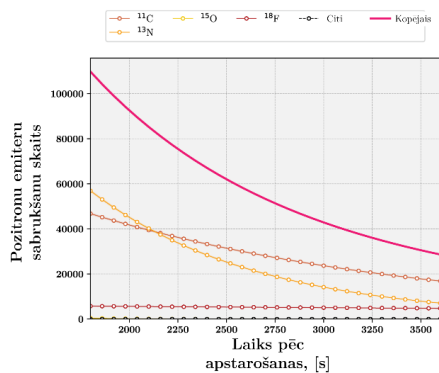
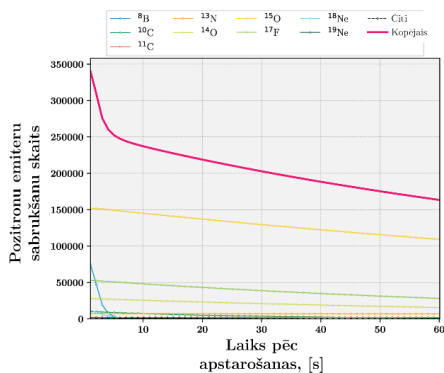
4.7. Brega pīķa pozīcijas noteikšana hēlija jonu terapijā. Pozitronu emisijas tomogrāfija un tūlītējo gamma fotonu signāla uzlabošana

4.7.1. Hēlija-4 jonu radīti unikāli e^+e^- anihilācijas notikumu sadalījumi

Papildus rezultāti sniegti promocijas darba 11. nodaļā – signāla detektēšanas laika un apstarotā materiāla ķīmiskā sastāva ietekme, kā arī noskrējiena nobīžu jutības kvantitatīvs novērtējums. Šeit sniegtie rezultāti uzsvēr tikai fluora-17 un fluora-18 unikālo pienesumu elektronu-pozitronu anihilācijas notikumu telpiskajā sadalījumā, kas inducēts ar hēlija-4 jonu kūli.

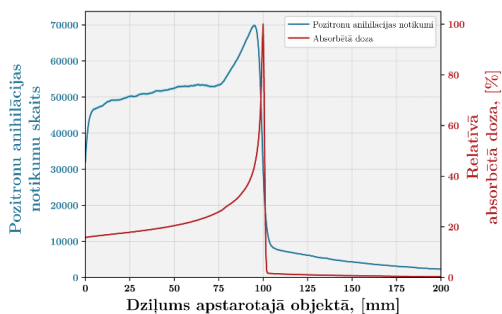
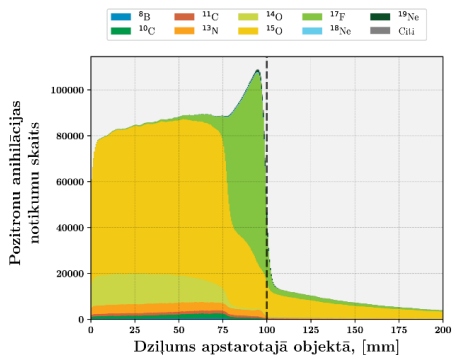
4.23. attēlā redzama β^+ sabrukšanas atkarība no laika – signāla integrācijas laika logiem no 1 sekundes līdz 60 sekundēm un no 30 sekundēm līdz 60 minūtēm pēc apstarošanas. 4.24. attēlā redzams elektronu-pozitronu anihilācijas notikumu telpiskais sadalījums, integrējot no 1 sekundes līdz 60 sekundēm pēc apstarošanas, norādot arī korelāciju ar absorbētās dozas sadalījumu. Analogi, 4.25. attēlā sniegta informācija signāla integrācijas logam no 30 minūtēm līdz 60 minūtēm pēc apstarošanas.

Izskatītajos ar skābekli bagātos materiālos – ūdenī un mīkstajos audos – būtisku ieguldījumu β^+ sabrukšanā līdz aptuveni 300 sekundēm pēc apstarošanas dod fluors-17. Analizējot ilgākas laika skalas, fluora-18 ieguldījumu var novērot > 30 minūtes pēc apstarošanas. Laika skalās > 30 minūtes fluora-18 β^+ sabrukšanas ieguldījums konkurē ar slāpekli-13 un oglekli-11 – atkarībā no skābekļa kodolu īpatsvara. Kvantitatīvi fluors-18 attiecināms uz 9 %, 3 %, 1 % un 3 % no β^+ sabrukšanas notikumiem laika intervālā 30–60 minūtes pēc apstarošanas (ūdenim, mīkstajiem audiem, taukaudiem un kaulaudiem), savukārt intervālā 1–3 stundas – attiecīgi 40 %, 15 %, 5 % un 17 %. Šis aspekts tika papildus kvantitatīvi izskatīts pēc MC simulācijās aprēķinātā kodolu ģenerēšanas iznākuma ūdenim, mīkstajiem audiem, kaulaudiem un taukaudiem – skābekļa masas daļas ir attiecīgi 88,8 %, 63,0 %, 44,6 % un 23,3 %.



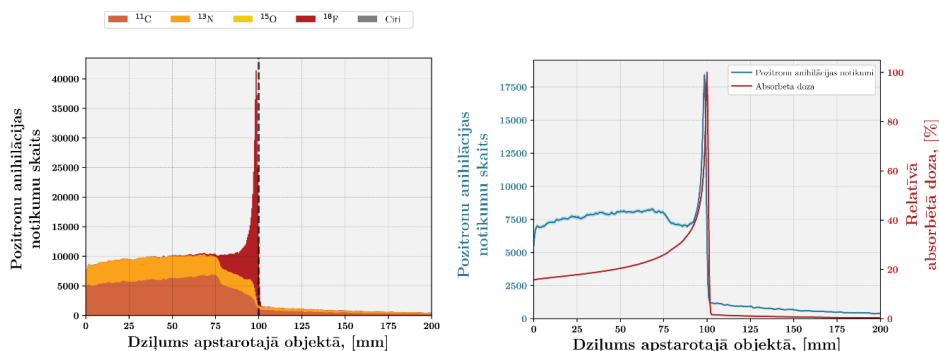
4.23. attēls. β^+ sabrukšanas atkarība no laika un izotopiskie ieguldījumi pēc ūdens apstarošanas – signāla integrēšanas laika logiem 1–60 s (kreisajā pusē) un 30–60 min (labajā pusē).

Dati sniegti hēlija-4 jonu kūlīm ar enerģiju 115,3 MeV/u.



4.24. attēls. e^+e^- anihilācijas telpiskais sadalījums un izotopiskie ieguldījumi pēc ūdens apstarošanas (kreisajā pusē) un korelācija ar dozas sadalījumu (labajā pusē), integrācija 1–60 s.

Dati sniegti hēlija-4 jonu kūlīm ar enerģiju 115,3 MeV/u.



4.25. attēls. e^+e^- anihilācijas telpiskais sadalījums un izotopiskie ieguldījumi pēc ūdens apstarošanas (kreisajā pusē) un korelācija ar dozas sadalījumu (labajā pusē), integrācija 30–60 min.

Dati sniegti hēlija-4 jonu kūlim ar enerģiju 115,3 MeV/u.

Salīdzinot ar ūdeni, fluora-17 kodolu ģenerēšanas iznākums samazinās par 33 %, 45 % un 70 % attiecīgi mīkstajos audos, kaulaudos un taukaudos, savukārt fluora-18 – par 31 %, 25 % un 69 %. Aprēķinātais fluora-17 un fluora-18 kodolu ģenerēšanas iznākums samazinās, arī pieaugot hēlija-4 jonu enerģijai – par 6 % un 19 % pie 171,4 MeV/u un par 22 % un 35 % pie 217,0 MeV/u, salīdzinot ar 115,3 MeV/u.

Novērtējot e^+e^- anihilācijas notikumu telpisko sadalījumu, skābekļa bagātos materiālos izteiktus pīķus veido fluors-17 (līdz 10 minūtēm pēc apstarošanas) un fluors-18 (no 30 minūtēm pēc apstarošanas) – attiecīgi < 3 mm un < 1,5 mm pirms Brega pīķa. Fluora-17 ieguldījumam ir nozīmīga loma arī laika skalās starp kūļa impulsiem – verifikācijas iespējas kūļa piegādes laikā.

Galvenās kodolreakcijas fluora-17 ģenerēšanai ar hēlija-4 jonu kūli ir $^{16}\text{O}(\alpha, 2n + p)^{17}\text{F}$ (sliedšņa enerģija 34,6 MeV, enerģija ar maksimālo mijiedarbības šķērsgrizumu ~ 60 MeV) un $^{16}\text{O}(\alpha, d + n)^{17}\text{F}$ (sliedšņa enerģija 31,8 MeV, enerģija ar maksimālo mijiedarbības šķērsgrizumu ~ 50 MeV). Savukārt fluoram-18 $^{16}\text{O}(\alpha, n + p)^{18}\text{F}$ (sliedšņa enerģija 23,2 MeV, enerģija ar maksimālo mijiedarbības šķērsgrizumu ~ 40 MeV) un $^{16}\text{O}(\alpha, d)^{18}\text{F}$ (sliedšņa enerģija 20,4 MeV, enerģija ar maksimālo mijiedarbības šķērsgrizumu: ~ 30 MeV). Šo kodolreakciju raksturlielumi izskaidro fluora-17 un fluora-18 ģenerēšanu tuvu Brega pīķim – unikāla iezīme hēlija-4 joniem, jo pie jona atomskaitļa < 5 iespējama tikai mērķa kodolu fragmentācija. Hēlija-4 joni uzrādīja augstāko fluora-18 un fluora-17 kodolu ģenerēšanas iznākumu starp IBT jonu tipiem (protoni un ogleklis), liecinot par vēlamām signāla telpiskajām īpašībām. Uzlabotas īpašības lietojumam verifikācijā tika novērotas arī hēlija-3 jonu kūļiem.

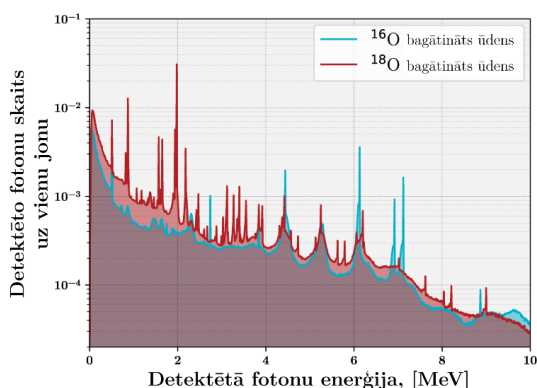
PET sistēmas telpiskās izšķirtspējas ietekme tika īsi novērtēta teorētiskā līmenī, kā sniegts promocijas darba 11. nodaļas noslēgumā – iespējami ierobežojumi minēto e^+e^- anihilācijas notikumu telpisko sadalījumu detektēšanai. Neskatoties uz to, rezultāti sniedz būtiskas atziņas, lai attīstītu PET balsītas noskrējiena verifikācijas metodes specifiski hēlija-4

IBT, balstoties unikālās e^+e^- anihilācijas notikumu telpiskajās iezīmēs, salīdzinot ar citiem jonu kūļiem, kas tiek izmantoti klīniski.

4.7.2. Tūlītējo gamma fotonu signāla uzlabošana ar ^{18}O kā kontrastvielu

Papildu rezultāti ir sniegti promocijas darba 12. nodaļā. Šeit sniegtais kopsavilkums fokusējas uz simulētajām PG fotonu virtuālām detektēšanas pieejām ar ^{18}O -ūdeni pildītā audzēja ģeometrijā, sniedzot salīdzinājumu pret ^{16}O -ūdeni. Promocijas darbā sniegti papildu rezultāti par sekundāro neitronu fona ietekmi, šeit sniedzot tikai galvenos novērojumus.

Vispārīgo PG fotonu raksturlielumu izvērtēšanai 4.26. attēlā sniegti detektēto PG fotonu (sfērisks detektors) enerģijas spektri, kas ģenerēti, apstarojot ^{16}O -ūdeni un ^{18}O -ūdeni. ^{18}O -ūdenim ir augstāks PG fotonu emisiju skaits un vairākas unikālas, diskrētas spektrālās līnijas, salīdzinot ar ^{16}O -ūdeni kā referenci, it īpaši enerģiju diapazonā < 4 MeV. Detektētais ģenerēto PG fotonu iznākums šajā diapazonā pieauga par 95,9 %, 89,2 % un 83,8 % (trīs hēlija-4 jonu enerģijām) ar ^{18}O -ūdeni attiecībā pret ^{16}O -ūdeni. Unikālās PG fotonu spektrālās līnijas atbilst vairāku kodolu relaksācijai – ^{18}O , ^{19}F , ^{19}Ne , ^{20}Ne un ^{21}Ne –, kas rodas, hēlija-4 joniem mijiedarbojoties ar ^{18}O atomiem (spektrālās līnijas apkopotas promocijas darba 12. nodaļā).



4.26. attēls. Detektēto PG fotonu enerģijas spektru salīdzinājums, apstarojot ^{16}O -ūdeni un ^{18}O -ūdeni.

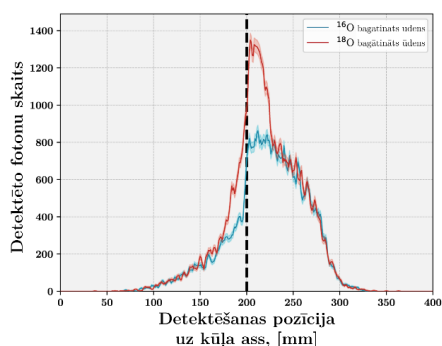
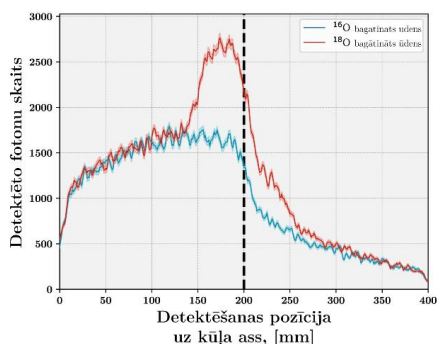
Dati sniegti hēlija-4 jonu kūlim ar enerģiju 115,3 MeV/u.

Papildu rezultāti par ^{18}O kodolu vispārīgu ietekmi uz PG fotonu fizikālajiem raksturlielumiem, salīdzinot ar ^{16}O -ūdeni kā referenci, sniegti promocijas darba 12. nodaļā. Salīdzinot ar ^{16}O -ūdeni, ^{18}O -ūdens saglabāja līdzīgas laika un telpiskās PG fotonu emisijas īpašības ar augstākiem fotonu ģenerēšanas iznākumiem. ^{18}O -ūdenim tika novērots par ~ 5 –10 % augstāks maksimālais sekundāro neitronu iznākums, taču, apskatot to relatīvi, maksimālā sekundāro neitronu iznākuma attiecība pret maksimālo PG fotonu iznākumu bija augstāka ^{16}O -ūdenim (~ 3 –20 % atkarībā no enerģijas). Tādējādi ar ^{18}O -ūdeni iespējams sasniegt salīdzināmu vai pat nedaudz uzlabotu neitronu fona trokšņa diskrimināciju (pēc ToF vai ar

detektora pozīciju). PG fotonu laika un telpisko raksturlielumu korelācija ar noskrējienu bija salīdzināma starp ^{16}O - un ^{18}O -ūdeni, taču zemākām nenoteiktībām ^{18}O -ūdenī.

Gadījumā, kad ^{18}O -ūdens lokalizēts tikai audzēja reģionā, ietekme uz PG fotonu iznākumu ir samazināta – enerģiju diapazonā > 4 MeV attiecībā pret ^{16}O -ūdeni būtiskas atšķirības netika novērotas, taču var izšķirt izteiktas spektrālās līnijas līdz 2 MeV, īpaši 1,98 MeV. Kvantitatīvi detektētais PG fotonu iznākums palielinājās par 13 % (< 10 MeV) un 16 % (0,5–3 MeV) “audzējam”, kas pildīts ar ^{18}O -ūdeni, salīdzinot ar ^{16}O -ūdeni kā referenci.

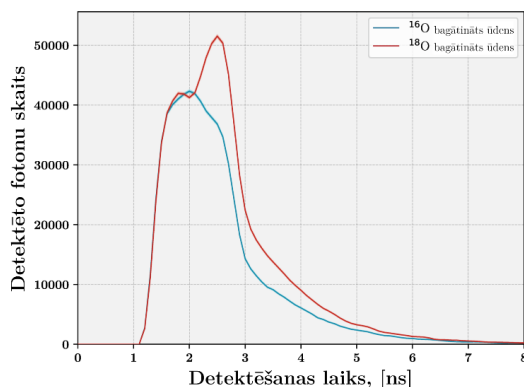
Detektēto PG fotonu telpiskais sadalījums ar virtuāliem vienas un vairāku spraugu kolimatoriem redzams 4.27. attēlā. Attiecībā pret ^{16}O -ūdeni kā referenci, audzēja reģionā tika novērots vidēji ~ 63 % un ~ 69 % lielāks detektēto PG fotonu skaits attiecīgi ar virtuāliem vairāku un vienas spraugas kolimatoriem. Abos gadījumos ^{18}O -ūdenim tika novērota uzlabota jutība pret noskrējiena nobīdēm, un reģistrēto nobīžu nenoteiktības bija zemākas. Matemātiski novērtējot primārā kūļa intensitātes ietekmi, tika novērtēts, ka ir nepieciešams 1,5–2,5 un 2,5–3 reizes (attiecīgi vairāku un vienas spraugas kolimatoriem) mazāks hēlija-4 jonu skaits, lai sasniegtu reģistrētās noskrējiena nobīdes nenoteiktību ± 1 mm. Iegūtie rezultāti liecina par iespējamu noskrējiena verifikācijas precizitātes uzlabojumu pie zemākiem dozās līmeņiem, izmantojot ^{18}O -ūdeni, tomēr absolūto hēlija-4 jonu skaitu, kas statistiski nepieciešams, ietekmē vairāki faktori, kas netika ņemti vērā pašreizējā darbā ar virtuālu, idealizētu detektoru.



4.27. attēls. Detektēto PG fotonu telpisko sadalījumu salīdzinājums ar ^{16}O - un ^{18}O -ūdeni pildītiem audzēja tilpumiem, reģistrēts ar virtuāliem vairāku (kreisajā pusē) un vienas (labajā pusē) spraugu kolimatoriem.

Dati sniegti hēlija-4 jonu kūlim ar enerģiju 171,4 MeV/u, vairāku spraugu kolimators ar $\pm 2^\circ$, vienas spraugas kolimators ar spraugu $\pm 2,5$ mm.

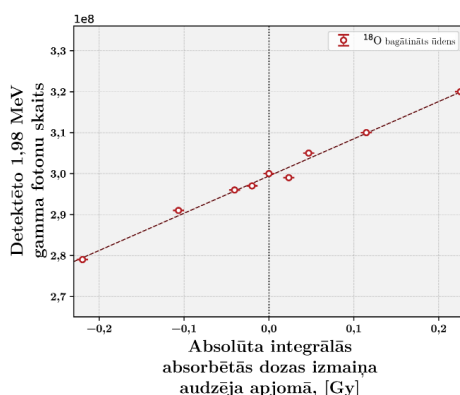
Papildus telpiskajām īpašībām ar virtuālu detektoru tika novērtēti detektēto PG fotonu ToF sadalījumi PG fotonu laika reģistrēšanas pieejai, kā redzams 4.28. attēlā. ^{18}O -ūdenim tika novērota uzlabota jutība pret noskrējiena nobīdēm, un reģistrēto nobīžu nenoteiktības bija zemākas, novērojot izteiktākas izmaiņas ToF sadalījumā pie vienādas noskrējiena nobīdes. Minimālā hēlija-4 jonu skaita novērtēšana, lai sasniegtu noteiktu reģistrētās nobīdes nenoteiktības līmeni, PG fotonu laika reģistrēšanas pieejā ir sarežģītāka. Neskatoties uz to, ^{18}O -ūdenim nepieciešams mazāks primāro daļiņu skaits, lai sasniegtu vienādu nenoteiktības līmeni ToF sadalījuma raksturlielumiem, kas tika izskatīti pētījumā.



4.28. attēls. Ar virtuālu detektoru reģistrēto PG fotonu ToF sadalījumu salīdzinājums ar ^{16}O - un ^{18}O -ūdeņi pildītiem audzēja tilpumiem.

Dati sniegti hēlija-4 jonu kūlim ar enerģiju 171,4 MeV/u, virtuālā cilindriskā detektora garums – 50 mm.

Visbeidzot, ^{18}O -ūdens unikālās spektrālās īpašības tika izvērtētas lietojumam PG fotonu spektroskopijā. Tika noteikti raksturīgie spektrālie pīķi, novērtējot detektēto PG fotonu intensitātes izmaiņas attiecībā pret noskrējiena nobīdes lielumu un integrālās absorbētās dozas izmaiņu “audzēja” tilpumā. Augstākie Pīrsona korelācijas koeficienti (0,89 līdz 0,99) starp spektrālās līnijas intensitātes relatīvo izmaiņu un Brega pīķa pozīcijas nobīdi tika novēroti pie 0,82 MeV, 0,87 MeV, 1,65 MeV, 1,94 MeV, 1,98 MeV un 2,18 MeV. Augstākā jutība un uzlabota korelācija tika novērota 1,98 MeV spektrālajai līnijai, atkarība no integrālās absorbētās dozas izmaiņām redzama 4.29. attēlā. ^{18}O -specifisko spektrālo līniju absolūtā jutība un statistiskie rādītāji integrālās dozas monitorēšanai sniegti 4.4. tabulā. 0,87 MeV, 1,94 MeV un 1,98 MeV spektrālo līniju intensitātes reģistrēšana ļautu noskrējiena nobīžu un integrālās dozas izmaiņu monitorēšanu, izmantojot ^{18}O -ūdeņi kā kontrastvielu.



4.29. attēls. ^{18}O kodoliem specifiskās 1,98 MeV spektrālās līnijas absolūtā intensitāte atkarībā no integrālās dozas izmaiņām simulētajā audzēja tilpumā.

Dati sniegti hēlija-4 jonu kūlim ar enerģiju 171,4 MeV/u un reģistrēti ar sfērisku detektoru, $5,3 \cdot 10^{10}$ daļiņas – 2 Gy integrālā doza audzējā no vienas enerģijas Brega pīķa.

¹⁸O kodoliem specifisko spektrālo līniju intensitātes jutība pret integrālās dozas izmaiņām (piegādājot 2 Gy “audzējā”)

PG fotonu enerģija	Jutība pret dozas izmaiņām, [detektētais skaits/Gy]	Determinācijas koeficients R^2
0,87 MeV	$3,79 \cdot 10^7 \pm 0,1 \%$	0,956
1,65 MeV	$7,99 \cdot 10^6 \pm 0,3 \%$	0,812
1,94 MeV	$1,51 \cdot 10^7 \pm 0,2 \%$	0,885
1,98 MeV	$9,09 \cdot 10^7 \pm 0,1 \%$	0,990

SECINĀJUMI

Lai uzlabotu vieglo jonu terapiju vēža pacientu ārstēšanai, promocijas darba pētījumā tika izskatītas divas inovatīvas pieejas – *FLASH* efekta lietojums, piegādājot starojumu ar ļoti augstu dozas jaudu, un noskrējiena verifikācijas metožu izstrāde, lai sasniegtu nepieciešamo precizitāti augstas dozas piegādei. Promocijas darba rezultāti prezentē jaunus eksperimentālos rezultātus par radiācijas ķīmijas izmaiņu lomu *FLASH* efektā, veicot apstarošanu ar ļoti augstu doza jaudu, *FLASH* efekta dozimetrisko sliekšņvērtību atkarību no jonu veida, ļoti augstas dozas jaudas starojuma piegādes tehnoloģisko metožu analīzi vieglo jonu kūļiem un izstrādi skaitļošanas rīkiem, lai veiktu kvantitatīvu šo metožu salīdzinājumu. *FLASH* efektam nepieciešami arī augstas dozas līmeņi, tāpēc tika izstrādātās un ar Montekarlo simulācijām novērtētas jaunas noskrējiena verifikācijas metodes, kas nodrošinātu nepieciešamo starojuma piegādes precizitāti – augstas enerģijas protonu un hēlija-3 jonu radiogrāfijas anatomiskai verifikācijai pirms procedūras, jaukti hēlija-deitronu daļiņu kūļi anatomiskai monitorēšanai terapijas laikā un *in-vivo* dozas verifikācijas metodes, detektējot unikālu pozitronu-elektronu anihilācijas notikumu telpiskos sadalījumus, ko inducē hēlija-4 joni, un lietojot ^{18}O kodoliem bagātinātu ūdeni tūlītējo gamma fotonu signāla pastiprināšanai.

Promocijas darbā sasniegtos rezultātus var izmantot jaunu jonu terapijas klīnisko metožu izstrādē, lai uzlabotu veselo audu pasargāšanu, mazinātu terapijas piegādes nenoteiktības un kopumā uzlabotu ārstēšanas iznākumu. Uzmanību veltot hēlija jonu terapijai, rezultāti sniedz pienesumu šīs metodes attīstībai, kā arī šai metodei pielāgotu daļiņu paātrinātāju projektēšanā – *CERN NIMMS HeLICS* sinhrotrons. Plašāka rezultātu diskusija sniegta promocijas darbā.

Galvenie prezentētā pētījuma secinājumi

1. Izskatot ar skābekli piesātinātu tīru ūdeni, ūdeņraža peroksīda ražošana radiolīzes ceļā ar statistisku nozīmību ($p < 0,05$) samazinās, pieaugot dozas jaudai, – līdz 38 % samazinājums, vidējai dozas jaudai pieaugot līdz 100 Gy/s, salīdzinot ar 0,1–1 Gy/s. Novērotā dozas jaudas atkarība izzūd ($p > 0,05$) hidratēto elektronu uztvērēju klātbūtnē – slāpekļa oksīda vai nātrija nitrāta ar koncentrāciju $> 250 \mu\text{M}$ – vai samazinoties skābekļa parciālajam spiedienam no 21 % līdz 4 %.
2. Piegādājot impulsveida kūļus, ietekmi uz ūdeņraža peroksīda ražošanas izmaiņām tīrā ūdenī vislabāk apraksta kūļa laika mikrostrukturā raksturlielumi kā impulsa vai kūļa paketes dozas jaudas definīcijas, salīdzinot ar vidējo dozas jaudu, lineārās regresijas analīzē iegūstot attiecīgi determinācijas koeficientus R^2 0,93 un 0,92, salīdzinot ar 0,55.
3. Eksperimentālo mērījumu rezultāti liecina par kūļa laika mikrostrukturā, hidratēto elektronu un molekulārā skābekļa lomu radiācijas ķīmijas izmaiņās pie ļoti augstas dozas jaudas apstarošanas. Rezultāti sniedz pienesumu tālākai attīstībai *FLASH* efekta radikāļu rekombinācijas hipotēzei, kā arī izmantojami Montekarlo modeļu uzlabojumiem.
4. Balstoties eksperimentālos validācijas mērījumos (1.–3. punkts), tika izstrādāts teorētisks modelis, lai novērtētu *FLASH* efekta dozas sliekšņvērtību, izmantojot hidratēto elektronu koncentrāciju kā novērtējuma parametru. Izstrādātais modelis ļauj novērtēt *FLASH* efekta dozas sliekšņvērtību atkarību no izmantotā jonu veida.

5. Balstoties izstrādātā modeļa (4. punkts) salīdzinošajā analizē starp 12 jonu veidiem, augstākas dozas sliekšņvērtības ir prognozējamās, pieaugot jona masai, hidratēto elektronu radiācijas ķīmiskā iznākuma samazinājuma un fizikālās dziļumdozas ietekmes dēļ. Piemēram, 1,2–1,3 reizes un 2–2,5 reizes augstākas *FLASH* efekta dozas sliekšņvērtības ir prognozētas attiecīgi hēlija-4 un oglekļa-12 joniem, salīdzinot ar protoniem. Tas rezultējas arī augstākā piegādātājā bioloģiski efektīvajā dozā audzēja tilpumā – 1,1–1,4 reizes hēlija-4 joniem un 1,8–3,0 reizes oglekļa-12 joniem, potenciāli ierobežojot piemērotību klīniskam lietojumam.
6. Balstoties prognozētajā *FLASH* efekta dozas sliekšņvērtības pieaugumā smagākiem joniem, relatīvās bioloģiskās efektivitātes telpiskā atšķirība ir samazināta – paaugstināta ieejas doza (48–62 % protoniem līdz 56–80 % oglekļa-12 joniem vienkāršā ģeometrijā). Optimāla augstas, vidējās un zemas izodozas līmeņu konformalitāte ir novērojama joniem starp hēiju un boru. Apsverot gan dozimetriskās sliekšņvērtības, gan dozas konformalitāti, optimālu *FLASH* efekta lietojumu iespējams sasniegt ar hēlija un litija joniem.
7. Tika izstrādāts zīmulkūļa algoritms, izmantojot jaunu laterālā dozas profila parametrizācijas funkciju – Gausa un divu loģistisku sadalījumu summa – un trīs locekļu pieeju lineārās enerģijas pārnesei (un saistīto parametru) modelēšanai. Izstrādātais algoritms atbilst Montekarlo references datiem, nepārsniedzot < 1 % atšķirību izskatītajiem parametriem interešu reģionā, un ir lietojams protoniem, hēlija, litija un oglekļa joniem klīniskā enerģiju diapazonā. Algoritms pielāgots dozas jaudas aprēķinam aktīvai zīmulkūļa skenēšanai.
8. Ļoti augstas dozas jaudas starojuma piegādes metožu salīdzinošā analīze ar vieglo jonu kūļiem liecināja par protonu transmisijas kūļiem un trīsdimensionālo noskrējiena modulatoru izmantošanu ar protonu un hēlija-4 jonu kūļiem kā piemērotākajām pieejām tehnoloģiskai integrācijai *CERN NIMMS* HeLICS sinhrotrona dizainam, kas izskatīts promocijas darbā.
9. Fokusējoties uz hēlija-4 jonu terapiju ar kompaktiem sinhrotroniem kā *CERN NIMMS* HeLICS, tika izstrādātas un kvantitatīvi izvērtētas vairākas noskrējiena verifikācijas metodes, lai nodrošinātu piegādes precizitāti, kas nepieciešama vieglo jonu *FLASH* terapijā:
 - 9.1. vienādas kūļa magnētiskās stingrības gadījumā ar hēlija-3 joniem iespējams sasniegt augstāku noskrējiena audos, salīdzinot ar hēlija-4 joniem, ļaujot pilna ķermeņa radiogrāfisku attēlveidošanu ar daļiņu paātrinātājiem kā *CERN NIMMS* HeLICS; vienāda noskrējiena gadījumā hēlija-3 joni sasniedz salīdzināmu attēla kvalitāti (telpisko izšķirtspēju $\pm 0,2$ lp/mm, kontrasta un trokšņa attiecību ± 3 % un vienādu ūdens ekvivalentā ceļa garuma vērtību precizitāti) un 10–15% samazinājumu attēlveidošanas dozai (vienādas kontrasta un trokšņa attiecības gadījumā), salīdzinot ar hēlija-4 joniem; apsverot vienādu kūļa magnētisko stingrību, hēlija-3 joni nodrošinātu labāku radiogrāfiskā attēla kvalitāti nekā hēlija-4 joni;
 - 9.2. izskatot augstas enerģijas protonu radiogrāfiju, ko sniedz *CERN NIMMS* HeLICS dizains, 330–500 MeV protonu enerģija nodrošina optimālu attēla kvalitāti (kompromiss starp telpisko izšķirtspēju 0,5–0,8 lp/mm, kontrasta un trokšņa attiecību 9–15) pilna ķermeņa radiogrāfiskai attēlveidošanai (anatomijas biezums > 32 cm);
 - 9.3. izmantojot no rekonstrukcijas plaknes dziļuma atkarīgus fizikālos parametrus (telpiskā izšķirtspēja vai lokālā ūdens ekvivalentā ceļa garuma variācija), fokusgrupēšanu var lietot

kā attēla rekonstrukcijas metodi, lai uzlabotu telpisko izšķirtspēju un ūdens ekvivalentā ceļa garuma vērtību precizitāti, kā arī sniegtu iespēju novērtēt attēlotā objekta dziļumu;

9.4. lokālajā ūdens ekvivalentā ceļa garuma variācijā balstīta fokusgrupēšanas nodrošina no rekonstrukcijas plaknes neatkarīgu telpisko izšķirtspēju, uzlabotu kontrasta un trokšņa attiecību un vidējo ūdens ekvivalentā ceļa garuma precizitāti 1–1,5 mm robežās, sniedzot uzlabotu veiktspēju attiecībā pret malu noteikšanā balstītu fokusgrupēšanu; turklāt augsta kontrasta apstākļos šī metode sniedz attēlotā objekta dziļuma novērtēšanu ar novirzēm diapazonā ± 5 mm un ievērojami samazinātu noteiktā dziļuma nenoteiktību, salīdzinot ar malu noteikšanā balstītu fokusgrupēšanu;

9.5. izmantojot hēlija-3 jonu un augstas enerģijas protonu radiogrāfiju kā metodes pozīcijas verifikācijai pirms procedūras ar *CERN NIMMS HeLICS* sinhrotronu, jauktus hēlija-deitronu kūļus var izmantot pozīcijas monitorēšanai hēlija-4 terapijas piegādes laikā;

9.6. jauktus hēlija-deitronu kūļus ar fluences attiecību 1 : 100 var izmantot noskrējiena reģistrēšanai un pozīcijas monitorēšanai terapijas piegādes laikā, detektējot noskrējiena nobīdes ± 1 mm (nehomogenitātes laterālais izmērs > 20 % no kūļa izmēra) ar $< 0,1$ % papildu fizikālo dozu un nenozīmīgu ietekmi uz bioloģiski efektīvo dozas sadalījumu;

9.7. izmantojot divkāršu Gausa sadalījumu relatīvo leņķu filtrēšanai un fluences attiecību 1 : 10, jauktus hēlija-deitronu kūļus var izmantot divdimensionālu radiogrāfisku attēlu iegūšanai terapijas piegādes laikā; izstrādātā pieeja sniedz adekvātu attēla kvalitāti – telpisko izšķirtspēju 0,4–0,6 lp/mm, kontrasta un trokšņa attiecību 20 un ūdens ekvivalentā ceļa garuma vērtību precizitāti $< 1,5$ mm; izstrādātā relatīvo leņķu filtrēšanas pieeja ir potenciāli lietojama arī jauktu oglekļa-hēlija kūļu pētniecībā oglekļa jonu terapijā;

9.8. unikāli hēlija-4 jonu kūļiem – tiek inducēti fluora-18 (^{18}F) un fluora-17 (^{17}F) kodoli un attiecīgie β^+ sabrukšanas signāli var uzlabot Brega pīķa pozīcijas noteikšanu ar pozitronu emisijas tomogrāfiju ar skābekli bagātos audos; ^{18}F pīķis elektronu-pozitronu anihilācijas telpiskajā sadalījumā ir ar nobīdēm $< 1,5$ mm attiecībā pret Brega pīķi vismaz 30 minūtes pēc apstarošanas, savukārt ^{17}F pīķis – ar nobīdēm < 3 mm līdz 10 minūtēm pēc apstarošanas;

9.9. ^{18}O -ūdeni var izmantot kā kontrastvielu hēlija-4 jonu terapijā (arī citiem jonu veidiem), lai uzlabotu tūlītējo gamma fotonu ģenerēšanas iznākumu par 84–96 % diapazonā < 4 MeV, salīdzinot ar ^{16}O -ūdeni (kontrastviela visā objektā); ^{18}O -ūdens neietekmē dozas sadalījumu, bet neitronu troksnis būtu salīdzināms vai samazināts;

9.10. ar ^{18}O -ūdeni (100 % koncentrācija) lokalizētā ģeometrijā detektēto tūlītējo gamma fotonu skaits ir paaugstināts par > 20 % enerģijām diapazonā 0,5–3 MeV, salīdzinot ar ^{16}O -ūdeni kā referenci (atkarība no audzēja ģeometrijas); tas rezultējas ar samazinātu – par divām līdz četrām reizēm – nepieciešamo primāro daļiņu skaitu, lai nodrošinātu reģistrētā noskrējiena nenoteiktību < 1 mm ar idealizētām telpiskā sadalījuma detektēšanas pieejām; līdzīgi uzlabojumi novērojami arī PG fotonu emisijas laika parametru detektēšanas pieejām;

9.11. ^{18}O -ūdens kā kontrastviela ļauj veikt arī spektroskopiskas tūlītējo gamma fotonu detektēšanas pieejas, reģistrējot specifisku spektrālo līniju – 0,87 MeV, 1,94 MeV un 1,98 MeV – intensitāti, iespējams monitorēt integrālo dozu, kas piegādāta audzējā, ar jutību $8 \cdot 10^6$ līdz $9 \cdot 10^7$ reģistrētie notikumi uz Greju (2 Gy piegāde un telpiski idealizēts detektors).

10. Promocijas darbā prezentētie rezultāti ir izmantojami kā fizikālā bāze turpmākiem pētījumiem un hēlija-4 jonu *FLASH* terapijas tehniskajai ieviešanai (dozimetriskās sliekšņvērtības, kūļa piegāde) un specifisko noskrējiena verifikācijas metožu pielāgošanai.

Rekomendācijas rezultātu praktiskam lietojumam un ieviešanai.

Nākotnes pētniecības virzieni

Tālāk apkopotas galvenās rekomendācijas turpmākiem pētniecības virzieniem, kas balstīti promocijas darbā sasniegtajos rezultātos, un rezultātu praktiskai ieviešanai.

1. Sniegtajiem rezultātiem par dozas sliekšņvērtības atkarību dažādiem jonu veidiem nepieciešama eksperimentāla validācija *in-vitro* vai *in-vivo* pētījumos. Izstrādātais dozas sliekšņvērtības novērtēšanas modelis prognozē arī potenciālu dozas jaudas sliekšņvērtības pieaugumu, palielinoties lineārai enerģijas pārnesei, – radiācijas ķīmijas kinētiskās simulācijas būtu vēlamas sākotnējai izpētei ar validāciju *in-vitro* vai *in-vivo* pētījumos.
2. Promocijas darbā eksperimentālā validācija (ūdeņraža peroksīda ražošanas atkarība no dozas jaudas) tika veikta ar zemas lineārās enerģijas pārnese jonizējošā starojuma veidiem – rentgenstarojuma fotoniem un elektroniem. Papildu mērījumi ar augstas lineārās enerģijas pārnese starojumu (protoni un jonu kūļi) sniegtu plašāku validāciju piedāvātajam radiācijas ķīmijas izmaiņu mehānismam pie ļoti augstas dozas jaudas. Sistemātiski pētījumi par molekulārā skābekļa koncentrācijas lomu sniegtu papildu informāciju par eksperimentālo rezultātu teorētisko pamatojumu. Radiācijas ķīmijas kinētiskās simulācijas ir nepieciešamas Montekarlo modeļu pielāgošanai, balstoties šajos rezultātos.
3. Izstrādāto zīmulkūļa dozas un dozas jaudas aprēķina algoritmu nepieciešams paplašināt, lai iekļautu audu heterogenitāti atbilstoši klīnisko pacientu anatomijām. Kvantitatīvi pētījumi, kas fokusēti uz ļoti augstas dozas jaudas piegādes metožu salīdzinājumu vieglo jonu kūļiem (kā sniegts 7. nodaļā), ir veicami, lai novērtētu tehniskās ieviešanas iespējamību daļiņu paātrinātāju sistēmās un raksturotu nepieciešamos dozimetriskos piegādes raksturlielumus.
4. Augstas enerģijas protonu un hēlija-3 jonu radiogrāfija tika izskatīta idealizētā scenārijā, tāpēc nepieciešams novērtēt ierobežojumus, kas saistīti ar reālu detektoru dizainu un izejas kūļa intensitāti. Turpmākiem salīdzinošiem pētījumiem būtu jāietver sarežģītas, pacientam identiskas anatomijas, kā arī jāizskata jaunas attēlu rekonstrukcijas pieejas, piemēram, izejas detektorā balstīta radiogrāfija. Nepieciešami arī papildu pētījumi, lai novērtētu tehniskos raksturlielumus, kas nepieciešami augstas enerģijas protonu un hēlija-3 jonu radiogrāfijas ieviešanai. Fokusgrupēšanas pieeja trīsdimensionālai attēlo objektu lokalizācijai nepieciešams pētīt sarežģītākās, pacientam pielīdzinātās anatomijās, fokusējoties uz iespējamību detektēt klīniski nozīmīgas noskrējiena nobīdes (zema kontrasta gadījums). Turpmāku trokšņa samazināšanas konvolūcijas kodolu izmēra optimizāciju un citu pieeju, piemēram, *Savitzky-Golay* filtra, izmantošanu fokusgrupēšanā, kā ietekmes faktorus uz attēla kvalitātes uzlabojumu un noteiktā dziļuma precizitāti nepieciešams izvērtēt sarežģītākās, pacientam pielīdzinātās anatomijās
5. Analogi aspekti augstas enerģijas protonu un hēlija-3 jonu radiogrāfijai jāizskata arī jauktu hēlija-deitronu kūļu lietojumam. Iespējamais pētījumu virziens ir arī papildu datu filtrēšanas

metožu izstrāde divdimensionālu attēlu iegūšanai. Papildu pētījumi nepieciešami saistībā ar tehnisko integrāciju – jaukta kūļa ievadīšana, paātrināšana un izvadīšana.

6. Rezultātiem par inducētajiem fluora-17 un fluora-18 signāliem uz pozitronu emisijas tomogrāfiju bāzētai verifikācijai nepieciešama turpmāka validācija ar Montekarlo simulācijām un eksperimentiem, iekļaujot detektora konstrukciju, pacienta anatomiju un kūļa piegādes ierobežojumus. Nepieciešama arī fizioloģisko efektu ietekmes izvērtēšana.
7. Rezultātiem par skābeklī-18 balstītas kontrastvielas lietojumu tūlītējo gamma fotonu signāla uzlabošanai nepieciešama turpmāka validācija ar Montekarlo simulācijās balstīta un eksperimentiem, iekļaujot detektora konstrukciju, pacienta anatomiju un kūļa piegādes ierobežojumus.
8. Balstoties Montekarlo simulācijās izmantoto kodolreakciju modeļu nenoteiktībās un precizitātes ierobežojumos, 4.–7. punktā minētajiem nākotnes pētījumiem būtu nepieciešama arī eksperimentāla pārbaude, lai validētu simulācijās novērotās sakarības.

Promocijas darbā prezentētais pētījums ir būtisks solis uz vieglo jonu *FLASH* terapijas un specifisku noskrējiena verifikācijas metožu klīnisku ieviešanu, sniedzot ievērojamu pamatdatu bāzi un vispārīgās iespējamības novērtējumu vairākām jaunām terapijas piegādes pieejām. Lielākā daļa sniegto pētījumu ir veikti kā Montekarlo simulācijas, tāpēc nākamajiem pētniecības soļiem jāfokussējas uz rezultātu eksperimentālu validāciju, balstoties pašreizējos rezultātos. Ir nepieciešami papildu pētījumi iekārtu projektēšanā un metožu tehniskajā ieviešanā, lai izvērtētu izstrādāto pieeju tehniskās integrācijas iespējamību daļiņu paātrinātāju sistēmās (kā *CERN NIMMS HeLICS* sinhrotrons).

LITERATŪRAS AVOTI

- [1] F. Bray et al., *Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*, CA A Cancer J Clinicians, vol. 74, no. 3, pp. 229–263, Apr. 2024, doi: 10.3322/caac.21834.
- [2] *Cancer Tomorrow*, pieejams tiešsaistē: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/>.
- [3] E. Bidram et al., *A concise review on cancer treatment methods and delivery systems*, Journal of Drug Delivery Science and Technology, vol. 54, p. 101350, Dec. 2019, doi: 10.1016/j.jddst.2019.101350.
- [4] *Technical specifications of radiotherapy equipment for cancer treatment*, Genève, Switzerland: World Health Organization, 2021.
- [5] G. Delaney, S. Jacob, C. Featherstone, and M. Barton, *The role of radiotherapy in cancer treatment*, Cancer, vol. 104, no. 6, pp. 1129–1137, Aug. 2005, doi: 10.1002/cncr.21324.
- [6] R. Mohan, *A review of proton therapy - Current status and future directions*, Precision Radiation Oncology, vol. 6, no. 2, pp. 164–176, Apr. 2022, doi: 10.1002/pro6.1149.
- [7] O. Mohamad, S. Yamada, and M. Durante, *Clinical Indications for Carbon Ion Radiotherapy*, Clinical Oncology, vol. 30, no. 5, pp. 317–329, May 2018, doi: 10.1016/j.clon.2018.01.006.
- [8] *PTCOG – Facilities in Operation*, pieejams tiešsaistē: <https://www.ptcog.site/index.php/facilities-in-operation-public>.
- [9] *PTCOG – Patient Statistics (public)*, pieejams tiešsaistē: <https://www.ptcog.site/index.php/patient-statistics-2>.
- [10] *ASTRO Model Policies Proton Beam Therapy (PBT)*, pieejams tiešsaistē: <https://www.astro.org/astro/media/astro/daily%20practice/pdfs/astropbtmodelpolicy.pdf>.
- [11] A. Mairani et al., *Roadmap: helium ion therapy*, Phys. Med. Biol., vol. 67, no. 15, p. 15TR02, Aug. 2022, doi: 10.1088/1361-6560/ac65d3.
- [12] W. Saunders et al., *Helium-Ion Radiation Therapy at the Lawrence Berkeley Laboratory: Recent Results of a Northern California Oncology Group Clinical Trial*, Radiation Research, vol. 104, no. 2, p. S227, Nov. 1985, doi: 10.2307/3576652.
- [13] T. Tessonnier et al., *Commissioning of Helium Ion Therapy and the First Patient Treatment With Active Beam Delivery*, International Journal of Radiation Oncology*Biophysics, vol. 116, no. 4, pp. 935–948, July 2023, doi: 10.1016/j.ijrobp.2023.01.015.
- [14] S. Harrabi et al., *Pioneering Helium Ion Beam Therapy - the world's first prospective clinical trial with scanned helium ions advancing safe and innovative radiotherapy*, Radiotherapy and Oncology, vol. 206, p. S763, May 2025, doi: 10.1016/s0167-8140(25)03345-6.
- [15] M. Vretenar et al., *A compact synchrotron for advanced cancer therapy with helium and proton beams*, J. Phys.: Conf. Ser., vol. 2420, no. 1, p. 012103, Jan. 2023, doi: 10.1088/1742-6596/2420/1/012103.
- [16] H. Paganetti, Ph.D., *Proton Therapy Physics*. CRC Press, 2025. doi: 10.1201/9781032616858.
- [17] K. Parodi and J. C. Polf, *In vivo range verification in particle therapy*, Medical Physics, vol. 45, no. 11, Nov. 2018, doi: 10.1002/mp.12960.
- [18] V. Favaudon et al., *Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice*, Sci. Transl. Med., vol. 6, no. 245, July 2014, doi: 10.1126/scitranslmed.3008973.
- [19] M.-C. Vozenin et al., *FLASH: New intersection of physics, chemistry, biology, and cancer medicine*, Rev. Mod. Phys., vol. 96, no. 3, Sept. 2024, doi: 10.1103/revmodphys.96.035002.
- [20] C.M. Charlie Ma and Tony Lomax, *Proton and Carbon Ion Therapy*, CRC Press, 2012.
- [21] W. D. Newhauser and R. Zhang, *The physics of proton therapy*, Phys. Med. Biol., vol. 60, no. 8, pp. R155–R209, Mar. 2015, doi: 10.1088/0031-9155/60/8/r155.

- [22] T. Inaniwa and N. Kanematsu, *Effective particle energies for stopping power calculation in radiotherapy treatment planning with protons and helium, carbon, and oxygen ions*, Phys. Med. Biol., vol. 61, no. 20, pp. N542–N550, Oct. 2016, doi: 10.1088/0031-9155/61/20/n542.
- [23] F. Kalholm, L. Grzanka, E. Traneus, and N. Bassler, *A systematic review on the usage of averaged LET in radiation biology for particle therapy*, Radiotherapy and Oncology, vol. 161, pp. 211–221, Aug. 2021, doi: 10.1016/j.radonc.2021.04.007.
- [24] J.-P. Jay-Gerin, *Fundamentals of Water Radiolysis*, Encyclopedia, vol. 5, no. 1, p. 38, Mar. 2025, doi: 10.3390/encyclopedia5010038.
- [25] E. B. Podgorsak, Tech. Ed., *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students*, Vienna, Austria: International Atomic Energy Agency, 2005.
- [26] M. C. Joiner and A. J. van der Kogel, Eds., *Basic Clinical Radiobiology*, 4th ed. London, U. K.: Hodder Arnold, 2009.
- [27] S. J. McMahon, *The linear quadratic model: usage, interpretation and challenges*, Phys. Med. Biol., vol. 64, no. 1, p. 01TR01, Dec. 2018, doi: 10.1088/1361-6560/aaf26a.
- [28] A. Lühr et al., *Recommendations for reporting and evaluating proton therapy beyond dose and constant relative biological effectiveness*, Physics and Imaging in Radiation Oncology, vol. 33, p. 100692, Jan. 2025, doi: 10.1016/j.phro.2024.100692.
- [29] Y. Kim, J. S. Kim, and S. Cho, *Review of the existing relative biological effectiveness models for carbon ion beam therapy*, Prog. Med. Phys., vol. 31, no. 1, pp. 1–7, Mar. 2020, doi: 10.14316/pmp.2020.31.1.1.
- [30] T. Inaniwa et al., *Treatment planning for a scanned carbon beam with a modified microdosimetric kinetic model*, Phys. Med. Biol., vol. 55, no. 22, pp. 6721–6737, Oct. 2010, doi: 10.1088/0031-9155/55/22/008.
- [31] D. L. Dewey and J. W. Boag, *Modification of the oxygen effect when bacteria are given large pulses of radiation*, Nature, vol. 183, no. 4673, pp. 1450–1451, May 23, 1959, doi: 10.1038/1831450a0.
- [32] E. R. Epp, H. Weiss, and A. Santomaso, *The oxygen effect in bacterial cells irradiated with high-intensity pulsed electrons*, Radiat. Res., vol. 34, no. 2, pp. 320–325, May 1968.
- [33] C. D. Town, *Effect of high dose rates on survival of mammalian cells*, Nature, vol. 215, pp. 847–848, Aug. 19, 1967, doi: 10.1038/215847a0.
- [34] R. P. Johnson, *Review of medical radiography and tomography with proton beams*, Rep. Prog. Phys., vol. 81, no. 1, p. 016701, Nov. 2017, doi: 10.1088/1361-6633/aa8b1d.
- [35] A. W. Chao and W. Chou, Eds., *Reviews of Accelerator Science and Technology, Vol. 2: Medical Applications of Accelerators*. Singapore: World Scientific, 2009.
- [36] S.-Y. Lee, *Accelerator Physics*, 4th ed. Singapore: World Scientific, 2019.
- [37] K. Pałskis et al., *“Particle therapy - future for the Baltic states?” – synthesis of the expert workshop report*, Health Technol., vol. 14, no. 5, pp. 965–972, May 2024, doi: 10.1007/s12553-024-00875-2.
- [38] J. Bourhis, W. J. Jeanneret-Sozzi, P. G. Jorge, O. Gaide, C. Bailat, F. Duclos, et al., *Treatment of a first patient with FLASH radiotherapy*, Radiother. Oncol., vol. 139, pp. 18–22, 2019, doi: 10.1016/j.radonc.2019.06.019.
- [39] A. E. Mascia, E. C. Daugherty, Y. Zhang, E. Lee, Z. Xiao, M. Sertorio, et al., *Proton FLASH radiotherapy for the treatment of symptomatic bone metastases: the FAST-01 nonrandomized trial*, JAMA Oncol., vol. 9, no. 1, pp. 62–69, 2023, doi: 10.1001/jamaoncol.2022.5843.
- [40] E. C. Daugherty, Y. Zhang, Z. Xiao, A. E. Mascia, M. Sertorio, J. Woo, et al., *FLASH radiotherapy for the treatment of symptomatic bone metastases in the thorax (FAST-02): protocol for a prospective study of a novel radiotherapy approach*, Radiat. Oncol., vol. 19, no. 1, p. 34, Mar. 12, 2024, doi: 10.1186/s13014-024-02419-4.
- [41] R. Kinj, O. Gaide, W. Jeanneret-Sozzi, U. Dafni, S. Viguet-Carrin, E. Sagittario, et al., *Randomized phase II selection trial of FLASH and conventional radiotherapy for patients with*

- localized cutaneous squamous cell carcinoma or basal cell carcinoma: a study protocol*, Clin. Transl. Radiat. Oncol., vol. 45, p. 100743, 2024, doi: 10.1016/j.ctro.2024.100743.
- [42] D. R. Grimes and M. Partridge, *A mechanistic investigation of the oxygen fixation hypothesis and oxygen enhancement ratio*, Biomed. Phys. Eng. Express, vol. 1, no. 4, art. 045209, Dec. 4, 2015, doi: 10.1088/2057-1976/1/4/045209.
- [43] O. Yan, S. Wang, Q. Wang, and X. Wang, *FLASH Radiotherapy: Mechanisms of Biological Effects and the Therapeutic Potential in Cancer*, Biomolecules, vol. 14, no. 7, Art. no. 754, Jun. 2024, doi: 10.3390/biom14070754.
- [44] J. Jansen et al., *Does FLASH deplete oxygen? Experimental evaluation for photons, protons, and carbon ions*, Med. Phys., vol. 48, no. 7, pp. 3982–3990, Jul. 2021, doi: 10.1002/mp.14917.
- [45] V. Grilj, R. J. Leavitt, M. El Khatib, et al., *In vivo measurements of change in tissue oxygen level during irradiation reveal novel dose rate dependence*, Radiother. Oncol., vol. 201, 110539, 2024, doi: 10.1016/j.radonc.2024.110539.
- [46] R. Labarbe, L. Hotoiu, J. Barbier, and V. Favaudon, *A physicochemical model of reaction kinetics supports peroxy radical recombination as the main determinant of the FLASH effect*, Radiother. Oncol., vol. 153, pp. 303–310, Dec. 2020, doi: 10.1016/j.radonc.2020.06.001.
- [47] P. Montay-Gruel et al., *Long-term neurocognitive benefits of FLASH radiotherapy driven by reduced reactive oxygen species*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., vol. 116, no. 22, pp. 10943–10951, May 2019, doi: 10.1073/pnas.1901777116.
- [48] H. Kacem et al., *Comparing radiolytic production of H₂O₂ and development of Zebrafish embryos after ultra high dose rate exposure with electron and transmission proton beams*, Radiotherapy and Oncology, vol. 175, pp. 197–202, Oct. 2022, doi: 10.1016/j.radonc.2022.07.011.
- [49] W. Thomas, J. P. Sunnerberg, M. S. Reed, D. J. Gladstone, R. Zhang, J. Harms, H. M. Swartz, and B. W. Pogue, *Proton and electron ultrahigh-dose-rate isodose irradiations produce differences in reactive oxygen species yields*, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., vol. 118, no. 1, pp. 262–267, 2024, doi: 10.1016/j.ijrobp.2023.07.042.
- [50] G. Delpon et al., *PO-2207 Hydrogen Peroxide (H₂O₂) production in response to multiple beam irradiation of protons at UHDR*, Radiotherapy and Oncology, vol. 182, p. S1987, May 2023, doi: 10.1016/s0167-8140(23)67122-1.
- [51] G. Blain et al., *Proton irradiations at ultra-high dose rate vs. conventional dose rate: Strong impact on hydrogen peroxide yield*, Radiation Research, vol. 198, no. 3, pp. 318–329, 2022, doi: 10.1667/RADE-22-00021.1.
- [52] J. P. Sunnerberg, R. Zhang, D. J. Gladstone, H. M. Swartz, J. Gui, and B. W. Pogue, *Mean dose rate in ultra-high dose rate electron irradiation is a significant predictor for O₂ consumption and H₂O₂ yield*, Phys. Med. Biol., vol. 68, no. 16, p. 165014, Aug. 2023, doi: 10.1088/1361-6560/ace877.
- [53] J. N. D-Kondo et al., *An integrated Monte Carlo track-structure simulation framework for modeling inter- and intra-track effects on homogeneous chemistry*, Phys. Med. Biol., vol. 68, no. 12, Art. 125008, Jun. 2023, doi: 10.1088/1361-6560/acd6d0.
- [54] Y. Lai, X. Jia, and Y. Chi, *Modeling the effect of oxygen on the chemical stage of water radiolysis using GPU-based microscopic Monte Carlo simulations, with an application in FLASH radiotherapy*, Phys. Med. Biol., vol. 66, no. 2, p. 025004, Jan. 2021, doi: 10.1088/1361-6560/abc93b.
- [55] J. N. D-Kondo et al., *Effect of FLASH dose-rate and oxygen concentration in the production of H₂O₂ in cellular-like media versus water: a Monte Carlo track-structure study*, Phys. Med. Biol., vol. 70, no. 2, p. 025014, Jan. 2025, doi: 10.1088/1361-6560/ada517.
- [56] W.-G. Shin et al., *Investigation of hydrogen peroxide yields and oxygen consumption in high dose rate irradiation: a TOPAS-nBio Monte Carlo study*, Phys. Med. Biol., vol. 70, p. 015012, Dec. 2024, doi: 10.1088/1361-6560/ad9ce2.

- [57] M. Chaoui, O. Bouhali, and Y. Tayalati, *FLASH radiotherapy: technical advances, evidence of the FLASH effect and mechanistic insights*, Biomed. Phys. Eng. Express, vol. 11, no. 2, Mar. 17, 2025, doi: 10.1088/2057-1976/adbcbl.
- [58] J. Jansen et al., *Changes in Radical Levels as a Cause for the FLASH effect: Impact of beam structure parameters at ultra-high dose rates on oxygen depletion in water*, Radiother. Oncol., vol. 175, pp. 193–196, 2022, doi: 10.1016/j.radonc.2022.08.024.
- [59] L. Karsch et al., *Beam pulse structure and dose rate as determinants for the flash effect observed in zebrafish embryo*, Radiother. Oncol., vol. 173, pp. 49–54, Aug. 2022, doi: 10.1016/j.radonc.2022.05.025.
- [60] K. Liu et al., *Redefining FLASH RT: the impact of mean dose rate and dose per pulse in the gastrointestinal tract*, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., vol. 121, no. 4, pp. 1063–1076, Mar. 15, 2025; Epub 2024 Oct 17, doi: 10.1016/j.ijrobp.2024.10.009.
- [61] H. Zhu 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*, Mol Med, vol. 31, no. 1, Feb. 2025, doi: 10.1186/s10020-025-01135-3.
- [62] T. T. Böhlen et al., *Normal tissue sparing by FLASH as a function of single-fraction dose: A quantitative analysis*, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., vol. 114, pp. 1032–1044, 2022, doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.05.038.
- [63] R. Mackay et al., *FLASH radiotherapy: Considerations for multibeam and hypofractionation dose delivery*, Radiother. Oncol., vol. 164, pp. 122–127, Nov. 2021, doi: 10.1016/j.radonc.2021.09.011.
- [64] T. Tessonier et al., *FLASH Dose-Rate Helium Ion Beams: First In Vitro Investigations*, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., vol. 111, no. 4, pp. 1011–1022, Nov. 2021, doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.07.1703.
- [65] Y. Ghannam et al., *First evidence of in vivo effect of FLASH radiotherapy with helium ions in zebrafish embryos*, Radiother. Oncol., vol. 187, p. 109820, Oct. 2023, doi: 10.1016/j.radonc.2023.109820.
- [66] I. Dokic et al., *Ultra-High Dose Rate Helium Ion Beams: Minimizing Brain Tissue Damage while Preserving Tumor Control*, bioRxiv preprint, 2024, doi: 10.1101/2024.06.13.598785.
- [67] W. Tinganelli et al., *Ultra-High Dose Rate (FLASH) Carbon Ion Irradiation: Dosimetry and First Cell Experiments*, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., vol. 112, no. 4, pp. 1012–1022, Mar. 2022, doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.11.020.
- [68] S. Katsuki et al., *Ultra-high dose rate (FLASH) carbon ion irradiation inhibited immune suppressive protein expression on Pan02 cell line*, J. Radiat. Res., vol. 66, no. 1, pp. 97–102, Dec. 2024, doi: 10.1093/jrr/rrae091.
- [69] M. Tashiro et al., *First Human Cell Experiments With FLASH Carbon Ions*, Anticancer Res., vol. 42, no. 5, pp. 2469–2477, May 2022, doi: 10.21873/anticancerres.15725.
- [70] K. Minami et al., *The Appropriate Conditions for the Cell Sparing (FLASH) Effect Exist in Ultra-high Dose Rate Carbon Ion Irradiation*, Anticancer Res., vol. 45, no. 3, pp. 955–963, Mar. 2025, doi: 10.21873/anticancerres.17483.
- [71] W. Tinganelli et al., *FLASH with carbon ions: Tumor control, normal tissue sparing, and distal metastasis in a mouse osteosarcoma model*, Radiother. Oncol., vol. 175, pp. 185–190, Oct. 2022, doi: 10.1016/j.radonc.2022.05.003.
- [72] W. Tinganelli et al., *FLASH Bragg-Peak Irradiation With a Therapeutic Carbon Ion Beam: First In Vivo Results*, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., vol. 121, no. 5, pp. 1282–1292, Apr. 2025, doi: 10.1016/j.ijrobp.2024.11.089.
- [73] C. Karle et al., *Exploring High LET Oxygen-Ion FLASH Radiation for Targeting Pancreatic Cancer in Vitro and In Vivo*, bioRxiv preprint, 23 Dec. 2024, doi: 10.1101/2024.12.23.630077.
- [74] G. Poludniowski, N. M. Allinson, and P. M. Evans, *Proton radiography and tomography with application to proton therapy*, The British Journal of Radiology, vol. 88, no. 1053, 20150134, Sep. 2015, doi: 10.1259/bjr.20150134.

- [75] C.-A. Collins-Fekete, N. Dikaïos, E. Bär, and P. M. Evans, *Statistical limitations in ion imaging*, Physics in Medicine & Biology, vol. 66, no. 10, 105009, May 2021, doi: 10.1088/1361-6560/abee57.
- [76] L. Volz et al., *The accuracy of helium ion CT based particle therapy range prediction: an experimental study comparing different particle and x-ray CT modalities*, Physics in Medicine & Biology, vol. 66, no. 23, 235010, Nov. 2021, doi: 10.1088/1361-6560/ac33ec.
- [77] L. Volz et al., *The impact of secondary fragments on the image quality of helium ion imaging*, Physics in Medicine & Biology, vol. 63, no. 19, 195016, Oct. 2018, doi: 10.1088/1361-6560/aadf25.
- [78] A. A. Pryanichnikov, D. Shwartz, J. Feldmand, J. Seco, and M. F. Spadea, *Dual-energy extraction for proton therapy and imaging: validation on a clinical synchrotron-based facility*, arXiv preprint, 2025, doi: 10.48550/arXiv.2506.19736.
- [79] D. Mazzucconi et al., *Mixed particle beam for simultaneous treatment and online range verification in carbon ion therapy: Proof-of-concept study*, Medical Physics, vol. 45, no. 11, pp. 5234–5243, Oct. 2018, doi: 10.1002/mp.13219.
- [80] L. Volz et al., *Experimental exploration of a mixed helium/carbon beam for online treatment monitoring in carbon ion beam therapy*, Physics in Medicine & Biology, vol. 65, no. 5, p. 055002, Feb. 2020, doi: 10.1088/1361-6560/ab6e52.
- [81] J. J. Hardt et al., *The potential of mixed carbon-helium beams for online treatment verification: a simulation and treatment planning study*, Physics in Medicine & Biology, vol. 69, no. 12, Jun. 2024, doi: 10.1088/1361-6560/ad46db.
- [82] K. Parodi, T. Yamaya, and P. Moskal, *Experience and new prospects of PET imaging for ion beam therapy monitoring*, Zeitschrift für Medizinische Physik, vol. 33, no. 1, pp. 22–34, Feb. 2023, doi: 10.1016/j.zemedi.2022.11.001.
- [83] J. Krimmer, D. Dauvergne, J.-M. Létang, and E. Testa, *Prompt-gamma monitoring in hadrontherapy: A review*, Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sect. A, vol. 878, pp. 58–73, Jan. 2018, doi: 10.1016/j.nima.2017.07.063.
- [84] M. Pinto, *Prompt-gamma imaging in particle therapy*, Eur. Phys. J. Plus, vol. 139, art. 884, Oct. 2024, doi: 10.1140/epjp/s13360-024-05664-4.
- [85] A. Wrońska, *Prompt gamma imaging in proton therapy - status, challenges and developments*, J. Phys.: Conf. Ser., vol. 1561, Art. no. 012021, 2020, doi: 10.1088/1742-6596/1561/1/012021.
- [86] S. Agostinelli et al., *Geant4 - a simulation toolkit*, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, vol. 506, no. 3, pp. 250–303, July 2003, doi: 10.1016/s0168-9002(03)01368-8.
- [87] P. Arce et al., *Report on G4-Med, a Geant4 benchmarking system for medical physics applications developed by the Geant4 Medical Simulation Benchmarking Group*, Medical Physics, vol. 48, no. 1, pp. 19–56, Dec. 2020, doi: 10.1002/mp.14226.
- [88] Vincent Fiegel, Giovanna Rosa Fois, Guillaume Blain, Manon Evin, Quentin Mouchard, et al., *Radiolytic ROS production mechanism under proton flash conditions: combination of experimental and simulation investigation*. 2nd Flash Radiotherapy and Particle Therapy Conference (FRPT 2022), Nov 2022, Barcelona, Spain.
- [89] T. Zhang et al., *Analysis of hydrogen peroxide production in pure water: Ultrahigh versus conventional dose-rate irradiation and mechanistic insights*, Medical Physics, vol. 51, no. 10, pp. 7439–7452, Aug. 2024, doi: 10.1002/mp.17335.
- [90] A. Hiroki, S. M. Pimblott, and J. A. LaVerne, *Hydrogen Peroxide Production in the Radiolysis of Water with High Radical Scavenger Concentrations*, J. Phys. Chem. A, vol. 106, no. 40, pp. 9352–9358, Sept. 2002, doi: 10.1021/jp0207578.
- [91] M. Krämer, O. Jäkel, T. Haberer, G. Kraft, D. Schardt, and U. Weber, *Treatment planning for heavy-ion radiotherapy: physical beam model and dose optimization*, Phys. Med. Biol., vol. 45, no. 11, pp. 3299–3317, Oct. 2000, doi: 10.1088/0031-9155/45/11/313.

- [92] S. Hirayama et al., *An analytical dose-averaged LET calculation algorithm considering the off-axis LET enhancement by secondary protons for spot-scanning proton therapy*, Medical Physics, vol. 45, no. 7, pp. 3404–3416, June 2018, doi: 10.1002/mp.12991.
- [93] R. W. Schulte et al., *Density resolution of proton computed tomography*, Medical Physics, vol. 32, no. 4, pp. 1035–1046, Mar. 2005, doi: 10.1118/1.1884906.
- [94] R. W. Schulte, S. N. Penfold, J. T. Tafas, and K. E. Schubert, *A maximum likelihood proton path formalism for application in proton computed tomography*, Medical Physics, vol. 35, no. 11, pp. 4849–4856, Oct. 2008, doi: 10.1118/1.2986139.
- [95] L. Volz, C. Graeff, M. Durante, and C.-A. Collins-Fekete, *Focus stacking single-event particle radiography for high spatial resolution images and 3D feature localization*, Phys. Med. Biol., vol. 69, no. 2, p. 024001, Jan. 2024, doi: 10.1088/1361-6560/ad131a.
- [96] M. Metzner et al., *2.5D imaging: obtaining depth information from 2D helium-beam radiographs*, Phys. Med. Biol., vol. 70, no. 20, p. 205017, Oct. 2025, doi: 10.1088/1361-6560/ae02de.
- [97] J. Cal-González et al., *Positron range estimations with PeneloPET*, Phys. Med. Biol., vol. 58, no. 15, pp. 5127–5152, July 2013, doi: 10.1088/0031-9155/58/15/5127.
- [98] I. Ozoemelum et al., *Real-Time PET Imaging for Range Verification of Helium Radiotherapy*, Front. Phys., vol. 8, Oct. 2020, doi: 10.3389/fphy.2020.565422.
- [99] S. España et al., *Direct proton range verification using oxygen-18 enriched water as a contrast agent*, Radiation Physics and Chemistry, vol. 182, p. 109385, May 2021, doi: 10.1016/j.radphyschem.2021.109385.
- [100] V. V. Onecha et al., *Reaction yields and angular distributions of prompt γ -rays for range verification in proton therapy using ^{18}O* , Radiation Physics and Chemistry, vol. 217, p. 111485, Apr. 2024, doi: 10.1016/j.radphyschem.2023.111485.
- [101] M. Brás, H. Freitas, P. Gonçalves, and J. Seco, *In vivo dosimetry for proton therapy: A Monte Carlo study of the Gadolinium spectral response throughout the course of treatment*, Medical Physics, vol. 52, no. 4, pp. 2412–2424, Jan. 2025, doi: 10.1002/mp.17625.
- [102] E. V. Bellinzona et al., *Biological Impact of Target Fragments on Proton Treatment Plans: An Analysis Based on the Current Cross-Section Data and a Full Mixed Field Approach*, Cancers, vol. 13, no. 19, p. 4768, Sept. 2021, doi: 10.3390/cancers13194768.
- [103] J. B. Farr, V. Grilj, V. Malka, S. Sudharsan, and M. Schippers, *Ultra-high dose rate radiation production and delivery systems intended for FLASH*, Medical Physics, vol. 49, no. 7, pp. 4875–4911, May 2022, doi: 10.1002/mp.15659.
- [104] F. Verhaegen, R.-G. Wanders, C. Wolfs, and D. Eekers, *Considerations for shoot-through FLASH proton therapy*, Physics in Medicine & Biology, vol. 66, no. 6, Art. no. 06NT01, 2021, doi: 10.1088/1361-6560/abe55a.
- [105] G. Zhang, W. Gao, and H. Peng, *Design of static and dynamic ridge filters for FLASH-IMPT: A simulation study*, Medical Physics, vol. 49, no. 8, pp. 5387–5399, Jun. 2022, doi: 10.1002/mp.15717.
- [106] Y. Simeonov et al., *3D range-modulator for scanned particle therapy: development, Monte Carlo simulations and experimental evaluation*, Physics in Medicine & Biology, vol. 62, no. 17, pp. 7075–7096, Aug. 2017, doi: 10.1088/1361-6560/aa81f4.
- [107] S. Wei, H. Lin, C. Cheng, J. I. Choi, C. B. Simone II, and M. Kang, *An ultra-high dose rate Bragg peak tracking technique provides more affordable proton radiotherapy for cancer patients: From principle to experimental validation*, Radiotherapy and Oncology, vol. 206, 110800, May 2025, doi: 10.1016/j.radonc.2025.110800.



Kristaps Paļskis dzimis 1995. gadā Koknesē. Rīgas Tehniskajā universitātē (RTU) ieguvis bakalaura grādu medicīnas fizikā un medicīnas fizikālo tehnoloģiju inženiera kvalifikāciju (2019) un maģistra grādu medicīnas fizikā (2020).

Strādājis par medicīnas iekārtu inženieri Latvijas Onkoloģijas centra Terapeitiskās radioloģijas un medicīnas fizikas klīnikā, kā arī SIA "Arbor Medical Korporācija". Kopš 2021. gada ir RTU Daļiņu fizikas un paātrinātāju tehnoloģiju institūta pētnieks. Patlaban ir arī ražotnes vadītājs uzņēmumā SIA "NUCLEO" un medicīnas fiziķis Latvijas Onkoloģijas centra Terapeitiskās radioloģijas un medicīnas fizikas klīnikā.

Piedalījies CERN vasaras skolā kā students 2021. gadā. No 2022. līdz 2024. gadam veica doktorantūras pētījumu CERN Doktorantūras programmas ietvaros. 2024. gadā daļu no doktorantūras pētījuma īstenoja arī Vācijas Vēža izpētes centrā (DKFZ) kā viesstudents. 2022. gadā saņēmis RTU Atzinības rakstu. Doktorantūras laikā vadījis piecus bakalaura kvalifikācijas darbus, vienu maģistra darbu un divus CERN vasaras skolas studentu pētījumus.

Zinātniskās intereses saistītas ar staru terapijas fiziku un daļiņu paātrinātāju lietojumiem medicīnā – daļiņu terapiju, FLASH efekta lietojumu terapijā, daļiņu terapijas verifikācijas metodēm, kā arī modernām pieejām konvencionālajā staru terapijā. Aktīvi iesaistījies arī "Advanced Particle Therapy center for the Baltic States" iniciatīvā, kuras mērķis ir moderna zinātniskā centra un daļiņu terapijas klīnikas izveide Baltijas valstīs.