

Joanna Kamińska

***Dozymetria EPR w szkliwie zębów i jej
wykorzystanie do weryfikacji dawek w
radioterapii***

Praca doktorska wykonana w
Katedrze i Zakładzie Fizyki i Biofizyki Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
oraz
w Klinice Onkologii i Radioterapii
Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku

Promotor pracy: dr hab. Bartłomiej Ciesielski
Prodziekan Wydziału Lekarskiego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Gdańsk 2013

Pragnę serdecznie podziękować,

*Panu dr hab. Bartłomiejowi Ciesielskiemu
za wszelką pomoc, poświęcony czas, miłą atmosferę,
nieustanną mobilizację do pracy,
oraz cierpliwość, wyrozumiałość i wszelkie rady podczas pisania pracy.*

Dziękuję także,

*Panu prof. Jackowi Jassemowi oraz Panu prof. Rafałowi Dziadziuszko za cenne
wskazówki podczas realizacji pracy,
Pani dr hab. Katarzynie Emerich oraz Pani Barbarze Drogoszewskiej za pomoc w
zebraniu oraz przygotowaniu próbek.*

Pragnę podziękować także,

*Współpracownikom z Kliniki Onkologii i Radioterapii za cenne rady, poświęcony czas i
wszelką pomoc w rozwiązywaniu moich problemów naukowych.*

Dziękuję także,

*Juleczce, Robertowi i wszystkim najbliższym za wsparcie duchowe, wyrozumiałość i wiarę
w moje możliwości.*

Spis treści

Wstęp	4
Rozdział 1. Podstawy spektroskopii elektronowego rezonansu magnetycznego	7
1.1 Fizyczne podstawy zjawiska EPR	7
Rozdział 2. Radioterapia	14
2.1 Wybrane aspekty fizyczne radioterapii	14
2.2 Budowa i zasady działania akceleratora liniowego	15
2.3 Podstawowe parametry fizyczne wiązek promieniowania z przyspieszaczy medycznych	17
2.4 Techniki napromieniania w radioterapii	19
2.5 Planowanie w teleterapii	21
2.6 Kontrola, jakości leczenia w radioterapii.....	23
Rozdział 3. Badania własne	25
3.1 Materiał i metody	25
3.1.1 Przygotowanie próbek i technika pomiarów EPR.....	25
3.1.2 Określenie dawek zaplanowanych w radioterapii.	31
Rozdział 4. Wyniki	39
4.1 Etap 1 – dozymetria w zakresie małych dawek.....	39
4.2 Etap 2 - rekonstrukcja dawek w szkliwie zębów pacjentów.....	45
4.3 Analiza niepewności pomiarowych.....	48
Rozdział 5. Dyskusja	50
5.1. Etap pierwszy.....	50
5.2. Etap drugi. Rekonstrukcja dawek w zębach napromieniowanych w czasie radioterapii	55
5.3 Uzupełnienie	62
Bibliografia	69

Wstęp

Spektroskopia elektronowego rezonansu paramagnetycznego (EPR) jest czułą metodą badawczą pozwalającą na detekcję, identyfikację oraz ilościową charakterystykę wolnych rodników w badanej substancji [1, 2]. Od połowy lat 70-tych XX wieku spektroskopia EPR jest używana do datowania preparatów wykopaliskowych [3, 76, 77], od lat 90-tych XX wieku służy do identyfikacji napromienionej żywności [4, 5, 6], znajduje również coraz powszechniejsze zastosowanie dozymetrii, w tym do kontroli dawek w radioterapii [9, 78, 79, 80, 81].

W 1955 roku dokonano pierwszej rejestracji sygnału EPR, który pochodził z napromienionej kości czaszki [10]. W 1963 roku dokonano pierwszego pomiaru sygnału pochodzącego z napromienionego szkliwa ludzkich zębów [11]. W 1968 roku dokonano pierwszych badań dotyczących możliwości określenia dawki w szkliwie badanych zębów, stwierdzono liniową zależność amplitudy sygnału EPR od dawki i określono próg detekcji na poziomie 1 Gy [12]. W kolejnych latach nastąpił bardzo szybki rozwój dozymetrii EPR nie tylko w materiałach biologicznych, ale także z użyciem sztucznie wyprodukowanych detektorów, wśród których najpopularniejsze stały się dozymetry alaninowe, wykorzystujące polikrystaliczną alaninę, będącą materiałem o bardzo dobrych właściwościach dozymetrycznych takich jak czułość detekcji, stabilność sygnału EPR, zakres mierzonych dawek, której poświęcono olbrzymią liczbę publikacji i opracowań naukowych [84, 85, 86, 87, 88]. Jednym z bardziej efektownych osiągnięć dozymetrii EPR było określenie po blisko 40 latach od napromieniowania dawek u ofiar ataków atomowe na Hiroszimę i Nagasaki [20]. W 1998 roku Nakamura i in. opracowali raport dotyczący dawek pochłoniętych przez 100 zębów pochodzących od 69 pacjentów, którzy znajdowali się w obszarze zagrożenia radiacyjnego [22]. Ze względu na katastrofę reaktora elektrowni atomowej, jaka miała miejsce w Czarnobylu w 1986 roku i doprowadziła do napromieniowania tysięcy ludzi, metoda dozymetrii EPR szkliwa była szeroko badana w ostatnich 25 latach. Metodą dozymetrii EPR udokumentowano dawki pochłonięte w ponad trzech tysiącach próbek szkliwa pobranych od osób napromieniowanych w rezultacie katastrofy czarnobylskiej [26, 82]. W raporcie Journal of Citation Report (JCR), dotyczącym publikacji na temat dozymetrii szkliwa zębów od 1986 do 2008 roku, można zaobserwować istotny wzrost liczby publikacji w ostatnich latach. Średnia ich liczba jest

określana na poziomie 18 publikacji w skali roku po 1996 roku. Obecnie funkcjonują dwa międzynarodowe raporty, które podsumowują najważniejsze osiągnięcia w dziedzinie dozymetrii EPR [7, 17].

Dozymetria EPR odgrywa bardzo ważną rolę w powypadkowej dozymetrii retrospektywnej. Wykorzystywana jest do rekonstrukcji dawek pochłoniętych w szkliwie zębów, kościach, paznokciach oraz włosach. Jest istotnym uzupełnieniem metod biodozymetrii objawowej, opartej o zakres i skalę czasową objawów klinicznych w przebiegu choroby popromiennej, w tym zmian obrazu krwi oraz biodozymetrii cytogenetycznej, opartej o analizę zmian w materiale genetycznym komórek, które pozwalają określić dawkę, jaka została pochłonięta u ludzi w awaryjnych sytuacjach, wliczając w to wypadki medyczne podczas radioterapii [18, 19, 20, 21]. Brak zmian w czasie sygnału radiacyjnego EPR zaindukowanego w szkliwie, pozwala na rekonstrukcję dawki nawet po kilkudziesięciu latach od wypadku radiacyjnego.

Niniejsza praca ma na celu zbadanie wpływu wybranych czynników związanych w pomiarem i analizą ilościową sygnałów EPR w szkliwie na dokładność dozymetrii oraz określenie możliwości tej metody dozymetrii w weryfikacji *ex post* dawek w radioterapii. Składa się ona z dwóch części. Pierwsza z nich miała na celu określenie wpływu na dokładność rekonstrukcji dawki:

- (1) wyboru sygnału tła
- (2) normalizacji natężenia mierzonych widm EPR do amplitudy linii EPR standardu Mn^{2+}
- (3) stopnia wygładzania widm (ich filtracji)
- (4) procedury odejmowania widma EPR pustej rurki pomiarowej
- (5) wyboru zakresów widmowych poddawanych numerycznej analizie

Celem drugiej części pracy było sprawdzenie możliwości i ograniczeń dozymetrii EPR dla weryfikacji *ex post* dawki u pacjentów po radioterapii.

Przedstawione w tej pracy wyniki są częściowo przedmiotem następujących doniesień i publikacji:

1. B. Ciesielski, J. Kamińska, K. Emerich, *Analysis of various modifications in spectra analysis on accuracy of dose reconstruction in EPR dosimetry in enamel*. Radiation Measurements 46: 783-788, 2011.
2. P. Fattibene, A. Wieser, E. Adolfsson, L. A. Benevides, M. Brai, F. Callens, V. Chumak, B. Ciesielski, S. Della Monaca, K. Emerich, H. Gustafsson, Y. Hirai, M. Hoshi, A. Israelsson, A. I. Ivannikov, D. Ivanov, J. Kamińska, W. Ke, E. Lund, M. Marrale, L. Martens, N. Nakumara, S. Pivovarov, R. A. Reyes, M. Rodzi, A. A. Romanyukha, A. Rukhin, S. Sholom, V. G. Skvortsov, V. F. Stepanenko, H. M. Swartz, M. A. Tarpan, H. Thierens, S. Toyoda, F. Trompier, B. B. Williams, K. Zhumadilov, *The 4th International Comparison of EPR dosimetry with tooth enamel. P. 1: report on the results*, Radiation Measurements 46: 1-7, 2011.
3. B. Ciesielski, K. Krefft, J. Kaminska, *The effect of normalization of intensities of EPR spectra to Mn^{2+} standard lines on accuracy of dosimetry in bone and enamel*, The Joint International Symposium on EPR Dosimetry and Dating and the International Conference on Biological Dosimetry, Leiden, The Netherlands, 24-28 March 2013.

Rozdział 1. Podstawy spektroskopii elektronowego rezonansu magnetycznego

1.1 Fizyczne podstawy zjawiska EPR

Zjawisko elektronowego rezonansu paramagnetycznego (EPR) zostało odkryte w 1944 roku na Uniwersytecie w Kazaniu przez rosyjskiego fizyka E.K. Zawojckiego [49]. Zjawisko to polega na pochłanianiu energii fali elektromagnetycznej przez cząstki paramagnetyczne umieszczone w zewnętrznym polu magnetycznym. Takimi cząstkami paramagnetycznymi są generowane mechanicznie lub przez promieniowanie jonizujące defekty sieci krystalicznej w ciałach stałych, jony metali przejściowych i ziem rzadkich np. Mn^{2+} , Fe^{3+} , Cu^{2+} , które na swych powłokach elektronowych d lub f posiadają niesparowane elektrony, elektrony przewodnictwa występujące w metalach, graficie, sadzy, trwałe molekuly o niesparowanych elektronach jak NO, NO₂, O₂ oraz wolne rodniki powstające na skutek rozerwania wiązania chemicznego w molekule pod wpływem czynników fizycznych (stres mechaniczny, wysoka temperatura, promieniowanie jonizujące) lub chemicznych (procesy elektrodowe, elektroliza, reakcje chemiczne).

Elektron, który krąży po orbicie kołowej o promieniu r wokół jądra atomowego można traktować, jako mikroskopowy prąd kołowy posiadający magnetyczny moment dipolowy, który można przedstawić za pomocą wyrażenia:

$$\vec{\mu}_L = I \cdot \vec{A} = I \cdot \pi r^2 \cdot \vec{n}, \quad (1)$$

gdzie \vec{A} - wektor normalny do danej powierzchni o długości A liczbowo równej wielkości tej powierzchni, \vec{n} - wektor jednostkowy normalny do powierzchni.

Na gruncie fizyki klasycznej, natężenie prądu związanego z elektronem o ładunku $-e$ poruszającym się z częstotliwością f po orbicie kołowej wokół jądra można przedstawić za pomocą wzoru:

$$I = -e \cdot f. \quad (2)$$

Uwzględniając we wzorze (1) wyrażenie (2) wielkość magnetycznego momentu dipolowego możemy przedstawić w postaci:

$$\mu_L = -e \cdot f \cdot \pi r^2. \quad (3)$$

Wartość orbitalnego momentu pędu L_e elektronu o masie m_e i prędkości v możemy przedstawić za pomocą wzoru:

$$L_e = m_e \cdot v \cdot r . \quad (4)$$

Korzystając z wzorów (3) i (4) i związku $v = 2\pi r \cdot f$ otrzymujemy związek między momentem magnetycznym a momentem pędu elektronu:

$$\mu_L = -\gamma \cdot L_e , \quad (5)$$

gdzie $\gamma = \frac{e}{2m_e}$ jest stałą nazywaną współczynnikiem magnetogirycznym.

Mechanika kwantowa wprowadza do opisu elektronu dodatkową jego cechę zwaną spinem \vec{S} , będącą jego własnym momentem pędu niezwiązanym z ruchem postępowym, która jest pewną kwantową analogią klasycznego momentu pędu bryły obracającej się wokół własnej osi. Ze spinem elektronu związany jest również moment magnetyczny $\vec{\mu}_s$ zwany spinowym momentem magnetyczny. Wielkości te opisane są następującymi wzorami:

$$|\vec{s}| = \sqrt{s(s+1)}\hbar - \text{określającym długość wektora spinu elektronu oraz } \vec{\mu}_s = -g_e \frac{e}{2m_0} \vec{s} -$$

określającym związek między spinem a momentem magnetycznym elektronu, gdzie $g_e = 2,0023193$ - współczynnika rozszczepienia spektroskopowego dla swobodnego elektronu, e - ładunek elementarny, s - spinowa liczba kwantowa elektronu ($s=1/2$), m_0 - masa spoczynkowa elektronu, $\hbar = \frac{h}{2\pi}$, gdzie h - stała Plancka.

Wektory \vec{S} i $\vec{\mu}_s$ są skierowane przeciwnie, co jest wynikiem ujemnego ładunku elektronu.

Gdy niesparowany elektron ma różny od zera orbitalny moment pędu ($\vec{L}_e \neq 0$), to występuje sprzężenie spinowego i orbitalnego momentu pędu a wartość g_e jest inna niż dla swobodnego elektronu. Dla większości organicznych rodników niesparowane elektrony mają orbitalny moment pędu bliski zeru, w rezultacie czego sprzężenie spin-orbita jest bardzo małe i można je pominąć [50].

Każda cząstka o momencie magnetycznym $\vec{\mu}$, umieszczona w polu magnetycznym o indukcji \vec{B} posiada energię, którą można określić wzorem:

$$E_n = -\vec{\mu} \circ \vec{B} = -|\vec{\mu}| \cdot |\vec{B}| \cdot \cos \angle(\vec{\mu}; \vec{B}) = -\mu_z \cdot B \quad (6)$$

gdzie μ_z - jest rzutem wektora momentu magnetycznego na kierunek pola \vec{B} .

Energia ta ma najwyższą wartość, jeżeli wektor momentu magnetycznego jest ustawiony przeciwnie do wektora indukcji pola magnetycznego.

Zarówno elektrony jak i jądra atomowe podlegają prawom mechaniki kwantowej, dlatego ich momenty pędu mogą przyjmować tylko ściśle określone orientacje w polu magnetycznym. Rzut spinowego momentu magnetycznego elektronu względem wybranego kierunku z można opisać za pomocą wyrażenia:

$$\mu_z = -\mu_B g_e M_s, \quad (7)$$

gdzie $\mu_B = 9,237 \cdot 10^{-24} \frac{J}{T}$ - stała zwana magnetonem Bohra, $M_s = \pm \frac{1}{2}$ - spinowa magnetyczna liczba kwantowa.

Kwantowanie spinowego momentu magnetycznego powoduje kwantowanie energii $E(M_s)$ elektronu, który został umieszczony w polu magnetycznym, co można zapisać w postaci wyrażenia:

$$E(M_s) = g_e B \mu_B M_s. \quad (8)$$

Zakładając, że spinowa liczba kwantowa M_s dla pojedynczego niesparowanego elektronu może przyjmować wartości $M_s = \pm \frac{1}{2}$, energię elektronu możemy przedstawić dla dwóch orientacji spinu elektronu w postaci:

$$E\left(M_s = +\frac{1}{2}\right) = \frac{1}{2} g_e B \mu_B \quad \text{oraz} \quad E\left(M_s = -\frac{1}{2}\right) = -\frac{1}{2} g_e B \mu_B \quad (9)$$

Powyższe wzory określają energię tzw. poziomów Zeemanowskich w strukturze energetycznej układu.

Różnicę energii ΔE pomiędzy tymi poziomami możemy zapisać w postaci:

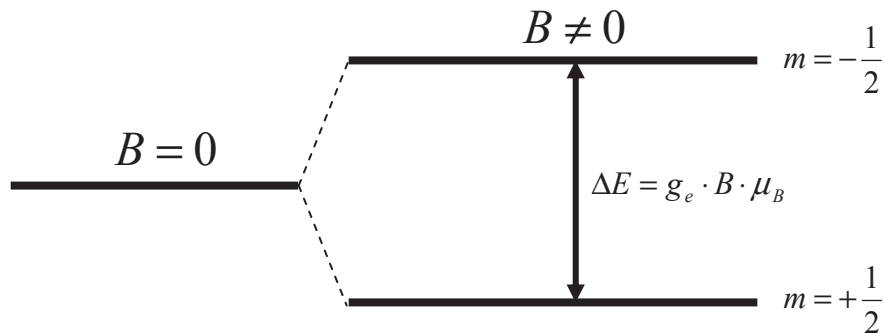
$$\Delta E = g_e \cdot B \cdot \mu_B. \quad (10)$$

Jeżeli na układ niesparowanych elektronów znajdujących się w polu magnetycznym podziałamy falą elektromagnetyczną o częstotliwości ν spełniającej warunek:

$$\Delta E = h\nu = g_e \cdot B \cdot \mu_B, \quad (11)$$

gdzie h jest stałą Plancka, to dojdzie do rezonansowego pochłaniania energii tej fali i wymuszania przejść elektronowych pomiędzy poziomami energetycznymi Zeemana (Rys.1). Zjawisko to nazywamy elektronowym rezonansem paramagnetycznym.

Aby zaszedł warunek rezonansu określony wzorem (11), konieczne jest dopasowanie dwóch parametrów fizycznych układu: częstotliwości fali ν oraz indukcji magnetycznej B . W spektrometrach EPR ze względu na ustaloną przez rozmiary falowodu i wnęki rezonansowej częstotliwość fali elektromagnetycznej, rezonans uzyskuje się przez zmianę wartości indukcji pola magnetycznego.



Rys.1. Rozszczepienie poziomu energetycznego elektronu na podpoziomy zeemanowskie w polu magnetycznym o indukcji B

W stanie równowagi termodynamicznej podpoziomy zeemanowskie nie są równomiernie zapełnione, co można opisać za pomocą równania Boltzmann, jako stosunek liczby elektronów na obu poziomach:

$$\frac{n_2}{n_1} = e^{\frac{-\Delta E}{kT}} \quad (12)$$

gdzie n_2 – liczba elektronów na wyższym poziomie,

n_1 – liczba elektronów na niższym poziomie,

ΔE – różnica energii pomiędzy poziomami określona za pomocą wzoru 11,

$k = 1,38 \cdot 10^{-23}$ J/K – stała Boltzmanna,

T – temperatura w skali Kelvina.

Intensywność sygnału EPR zależy od różnicy obsadzeń pomiędzy rozszczepionymi poziomami. Jeżeli dochodzi do wyrównania populacji elektronów pomiędzy poziomami zeemanowskimi, nie zachodzi absorpcja rezonansowa. Dzieje się tak w wyniku zastosowania bardzo dużych mocy mikrofalowych i nosi nazwę zjawiska nasycenia mikrofalowego. Zjawisko przechodzenia układu ze stanu wzbudzonego do stanu podstawowego nosi nazwę procesu relaksacji. Zapobiega ono wyrównywaniu się poziomów zeemanowskich i związane jest z oddziaływaniem cząsteczek z otoczeniem. Nierównomierne zapelnienie poszczególnych poziomów jest utrzymane dzięki relaksacji spinowo – sieciowej T_1 oraz relaksacji spinowo – spinowej T_2 . Zjawiska relaksacji mają istotny wpływ na szerokość linii widmowej, co można zapisać w postaci wyrażania:

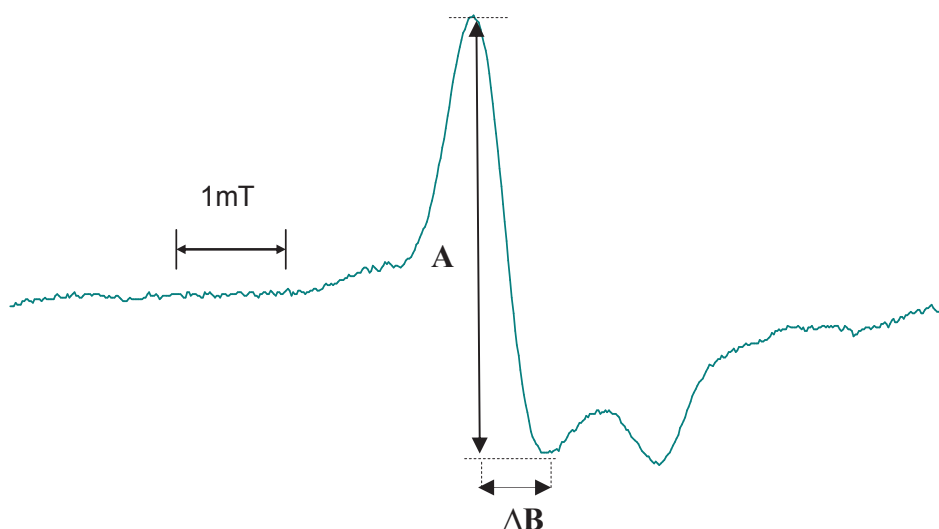
$$W \propto \frac{1}{T_1} + \frac{1}{T_2} \quad (13)$$

gdzie W – szerokość linii widmowej,

T_1 – czas relaksacji spin – sieć (podłużnej), opisujący wymianę energii z otoczeniem,

T_2 – czas relaksacji spin – spin (poprzecznej), opisujący wymianę energii między spinami. Silniejszym oddziaływaniami rodników odpowiadają krótkie czasy relaksacji i, w konsekwencji, szerokie linie widma. W przypadku szerokich widm może pojawić się problem z nakładaniem się widm pochodzących od różnych centrów paramagnetycznych oraz z wyodrębnieniem ich struktury nadsubtelnej wynikającej z oddziaływania niesparowanych elektronów z jądrami atomowymi o niezerowym momencie magnetycznym, powodującej rozszczepienie linii spektralnych. Z tego powodu w spektrometrach EPR rejestruje się pierwszą pochodną krzywej absorpcji stosując układ detekcji fazoczułej z modulacją wartości pola magnetycznego. Zwiększa to zarówno czułość detekcji jak i rozdzielczość uzyskanych widm w osi pola magnetycznego. Odległość ekstremum widm EPR wzdłuż osi rzędnych jest amplitudą sygnału, odległość

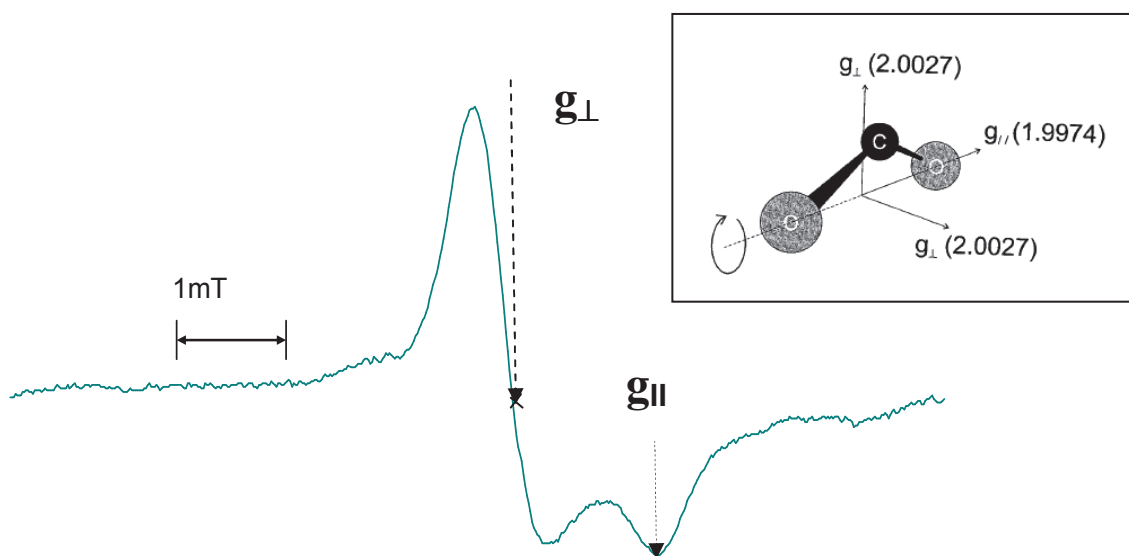
wzdłuż osi odciętych – szerokością sygnału w jednostkach indukcji pola magnetycznego (Rys.2).



Rys.2. Amplituda (A) oraz szerokość linii widmowej sygnału EPR indukowanego radiacyjnie ($W = \Delta B$) w szklivie napromieniowanym dawką 4 Gy.

Niesparowany elektron znajdujący się w molekule poddany jest działaniu lokalnego pola magnetycznego utworzonego przez elektrony go otaczające. Efektywne pole magnetyczne jest sumą pola wewnętrznego i zewnętrznego oraz opisane jest za pomocą współczynnika anizotropowego g_e będącego tensorem \square_e , którego wartość zależy od kierunku pola magnetycznego. W zależności od ułożenia próbki (kryształu) w stosunku do kierunku linii pola magnetycznego, anizotropia struktury centrum paramagnetycznego powoduje, że wartość jego współczynnika g_e jest różna, co wpływa na kształt i położenie sygnału EPR względem osi pola magnetycznego. Próbka proszkowa charakteryzuje się chaotycznie ułożonymi ziarnami, co powoduje, że występują w niej wszystkie możliwe orientacje kryształów, a co za tym idzie również różne wartości współczynnika g_e . Jeżeli tensor \square_e ma symetrię osiową, wówczas spośród trzech głównych wartości tensora dwie są identyczne np. $g_{xx} = g_{yy}$, a trzecia g_{zz} jest inna. Oznacza to, że jeżeli zewnętrzne pole magnetyczne jest skierowane zgodnie z osią z tensora \square_e , to $g_e = g_{zz} = g_{||}$, natomiast, gdy pole magnetyczne jest prostopadłe do tej osi, to $g_e = g_{xx} = g_{\perp}$. Dla innych, dowolnych kierunków pola magnetycznego współczynnik g_e zawiera się pomiędzy g_{zz} i g_{xx} .

Najsilniejsza absorpcja widoczna jest w miejscu odpowiadającym współczynnikowi $g_{xx} = g_{\perp}$, ponieważ statystycznie najbardziej prawdopodobną orientacją kryształów w próbce jest orientacja prostopadła do osi z. Najsłabsza absorpcja będzie obserwowana dla współczynnika $g_{zz} = g_{\parallel}$, czyli przy B_{\parallel} . Ze względu na fakt, iż widmo EPR rejestrowane jest w postaci pierwszej pochodnej absorpcji względem indukcji magnetycznej w badanym widmie wyróżniają się dwa sygnały, które odpowiadają skrajnym wartościom tensora g_e : g_{\perp} i g_{\parallel} (Rys.3).



Rys.3. Sygnał EPR napromienionego szkliwa (dawka 4 Gy) odzwierciedlający symetrię osiową generowanych radiacyjnie rodników w hydroksyapatycie. W ramce przedstawiono strukturę generowanego radiacyjnie w szklivię rodnika $CO_2^{\bullet-}$ (F. Callens i in., *Spectrochim. Acta Part A* 58: 1321–1328, 2002).

Rozdział 2. Radioterapia

2.1 Wybrane aspekty fizyczne radioterapii

Możliwości leczniczego wykorzystania promieniowania jonizującego pojawiły się po 1895 roku, w którym Wilhelm Konrad Roentgen odkrył promieniowanie X. W 1896 roku Henryk Becquerel odkrył promieniotwórczość, a w 1898 roku Maria Skłodowska-Curie i Piotr Curie odkryli pierwiastki promieniotwórcze: polon i rad. W 1934 roku Irena i Fryderyka Joliot – Curie odkryli sztuczną promieniotwórczość. Wszystkie te wydarzenia przyczyniły się do rozwoju fizyki radiacyjnej, mającej istotne zastosowanie w medycynie. Po odkryciu promieniowania X, w Berlinie powstało stowarzyszenie rentgenowskie, zrzeszające grono fizyków, lekarzy oraz inżynierów. W okresie międzywojennym fizyka medyczna stała się uznaną i docenianą specjalnością w Wielkiej Brytanii. W Polsce w 1934 roku powstał pierwszy Zakład Fizyki Instytutu Radowego w Warszawie, którego stworzenie było zasługą Marii Skłodowskiej-Curie [55].

Pierwsze próby wykorzystania niskoenergetycznego promieniowania X do leczenia nowotworów podjęto już w końcu XIX wieku. Jakość tego leczenia była bardzo niska, ze względu na ograniczony dostęp do źródeł promieniowania. Najczęściej stosowany był rad-226, który aplikowano ręcznie do ciała pacjenta w postaci igieł lub tubek. Stosowano także lampy rentgenowskie o małym natężeniu i niewielkiej energii promieniowania. Dopiero w XX wieku nastąpił silny rozwój radioterapii wykorzystującej do leczenia izotopowe źródła promieniotwórcze. Rutynowo zaczęto stosować brachyterapię przy użyciu źródeł zamkniętych oraz terapię radioizotopową przy użyciu źródeł otwartych. Lata pięćdziesiąte XX wieku można uznać za erę tzw. bomb kobaltowych, czyli aparatów emitujących promieniowanie gamma o energiach 1,17 MeV i 1,33 MeV izotopu kobaltu ^{60}Co , które wykorzystywano do teleradioterapii, czyli leczenia nowotworów przy zastosowaniu promieniowania zewnętrznego. W kolejnych dziesięcioleciach nastąpił gwałtowny rozwój technik akceleratorowych. Pierwszymi akceleratorami były betatrony, które pozwoliły na zastosowanie energii 20-25 MeV, co istotnie poprawiło przestrzenny rozkład dawki w ciele pacjenta. Jednak duży ciężar betatronów i niskie natężenie generowanego promieniowania przyczyniły się do ograniczenia w ich stosowaniu. Ich miejsce zajęły akceleratory liniowe, które do dziś wykorzystywane są w pracowniach radioterapii. Wprowadzenie ich zrewolucjonizowało leczenie nowotworów przy zastosowaniu promieniowania X. Możliwe stało się używanie szerokiego zakresu energii

do 25 MeV dla wiązek fotonowych i elektronowych przy wykorzystaniu dużych mocy dawek. Współcześnie można zaobserwować intensywny rozwój akceleratorów, który poprzez wprowadzanie innowacyjnych technik napromieniania oraz wykorzystanie nowszych technologii pozwala na istotne ograniczenie dawki do obszaru nowotworu, przy jednoczesnym skróceniu czasu napromieniania i zwiększonej precyzji unieruchomienia pacjenta. Obecnie obserwuje się również intensywny rozwój terapii wykorzystującej wiązki protonowe do leczenia nowotworów. Już w 1946 roku Wilson zaproponował zastosowanie wiązki protonowej w leczeniu raka, ze względu na korzystniejszy rozkład dawki w napromienianym obszarze. W 1954 roku pierwszy pacjent został poddany terapii protonowej na akceleratorze Bavetron w California Lawrence Berkeley Laboratory w USA, a w 1994 roku w National Institute of Radiological Science w Chiba w Japonii powstało pierwsze centrum terapii jonami węgla C¹², które było uwieńczeniem licznych badań prowadzonych nad terapią hadronową, czyli leczeniem wykorzystującym ciężkie naładowane cząstki [56]. Obecnie w procesie leczenia wykorzystywane są jedynie protony i jony węgla, jednak nadal trwają prace nad poszerzeniem zakresu terapii hydronowej [52, 57].

2.2 Budowa i zasady działania akceleratora liniowego

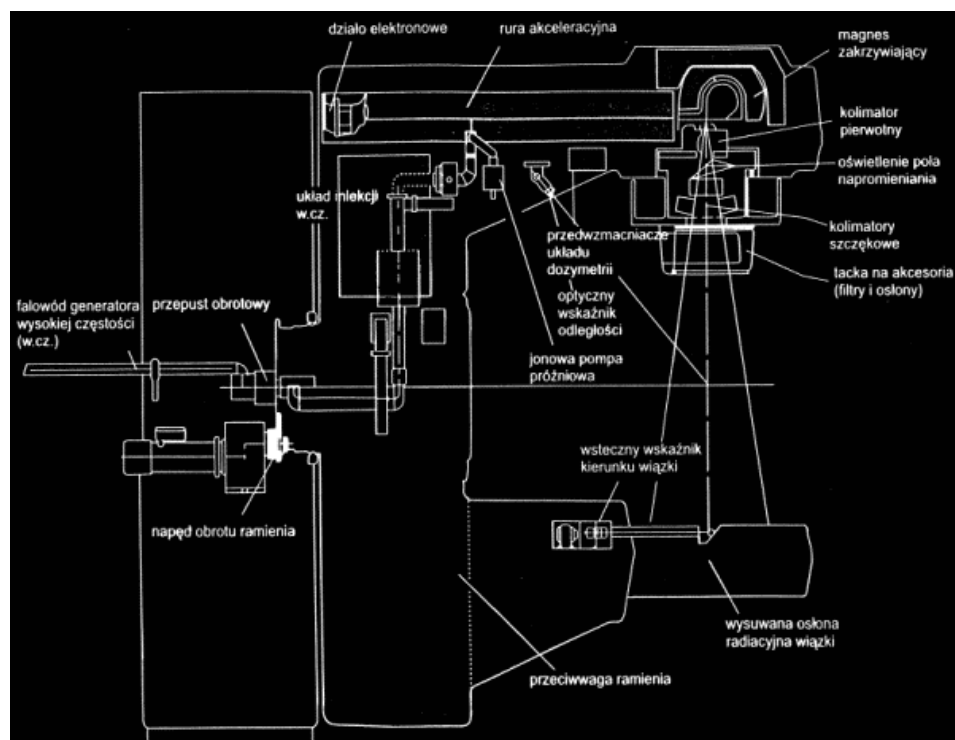
Akceleratory są to urządzenia, które służą do przyspieszania cząstek naładowanych, skąd pochodzi ich polskojęzyczna nazwa „przyspieszacz”. Pierwsze akceleratory powstały pod koniec lat dwudziestych XX wieku. W ciągu ostatnich 30 lat nastąpił szybki rozwój akceleratorów różnego typu, mających swoje zastosowanie w fizyce, przemyśle oraz medycynie. Przyspieszenie w nich cząstek naładowanych następuje poprzez umieszczenie ich w polu elektrycznym o bardzo dużej różnicy potencjałów U . Wówczas energia kinetyczna E_k uzyskiwana przez naładowaną cząstkę jest wprost proporcjonalna do napięcia U , zgodnie z wyrażeniem:

$$E = \frac{1}{2}mv^2 = Ue, \quad (14)$$

gdzie m , v , e – masa, prędkość i ładunek przyspieszanej cząstki.

Rozwiązanie to wiąże się jednak z dużymi problemami technicznymi, np. z trudnością w izolacji wysokich napięć. Poprzez zastosowanie wielokrotnego przyspieszania przy dużo niższym napięciu można uzyskać podobny efekt. Zjawisko to wykorzystywano zarówno w

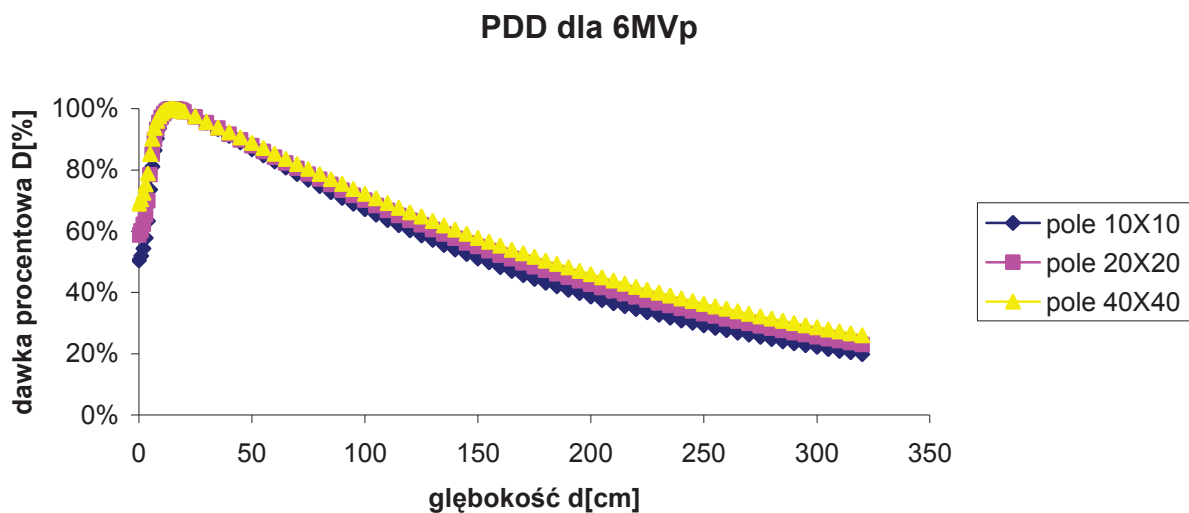
akceleratorach liniowych, gdzie przyspieszane cząstki poruszają się po linii prostej oraz w akceleratorach kołowych, w których tor cząstek jest zakrzywiany przez pole magnetyczne. Medyczny akcelerator składa się z toru przyspieszającego i elementów formowania wiązki elektronów, do których możemy zaliczyć: działło elektronowe, rurę akceleratora, w której zachodzi przyspieszanie cząstek oraz systemu magnetycznych soczewek, odpowiedzialnych za formowanie i wyprowadzanie wiązki elektronowej (Rys.4). Działło elektronowe jest zasilane impulsowo i kieruje wiązkę elektronów do rury akceleracyjnej. Przyspieszanie odbywa się w próżni, co zapobiega rozpraszaniu elektronów na cząsteczkach gazu. Napięcie przyspieszające o wysokiej częstotliwości jest generowane przez generator wysokiego napięcia, którym może być klistron lub magnetron. Po uzyskaniu odpowiedniej energii, wiązka elektronów jest formowana w wiązkę terapeutyczną, która może mieć postać elektronów lub fotonów promieniowania X. Promieniowanie X wytwarzane jest poprzez skierowanie rozpędzonych elektronów na grubą tarczę ze stopu wolframu, gdzie dochodzi do zatrzymania elektronów, w efekcie, czego wytwarzane jest promieniowanie hamowania. W głowicy przyspieszacza w torze wiązki zainstalowana jest specjalna komora jonizacyjna, która odpowiada za pomiar sumarycznej dawki w określonym czasie. W celu zmniejszenia niejednorodności natężenia w poprzek wiązki, w głowicy akceleratora stosuje się filtr wyrównujący, którego zadaniem jest uzyskanie jednorodnego rozkładu dawki promieniowania w polu terapeutycznym. Kolejnym elementem budowy głowicy jest kolimator. Składa się on z dwóch par ruchomych szczęk kolimacyjnych i odpowiada za wyznaczenie wielkości napromienianego obszaru. Obecnie każdy akcelerator medyczny posiada pary kolimatorów mogących poruszać się niezależnie. Ruch każdej z nich sterowany jest komputerowo, co pozwala na modelowanie wiązki promieniowania w postaci tzw. klinów dynamicznych. Dodatkowo, w obecnych akceleratorach medycznych stosuje się układ kolimatorów wielolistkowych, w którym zastąpiono szczęki systemem płaskich pręcików o szerokości 0,5 cm, zwanych listkami (MLC - Multi Leaf Collimator), które mogą przesuwać się indywidualnie. Dzięki temu bardzo zwiększyła się precyzyjność dostosowania wielkości pola promieniowania do kształtu zmiany nowotworowej, z jednoczesną ochroną narządów krytycznych. W celu uzyskania jednorodności poprzecznej wiązki elektronów, w akceleratorach stosuje się pierwotną i wtórną folię rozpraszającą. Pierwotna folia rozpraszająca pozwala uzyskać jednorodny strumień elektronów o energiach do 10 MeV i powierzchni pola o średnicy 10 cm. Zastosowanie wtórnej folii rozpraszającej pozwala uzyskać jednorodny rozkład na większej powierzchni i dla wyższych energii elektronów [51, 52, 53].



Rys.4 Budowa akceleratora liniowego [54].

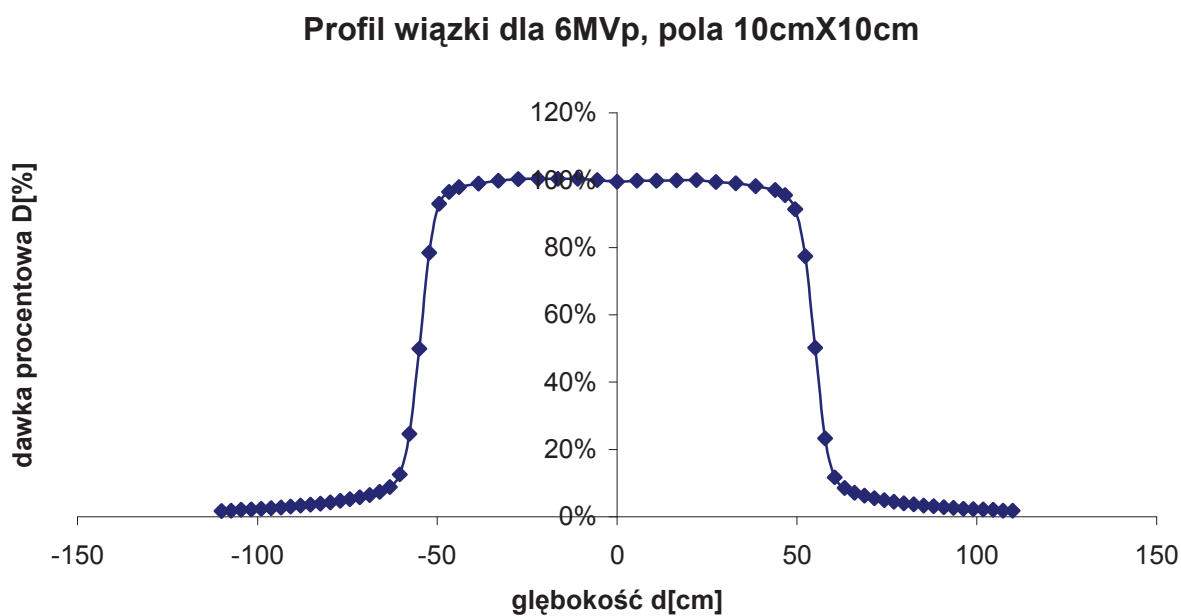
2.3 Podstawowe parametry fizyczne wiązek promieniowania z przyspieszaczy medycznych

We współczesnej radioterapii dla każdego pacjenta przed rozpoczęciem leczenia planuje się jego przebieg (rodzaj i geometrię wiązek promieniowania) stosując komputerowe systemy planowania (TPS – Treatment Planning System), które opierają się na dozymetrycznych danych pomiarowych uzyskanych przez fizyków dla konkretnego aparatu terapeutycznego. Promieniowanie X generowane przez przyspieszacz o danej wartości U napięcia przyspieszającego ma ciągły rozkład energii fotonów do maksymalnej wartości eU , o średniej wartości energii ok. $1/3 eU$ [53]. Do podstawowych wielkości dozymetrycznych charakteryzujących wiązkę należą rozkład dawki wzdłuż osi wiązki (PDD – Percent Depth Dose) [Rys.5a], rozkład dawki prostopadle do osi wiązki (tzw. profil wiązki, OAD – Off – Axis Dose) [Rys.5b] oraz zależność mocy dawki od wymiaru wiązki i stosowanych modyfikatorów, np. filtrów klinowych czy osłon.



Rys.5a. Procentowy rozkład dawki (PDD) wzdłuż osi wiązki w fantomie wodnym dla promieniowania fotonowego X o energii 6 MVp.

Ze wzrostem wielkości pola wskutek wzrostu udziału promieniowania rozproszonego następuje zmniejszenie spadku dawki w funkcji głębokości [Rys. 5a] oraz zwiększa się rozmycie wiązki na granicach napromieniowanego pola.



Rys.5b. Rozkład dawki w płaszczyźnie prostopadłej do osi wiązki – promieniowanie fotonowe X o energii 6MVp.

Pomiary mocy dawki promieniowania przeprowadza się rutynowo podczas cotygodniowych kontroli. Dla poszczególnych wiązek promieniowania fotonowego i elektronowego dokonuje się pomiaru w fantomie z plexi na głębokości d_{\max} (na której występuje dawka maksymalna).

Dodatkowymi parametrami decydującymi o wartości pochłoniętej dawki są: współczynniki klina (WF – Wedge Factor), współczynniki rozproszenia promieniowania fotonowego i elektronowego (PSF – Peak Scatter Factor), położenie źródła wirtualnego dla promieniowania elektronowego i fotonowego.

2.4 Techniki napromieniania w radioterapii

W radioterapii wyróżniamy dwie główne techniki napromieniania pacjenta, które definiuje się ze względu na odległość źródła promieniowania od powierzchni napromienianej. Do pierwszej z tych technik zaliczamy technikę SSD. W technice tej wartość SSD zazwyczaj jest taka sama dla każdego pola wiązki wlotowej i najczęściej wynosi 100 cm. Czasami dla różnych wiązek promieniowania wartości SSD mogą być różne, stały pozostaje jedynie wymiar pola, który w tej technice zawsze definiowany jest na powierzchni ciała pacjenta.

Drugą techniką jest technika SAD. Pacjent dla wszystkich wiązek terapeutycznych pozostaje w tym samym położeniu, co zapewnia stałą wartość SAD (izocentrum głowicy przyspieszacza zlokalizowane jest najczęściej w obrębie napromieniowywanej tkanki). Technika ta obarczona jest większą precyzją dostarczonej dawki niż w technice SSD, co wynika z jednorazowego ułożenia pacjenta na stole terapeutycznym. Wymiary pola zdefiniowane są w izocentrum, natomiast czas napromieniania jest mniejszy niż w technice SSD, ze względu na mniejszą odległość źródła od powierzchni napromienianej.

Techniki napromieniania ze względu na techniczny sposób ich realizacji możemy podzielić na: klasyczne, konformalne, obrotowe, wielopłaszczyznowe, stereotaktyczne, oraz dynamiczne.

Techniki klasyczne raczej nie są obecnie używane w praktyce klinicznej.

Charakteryzowały się one doborem pól napromienianych obszarów o prostej geometrii. Ze względu na ograniczenia w budowie kolimatora można było uzyskać tylko takie podstawowe kształty pól, jak prostokąt, kwadrat czy okrąg, co uniemożliwiało często efektywne ograniczenie dawki w narządach krytycznych. W tym celu stosowano standardowe lub indywidualnie przygotowywane osłony ze stopu Wooda, co jednak

obarczone było dużą niepewnością wynikająca z ograniczonej odtwarzalności ułożenia osłon podczas każdej frakcji terapeutycznej. W krótkim czasie techniki klasyczne zostały zastąpione technikami konformalnymi, które pozwalają na precyzyjne dostosowanie napromienianego obszaru się do kształtu zmiany nowotworowej. Uzyskanie tego efektu stało się możliwe dzięki zastosowaniu kolimatora wielolistkowego. Zastosowanie kolimatora wielolistkowego bardzo zwiększyło precyzję i odtwarzalność kształtu napromienianych obszarów. Zmniejszył się również czas poświęcony na ułożenie pacjenta, dzięki komputerowemu sterowaniu wszystkimi parametrami kolimatora.

Technika obrotowa również wykorzystuje kolimator wielolistkowy. Polega ona na ruchu źródła promieniowania wokół pacjenta w czasie napromieniania. Jest to technika SAD, ponieważ w czasie każdej frakcji odległość pomiędzy izocentrum i źródłem promieniowania pozostaje stała. Dzięki niej można uzyskać dużą dawkę w małej objętości i lepiej ochronić narządy krytyczne.

Technika wielopłaszczyznowa polega na takim doborze wiązek terapeutycznych, aby ich osie nie leżały w jednej płaszczyźnie. Dzięki zastosowaniu obrotu stołu i obrotu ramienia można napromienić zmiany nowotworowe, których lokalizacje uniemożliwiają leczenie innymi technikami.

Technika stereotaktyczna jest połączeniem techniki konformalnej i wielopłaszczyznowej. Charakteryzuje się także zdecydowanie większą dawką frakcyjną dla bardzo małych zmian nowotworowych, których rozmiary są rzędu kilku centymetrów sześciennych. Ze względu na bardzo duże dawki frakcyjne, w technice tej stosuje się od kilku do kilkunastu wiązek promieniowania, co pozwala uzyskać bardziej jednorodny rozkład dawki w napromieniowanym obszarze.

Technika dynamiczna (IMRT – Intensity Modulated Radiation Therapy) polega na zmianie rozkładu dawki w poprzek wiązki w trakcie napromieniania. Jest rodzajem terapii konformalnej, w której dodatkowo wykorzystuje się ruch MLC w trakcie napromieniania, modulując tym samym intensywność wiązki. Ważnym elementem tej techniki jest proces odwrotnego planowania. W technice IMRT najpierw zadaje się dawkę w obrębie zmiany nowotworowej oraz wszelkie ograniczenia dawek w narządach krytycznych, a dopiero potem dokonuje się optymalizacji i kalkulacji planu. Technika IMRT pozwala na zindywidualizowany wybór optymalnego planu dla każdego pacjenta.

Drugą techniką dynamiczną, która obecnie bardzo prężnie się rozwija jest Rapid Arc (VMAT- Volume Modulated Arc Therapy). Podobnie jak w IMRT polega ona na modyfikowaniu rozkładu dawki przy zastosowaniu ruchu listków w kolimatorze

wielolistkowym, gdzie dodatkowo wykorzystywany jest jednoczesny obrót ramienia akceleratora. Pozwoliło znacznie skrócić czas realizacji planu leczenia; np. obszar głowy z szyją może zostać napromieniony w czasie 2 minut zamiast 10 minut, technice IMRT[58].

2.5 Planowanie w teleterapii

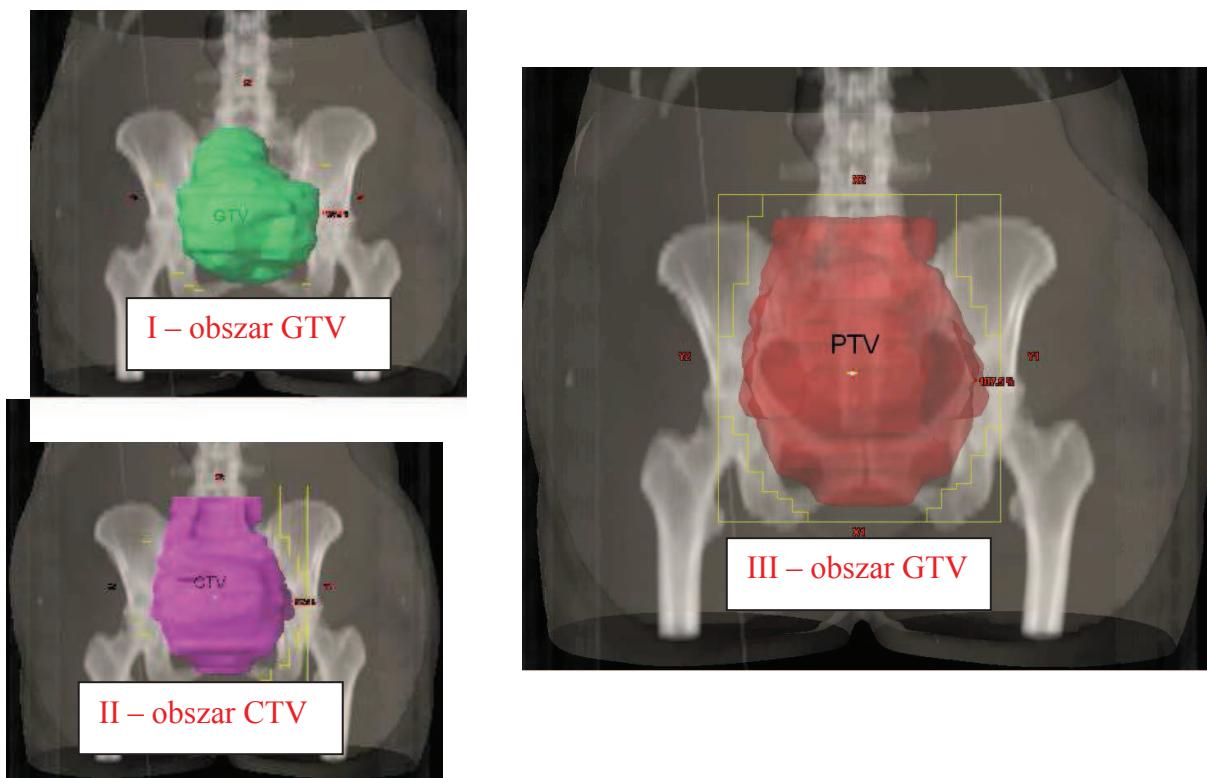
Planowanie leczenia w radioterapii podporządkowane jest nadrzędnemu celowi, którym jest podanie przepisanej dawki terapeutycznej w obszarze poddanym leczeniu, z jednoczesną maksymalną ochroną wszystkich narządów krytycznych i tkanek znajdujących się w pobliżu. Efekt ten można uzyskać poprzez wybór odpowiedniego rodzaju i energii promieniowania, liczby i geometrii wiązek terapeutycznych oraz frakcjonowania całkowitej dawki. W celu ujednolicenia nazewnictwa na całym świecie wprowadzono pięć pojęć związanych z geometrią napromieniowywanego obszaru (guza nowotworu) [59, 60]:

- 1) całkowity obszar guza nowotworowego GTV (Gross Tumor Volume) będący objętością guza, którą można zobrazować podczas klinicznych badań diagnostycznych
- 2) kliniczny obszar do napromieniania CTV (Clinical Target Volume) będący obszarem GTV powiększonym o margines, w którym mogą znajdować się mikroprzerzuty
- 3) zaplanowany obszar do napromienienia PTV (Planning Target Volume) będący obszarem CTV powiększonym o margines zapewniający podanie zaplanowanej dawki w CTV mimo ruchomości guza i niepewności ułożenia pacjenta.
- 4) obszar leczony TV (Treated Volume) będący obszarem dawki terapeutycznej, która poza obszarem PTV obejmuje margines, zapewniający osiągnięcia pożądanej dawki w obszarze PTV, biorąc pod uwagę ograniczenia dokładności techniki napromieniowania.
- 5) obszar napromieniany IV (Irradiated Volume) będący obszarem dostającym istotną dawkę z punktu widzenia zdrowych tkanek.

Właściwe zdefiniowanie obszarów GTV, CTV i PTV (Rys. 6) jest decydujące o powodzeniu radioterapii. Dla określenia względnego przestrzennego rozkładu dawki wymagane jest również zdefiniowanie położenia punktu referencyjnego, w którym pochłoniętej dawce przypisuje się poziom 100%. W obszarze PTV dawka może mieścić się w przedziale od 95% do 105% dawki w punkcie referencyjnym [59, 60]. W komputerowych systemach planowania leczenia TPS (Treatment Planning System) dawkę można znormalizować w bardzo różny sposób, między innymi do punktu referencyjnego, wartości średniej dawki w PTV, wartości minimalnej dawki w PTV lub wartości

maksymalnej dawki w PTV. Wybór normalizacji zależy od rodzaju i lokalizacji nowotworu, techniki leczenia oraz energii promieniowania.

Bardzo ważnym elementem planowania leczenia jest zobrazowanie struktur anatomicznych za pomocą tomografii komputerowej (KT). Czasami konieczne jest wykonanie magnetycznego rezonansu jądrowego (RM), w celu dokładniejszej identyfikacji obszaru nowotworowego. Po wykonaniu fuzji obrazów i wprowadzeniu konturów zewnętrznych lekarz określa obszary GTV, CTV, PTV oraz narządy krytyczne (OAR - Organ At Risk) znajdujące się w pobliżu guza. W kolejnym etapie ustalana jest technika leczenia pacjenta, dawka całkowita, sposób jej normalizacji oraz metoda frakcjonowania. Na podstawie tych informacji fizyk medyczny za pomocą komputerowych systemów planowania oblicza rozkład dawki, definiując położenie punktu referencyjnego, który według międzynarodowych standardów powinien znajdować się w obszarze guza nowotworowego, w izocentrum [59, 60]. W kolejnym etapie określa się energię promieniowania, ilość wiązek terapeutycznych oraz sposób normalizacji dawki. Wyniki obliczeń dokonanych w komputerowym systemie planowania przedstawiane są w postaci izodoz w każdej z płaszczyzn: strzałkowej, czołowej i poprzecznej, a także, jako trójwymiarowe obrazy rozkładu dawki (3D).



Rys.6. Przykładowe obszary ilustrujące objętość guza (I – obszar GTV), kliniczny obszar do napromieniania (II – obszar CTV) oraz zaplanowany obszar do napromieniania (III – obszar PTV) w obrębie miednicy, w leczeniu raka trzonu macicy.

2.6 Kontrola, jakości leczenia w radioterapii

Kontrola jakości leczenia QA (Quality Assurance) jest bardzo istotnym elementem powodzenia radioterapii [2, 11]. Dotyczy ona zarówno odpowiedniej ilości wykwalifikowanego personelu, odpowiedniego sprzętu, dobrej organizacji pracy, jak również procedur dozymetrii klinicznej, planowania leczenia i realizacji napromieniania. QA w dozymetrii klinicznej opiera się na pomiarach parametrów fizycznych promieniowania oraz geometrycznych aparatu terapeutycznego. QA w planowaniu leczenia dotyczy wrysowywania obszarów PTV i narządów krytycznych, wyboru odpowiedniej dawki i techniki napromieniania. QA w radioterapii opiera się na odpowiednim unieruchomieniu i odtwarzalnym ułożeniu pacjenta podczas każdej frakcji terapii. Przebieg napromieniania pacjenta jest realizowany według następującego schematu. Podczas pierwszej frakcji pacjenta lekarz prowadzący wraz z technikiem obsługującym dany aparat wizualnie weryfikują pola napromieniania, ułożenie pacjenta na aparacie terapeutycznym w odniesieniu do jego ułożenia podczas tomografii komputerowej i symulacji. Sprawdzają elementy unieruchamiające, takie jak maski

termoplastyczne, podpórki lub podstawki. Kontrolują także, czy dane przesłane przez system planowania zgadzają się z kartą napromieniania pacjenta, która została przygotowana przez fizyka planującego i dodatkowo sprawdzona przez drugiego fizyka. Po dokonaniu tych weryfikacji, wykonuje się zdjęcia elektroniczne, tzw. portalowe, przy pomocy akceleratora, które na podstawie położenia struktur anatomicznych pozwalają ocenić zgodność ułożenia pacjenta względem symulatora i systemu planowania. W kolejnym etapie lekarz zleca wykonywanie zdjęć portalowych z określoną częstotliwością, co zapisuje w karcie napromieniania. W przypadku terapii radykalnych, podczas trzech pierwszych frakcji fizyk medyczny wykonuje pomiar dawki *in vivo*, który pozwala zweryfikować dawkę wlotową obliczoną przez system planowania dla każdego z zaplanowanych pól. Pomiar *in vivo* polega na umieszczeniu detektorów pomiarowych, np. dozymetrów typu MOSFET lub diod półprzewodnikowych, w osi wiązki wlotowej dla każdego z analizowanych pól. Jeżeli różnice pomiędzy dawką zmierzoną i zaplanowaną mieszczą się w granicach akceptowalnych przez dany ośrodek radioterapii, które najczęściej są na poziomie $\pm 5\%$ dla pól otwartych i $\pm 7\%$ dla pól klinowych [64], wówczas fizyk medyczny przygotowuje protokół z przeprowadzonej dozymetrii i przekazuje lekarzowi prowadzącemu. Jeżeli różnice pomiędzy planem leczenia a pomiarem *in vivo* są większe od dopuszczalnych, wówczas informowany jest lekarz prowadzący, weryfikowany jest plan leczenia i w zależności od zaistniałych przyczyn powtarzana jest dozymetria, zmieniany jest plan leczenia lub, w indywidualnych sytuacjach, wartości te są akceptowane przez lekarza. Wszelkie zmiany w technice napromieniowania i obserwacje, jakich dokonuje się podczas leczenia pacjenta są zapisywane w karcie napromieniania chorego. Po zakończeniu leczenia wypełniany jest audyt, podczas którego sprawdzana jest karta napromieniania przez lekarza, fizyka, który sprawdzał kartę przez rozpoczęciem leczenia oraz administratora sieci komputerowej.

Rozdział 3. Badania własne

3.1 Materiał i metody

3.1.1 Przygotowanie próbek i technika pomiarów EPR

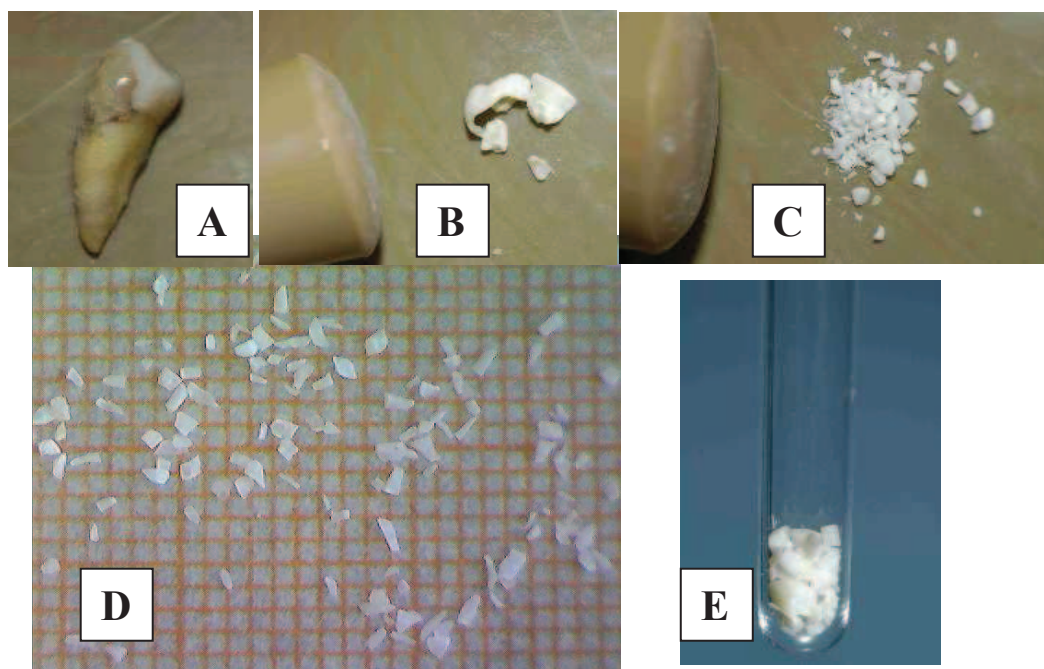
Przedstawione w pracy badania składały się z dwóch etapów.

Pierwszy etap związany był udziałem w projekcie *4th International Comparison of EPR Dosimetry*, organizowanym w ramach programu europejskiego SOUL [66], którego celem było określenie minimalnego poziomu detekcji pochłoniętej dawki w szklowie metodą spektroskopii EPR [73]. Próbki szkliska, przygotowane i napromieniowane fotonami ze źródła ^{60}Co przez organizatorów projektu, były przesyłane między 16 ośrodkami badawczymi na świecie biorącymi udział w programie, gdzie mierzono ich sygnały EPR i określano minimalny poziom detekcji (DL) oraz dawkę krytyczną (CD) wg. definicji tych pojęć z publikacji [67]. Jednym z tych ośrodków była Katedra i Zakład Fizyki i Biofizyki GUMed, gdzie wykonano pomiary przedstawione w tej pracy. W niniejszej pracy ich wyniki zostały szczegółowo przeanalizowane w celu zbadania wpływu różnych sposobów analizy numerycznej widm EPR na dokładność dozymetrii EPR w szklowie w zakresie małych (do 1,5 Gy) dawek [68]. Pozwoliło to na określenie optymalnych warunków pomiaru i analizy widm EPR, co wykorzystano w realizacji etapu drugiego tej pracy.

Etap drugi polegał na określeniu dawek pochłoniętych w szklowie zębów pacjentów poddanych radioterapii wykorzystując technikę pomiaru i analizy widm opracowaną w etapie pierwszym. Dawki zmierzone zostały porównane z dawkami określonymi na podstawie kart leczenia radiacyjnego pacjentów przy wykorzystaniu stosowanych w planowaniu leczenia programów komputerowych. Zaobserwowane różnice przedyskutowano w oparciu o szczegółową analizę planów leczenia.

Próbki szkliska badane w etapie I zostały przygotowane przez organizatorów programu *4th Intercomparison* poprzez hydrolizę 9 koron zębów trzonowych w 5 N NaOH, po czym pozostałości zębiny zostały mechanicznie usunięte za pomocą wiertła dentystycznego. Szklisko zostało rozdrobnione do ziaren o wielkości 0,1-0,6 mm, przepłukane kwasem octowym i podzielone na sześć porcji po ok. 120 mg, z których jedna pozostała nienapromieniowana, a pozostałe pięć napromieniowano dawkami 0,1 Gy, 0,2 Gy, 0,5 Gy,

1,0 Gy, 1,5 Gy. W celu analizy numerycznej sygnałów EPR z sześciu opisanych wyżej próbek, konieczne było pozyskanie widm modelowych szkliwa nienapromieniowanego i napromieniowanego z dodatkowych próbek szkliwa, które przygotowano we własnym zakresie. Do tego celu wykorzystano siedem zębów: cztery mleczone oznaczone M1, M2, M3, M4 i trzy zęby stałe oznaczone T1, T2, T3, których sygnały EPR przyjęto, jako modelowe sygnały tła (BG) nienapromieniowanego szkliwa. Pochodziły one od pacjentów UCK GUMed, z którymi udało się przeprowadzić dokładny wywiad stomatologiczny i z uzyskanych informacji wynikało, iż zęby te nie były poddawane działaniu promieniowania jonizującego; w dwóch przypadkach pacjenci wspominali jedynie o wykonanych pojedynczych zdjęciach rentgenowskich. Z usuniętych zębów M1-M4, T1-T3, jak i zębów pobranych od pacjentów po radioterapii, mierzonych w etapie drugim tej pracy, za pomocą wiertła stomatologicznego wyizolowano szkliwo, które po przepłukaniu etanolem i wodą poddawane było działaniu 2 N roztworu KOH przez okres 24 godzin w temperaturze 50 °C. Po zakończeniu tego etapu próbki były kilkakrotnie przepłukane wodą destylowaną i suszone przez okres co najmniej 72 h w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu procesu suszenia każda z badanych próbek była rozdrabniania w moździerz agatowym do postaci ziaren o rozmiarach 0,5-1 mm (Rys. 7).



Rys.7. Sposób preparatyki szkliwa: A- ząb po ekstrakcji, B – wyizolowane szkliwo, C i D – ziarna szkliwa na papierze milimetrowym po rozdrobieniu w moździerzu, E – szkliwo w kwarcowej rurce przygotowane do pomiaru EPR.

Pomiary EPR przeprowadzane były w Katedrze i Zakładzie Biofizyki GUMed na spektrometrze Bruker EMX przy użyciu kwarcowej rurki pomiarowej o średnicy wewnętrznej 4 mm. Na dnie wnęki rezonansowej spektrometru w kwarcowej kapilarze został umieszczony standard manganowy w postaci jonów Mn^{2+} występujących jako naturalne zanieczyszczenie w polikrystalicznym MgO. Rurka pomiarowa opierała się na rurce ze standardem manganowym, którego trzecia i czwarta linia sekstetu widmowego były objęte zakresem skanu. Użycie standardu pozwoliło na zwiększenie precyzji ilościowej analizy wykonywanych pomiarów. Każda z badanych próbek z etapu pierwszego mierzona była dziewięciokrotnie, z etapu drugiego cztero- lub trzykrotnie, każdorazowo w czterech orientacjach rurki we wnęcie różniących się o ok. 70 stopni kątowych. Analizie poddawano uśrednione widma z odpowiednio dziewięciu, czterech lub trzech pomiarów. Masa próbek badanych w etapie pierwszym wynosiła zawsze około 100 mg \pm 2 mg. Pomiary wykonywano dla mocy mikrofalowej 5 mW, zakresu skanu 10 mT i amplitudy modulacji 0,3 mT, stałej czasowej 40,96 ms, czasu konwersji 40,96 ms, które to parametry w trakcie wstępnych pomiarów określono jako optymalne ze względu na stosunek wielkości sygnału generowanego radiacyjnie do szumu. Sygnał każdej próbki stanowił średnią z 40 skanów dla próbek z etapu pierwszego (zakres małych dawek do 1,5 Gy i widmo pustej rurki pomiarowej) lub 5 skanów dla próbek z etapu drugiego (zakres dużych dawek powyżej 10 Gy), z których każdy zawierał 1024 kanały (punkty) pomiarowe. Numeryczna analiza widm przeprowadzana była przy zastosowaniu oprogramowania producenta spektrometru (Bruker GmbH) oraz procedur programu Excel z pakietu Microsoft Office 2003.

W celu uzyskania modelowego sygnału napromieniowanego szkliwa, szkliwo zęba mlecznego oznaczonego symbolem M4, po zmierzeniu jego sygnału EPR, zostało napromieniowane dawką 4 Gy (dawka w wodzie), przy zastosowaniu promieniowania fotonowego X o energii 6 MVp wygenerowanego przez przyspieszacz liniowy Clinac 600 C/D w Klinice Onkologii i Radioterapii UCK w Gdańsku. Napromieniowanie przeprowadzono w warunkach równowagi elektronowej, umieszczając szkliwo w postaci ziaren zamkniętych w torebce polietylenowej na głębokości $d_{max} = 1,5$ cm w fantomie z żelu wodopodobnego. Pomiar EPR napromieniowanej próbki wykonano po 24 godzinach od napromienienia. Dawka pochłonięta przez hydroksyapatyt w szkliwie wynosiła 3,29 Gy. Dawkę tę obliczono korzystając z teorii Burlina [69] na podstawie dawki w wodzie $D_w = 4$ Gy, wyznaczonej przez system planowania. Sposób przeliczenia dawki na dawkę w szkliwie (hydroksyapatycie) przedstawiono w Uzupelnieniu. Poprzez

dopromienienie próbki M4 znaną dawką uzyskano modelowy sygnał RIS (Radiation Induced Signal), który był różnicą sygnału EPR po napromienieniu i sygnału tej samej próbki przed napromienieniem. W celu porównania dawek zmierzonych w szklwie w pierwszym etapie pracy, z dawkami rzeczywistymi podanymi przez organizatorów *4th Intercomparison* jako kerma w powietrzu, wartości kermy w powietrzu przeliczono na dawki w hydroksyapatycie stosując współczynnik kermy do dawki równy 0,993 [70].

Analizę numeryczną przeprowadzono posługując się ustalonym schematem operacji matematycznych dla każdego badanego widma. W pierwszym kroku analizowane widmo poddawano liniowej korekcji linii bazowej. Następnie widma były wyrównywane w osi pola magnetycznego do tych samych pozycji linii standardu Mn^{2+} oraz normalizowane przez podzielenie ich przez średnią arytmetyczną amplitud obu linii standardu. W kolejnym etapie przeprowadzano filtrację widma, która wykonywana była metodą średniej kroczącej z 3, 5 lub 9 punktów. W kolejnym kroku odejmowano widmo pustej rurki, poddane takiej samej procedurze normowania i filtracji. Uzyskany sygnał różnicowy S , znormalizowany do masy próbki, był rozkładany na dwie składowe: sygnał tła (BG) oraz czysty sygnał radiacyjny ($3,29GyRIS$) przy użyciu funkcji Reglinp programu Excel, opierając się na równaniu:

$$S = a_1 \cdot (3,29GyRIS) + a_2 \cdot BG, \quad (15)$$

gdzie współczynniki a_1 i a_2 są odpowiednio udziałami sygnału radiacyjnego oraz sygnału tła w badanym widmie.

W drugim etapie, w którym dawki w szklwie były znacząco większe niż w etapie pierwszym, modelowy sygnał RIS był widmem różnicowym między widmem szklwi napromieniowanego dawką 15 Gy i widmem szklwi nienapromieniowanego z tej samej próbki.

W pierwszym etapie pracy w celu określenia dawki w szklwie, jaka została pochłonięta przez badaną próbkę, korzystano ze wzoru:

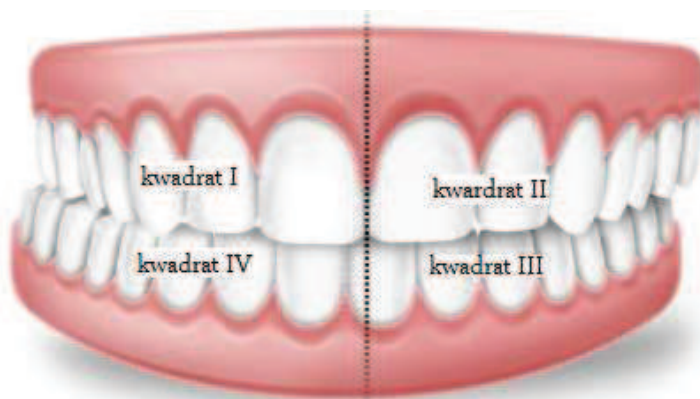
$$D[Gy] = a_1 \cdot 3,29 \quad (16)$$

Analizie wpływu na jakość uzyskanych wyników poddanych zostało pięć czynników. Pierwszym z nich był wybór sygnału tła oraz jego wpływ na wyniki procedury rozkładu numerycznego sygnałów EPR i, w konsekwencji, na wartość zmierzonej dawki w badanym szklwie zębów. Drugim czynnikiem był wpływ procedury normalizacji widm do linii standardu Mn^{2+} . Trzecim badanym efektem był wpływ filtracji widm (tj. ich odszumiania, wygładzania) na rekonstrukcję dawki. Czwartym czynnikiem był wpływ odejmowania widma pustej rurki pomiarowej na precyzję określenia dawki. Piątym

elementem był wpływ zakresu widma, który był wykorzystywany do analizy numerycznej (rozkładu) widm.

Drugim etapem pracy było określenie dawki w szkliwie 22 zębów napromieniowanych podczas radioterapii na podstawie pomiaru ich sygnałów EPR. Zęby pochodziły od pacjentów onkologicznych, którzy leczeni byli w Klinice Onkologii i Radioterapii UCK w Gdańsku. W dniu usuwania zęba byli oni w trakcie leczenia radioterapeutycznego lub po jego zakończeniu. Zęby były usuwane pacjentom w Katedrze i Klinice Chirurgii Szczękowej w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym w Gdańsku ze wskazań medycznych: popromiennej próchnicy zębów, martwicy popromiennej kości, będących efektem zwiększenia ich podatności na demineralizację, zmniejszonego unaczynienia i zmian popromiennych zachodzących w komórkach. Do momentu wypreparowania szkliwa usunięte zęby przechowywano w 70% alkoholu etylowym. W celu identyfikacji położenia zęba korzystano z numeracji przyjętej przez Światową Organizację Zdrowia (Rys. 8).

kwadrat I - górny prawy								kwadrat II - górny lewy							
18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
kwadrat IV - dolny prawy								kwadrat III - dolny lewy							



Rys. 8. Schemat identyfikacji zębów stałych u człowieka [71].

Dzięki zastosowaniu tej metody numeracji zębów, zarówno stomatolog jak i fizyk dokonujący analizy dawki w badanym zębie mogli posługiwać się jednoznacznym kodem określającym jego położenie, co miało na celu wyeliminowanie ewentualnych błędów w analizie, wynikających ze nieprawidłowej identyfikacji.

Masa próbek badanych w etapie drugim była zróżnicowana (od 20 do 130 mg) i zależała od ilości szkliwa, jakie udało się wyizolować z danego zęba. Fakt ten uwzględniano podczas analizy poprzez normalizację sygnałów do masy próbki (dzielenie widma EPR przez masę próbki) i wysokości wypełnienia przez nią kwarcowej rurki pomiarowej. Korekty uwzględniające różnice w wysokości wypełnienia rurki pomiarowej oparto na eksperymentalnie wyznaczonej zależności znormalizowanego do masy sygnału EPR krystalicznego proszku L-alaniny, napromieniowanego dawką 300 Gy, od wysokości wypełnienia rurki (Rys. 9). Zależność tą aproksymowano wielomianem czwartego stopnia, z którego wyliczono współczynniki korekcji mierzonych sygnałów dla różnych wysokości wypełniania rurki. Ostatecznie widmo S_{norm} poddawane analizie w celu określenia dawki można opisać wzorem:

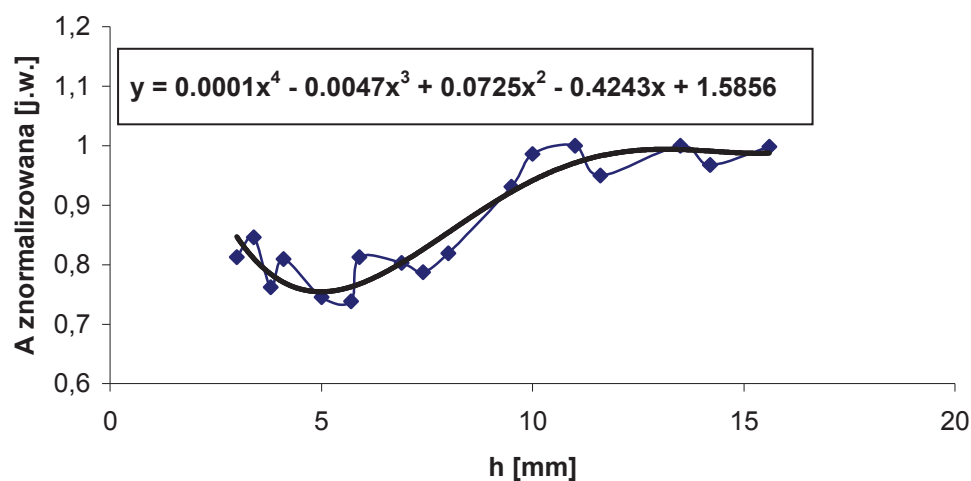
$$S_{norm} = \frac{S}{A_{Mn} \cdot m \cdot k_h} \quad (17)$$

gdzie S – widmo mierzone

A_{Mn} – uśredniona amplituda 3 i 4 linii standardu manganowego

m – masa próbki szkliwa

k_h – współczynnik korekcji wysokości próbki z równania z Rys. 9.



Rys. 9. Zależność znormalizowanej do masy amplitudy sygnału EPR od wysokości wypełnienia rurki. Równanie w ramce przedstawia wynik aproksymacji punktów eksperymentalnych wielomianem 4-go stopnia.

W celu indywidualnej kalibracji czułości radiacyjnej każdej próbki szkliva mierzonego w etapie drugim, po wykonaniu pomiarów sygnałów EPR indukowanych w próbkach w czasie radioterapii, badane próbki zostały napromieniowane dodatkowo dawką kalibracyjną $D_{w,ref}(6MVp) = 25Gy$ i cała procedura pomiarów ich sygnałów EPR została przeprowadzana po raz drugi.

Dawkę $D(r)$ pochłoniętą w objętości szkliva (w rozumieniu dawki w wodzie) podczas radioterapii określono zgodnie ze wzorem:

$$D(r) = k \cdot \frac{RIS(r) \cdot D_{w,ref}(6MVp)}{RIS(r+25) - RIS(r)} [Gy] \quad (18)$$

gdzie $RIS(r)$ i $RIS(r+25)$ oznaczają udziały widma modelowego RIS (uzyskanego z procedury Reglinp) w sygnałach EPR próbki mierzonej odpowiednio przed i po dodatkowym napromieniowaniu dawką $D_{w,ref}(6MVp) = 25 Gy$,

współczynnik kalibracyjny k odzwierciedlający wpływ jakości promieniowania na pochłoniętą dawkę wyliczono zgodnie z teorią Burlina [69] i jego dokładne wyprowadzenie przedstawiono w Uzupełnieniu.

Zastosowane w tej pracy, przedstawione wyżej metody obliczania dawki zakładają udokumentowany w licznych publikacjach liniowy związek między dawką a sygnałem radiacyjnym w szkliwie w zakresie dawek do co najmniej kilkuset Gy [72].

3.1.2 Określenie dawek zaplanowanych w radioterapii.

W Tabeli 1 przedstawiono informacje na temat zębów badanych w pracy, zebrane na podstawie kart leczenia oraz wywiadu z lekarzem stomatologiem i pacjentem.

Tabela 1. Wykaz napromieniowanych zębów przebadanych w pracy.

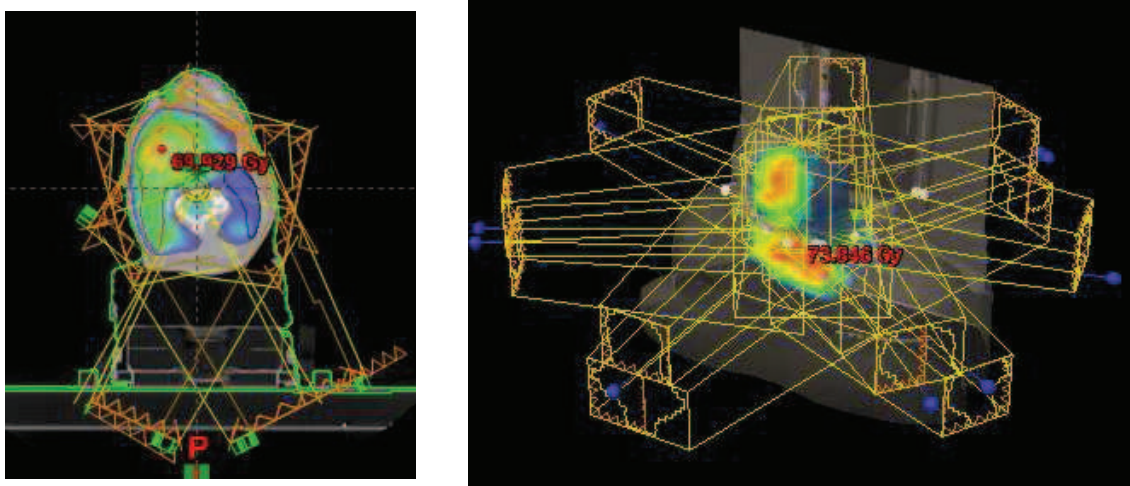
Oznaczenie zęba	Numer pacjenta	Numer zęba	Data usunięcia zęba	Data radioterapii	Liczba Rtg*	Liczba TK głowy**
P1_z17	Pacjent I	17	23.03.2011	czerwiec 2007r	0	2
P1_z18		18	23.03.2011			
P1_z27,28P		27, 28P	25.03.2011			
P1_z27,28T		27, 28 T	25.03.2011			
P1_z46		46	25.03.2011			
P1_z47		47	25.03.2011			
P2_z44	Pacjent II	44	13.10.2009	grudzień 2008r	0	0
P3_z46D	Pacjent III	46	26.01.2011	grudzień 2010r	kilka	2
P3_z46M		46	26.01.2011			
P4_z47	Pacjent IV	47	16.10.2009	marzec 2009r	0	0
P5_z17	Pacjent V	17	13.01.2012	2010r	kilka	2
P6_z14	Pacjent VI	14	13.01.2012	maj 2011r	3	3
P6_z16		16	13.01.2012			
P6_z18		18	10.01.2012			
P6_z23		23	13.01.2012			
P7_z37	Pacjent VII	37	18.08.2011	grudzień 2006r	0	2
P7_z38		38	18.08.2011			
P8_z23	Pacjent VIII	23	18.02.2011	październik 2009r	0	0
P8_z43		43	08.02.2011			
P9_z34	Pacjent IX	34	18.05.2011	czerwiec 2010r	kilka	1
P11_z17	Pacjent XI	27	10.02.2010	listopad 2009r	kilka	1
P12_z18	Pacjent XII	28	20.05.2011	grudzień 2010	kilka	2

* liczba zdjęć rentgenowskich

** liczba tomografii komputerowych

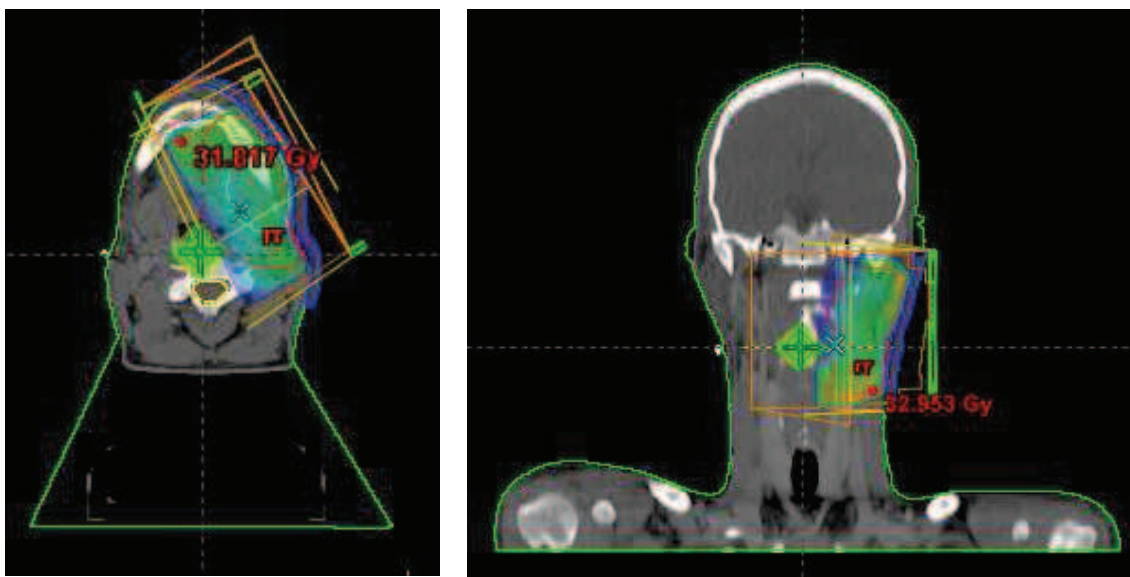
Poniżej przedstawiono krótką charakterystykę historii leczenia poszczególnych pacjentów:

Pacjent I – kobieta urodzona w 1976 roku, która w czerwcu 2007 roku była leczona w Klinice Onkologii i Radioterapii w Gdańsku radio- i chemioterapią z powodu raka migdałka. W 2011 roku usunięto jej 6 zębów (P1_z17, P1_z18, P1_z27,28P, P1_z27,28T, P1_z46, P1_z47) z powodu postępującej próchnicy. Próbkę z zębów oznaczonych symbolami P1_z27,28P oraz P1_z27,28T były mieszaniną szkliwa z dwóch sąsiadujących zębów 27 i 28. Próbka P1_z27,28P zawierała szkliwo pochodzące z policzkowej części zębów 27 i 28. Próbka P1_z27,28T zawierała szkliwo pochodzące z językowej części zębów 27 i 28. Pacjentka leczona była techniką IMRT przy zastosowaniu siedmiu pól fotonowych, w pięciu polach zastosowano energię 6 MVp, w dwóch 15 MVp (Rys. 10).



Rys. 10. Przykładowe rozkłady wiązek terapeutycznych w technice IMRT w obszarze głowy z szyją przy zastosowaniu siedmiu pól (pacjent I).

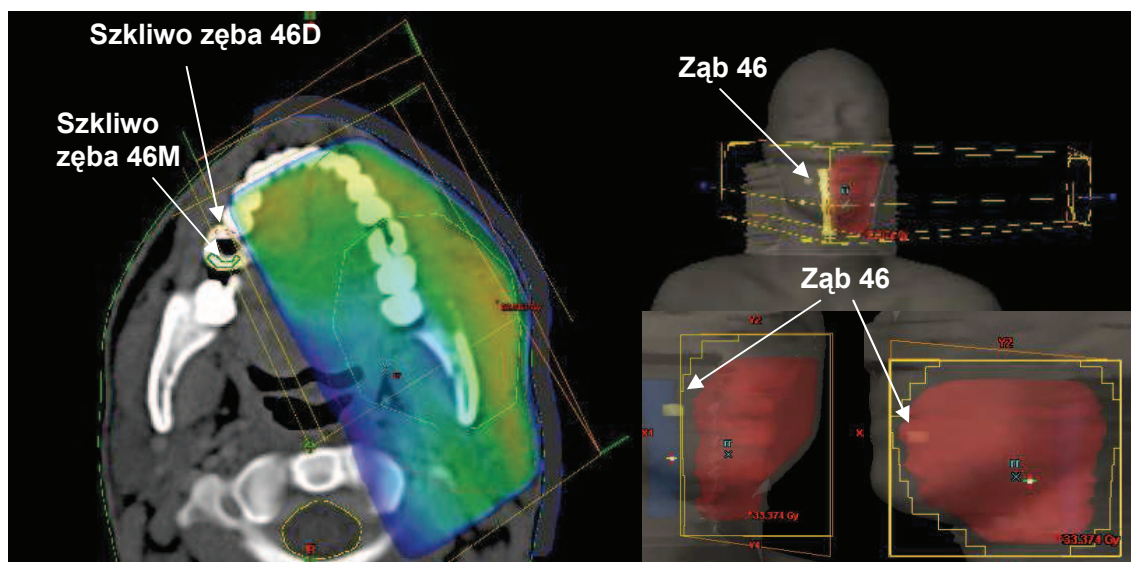
Pacjent II – mężczyzna urodzony w 1946 roku, który w grudniu 2008 roku był leczony techniką IMRT przy zastosowaniu siedmiu wiązek promieniowania X o energiach 6 MVp (pięć wiązek) i 15 MVp (dwie wiązki) na obszar głowy i szyi w Klinice Onkologii i Radioterapii w Gdańsku. W 2009 roku usunięto mu ząb P2_z44 z powodu stanu zapalnego zęba.



Rys. 11. Rozkład wiązek terapeutycznych dla pacjenta III leczonego techniką 2-polową na obszar policzka.

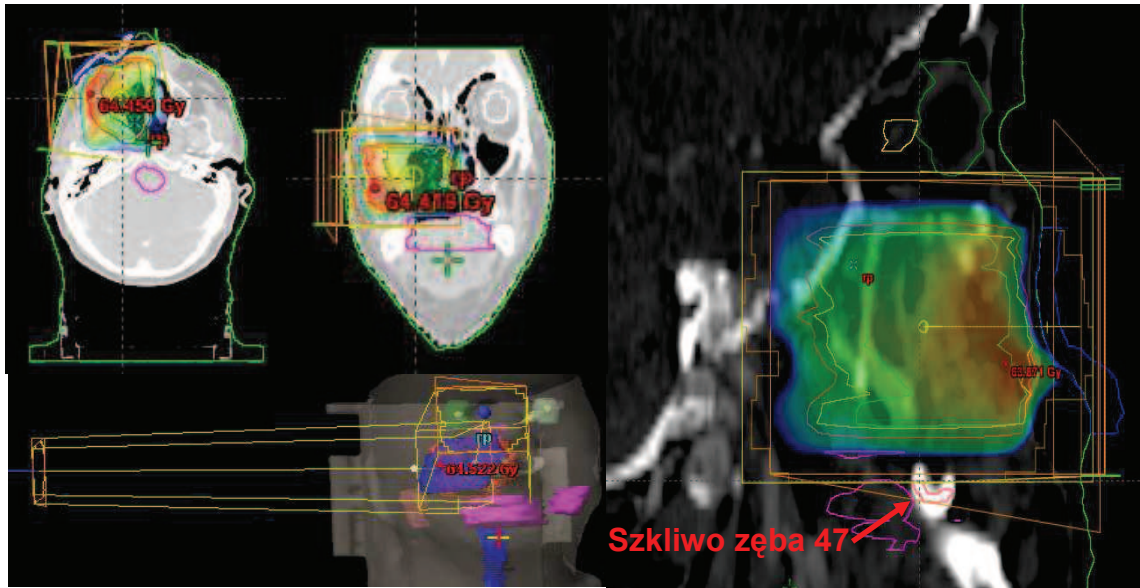
Pacjent III – mężczyzna urodzony w 1982 roku, który w grudniu 2010 roku był leczony techniką dwupolową przy zastosowaniu wiązek fotonowych o energii 6 MVp na obszar

policzka w Klinice Onkologii i Radioterapii w Gdańsku (Rys. 11). W 2011 roku pacjentowi usunięto ząb P3_z46 z powodu próchnicy. Szkliwo zostało podzielone na dwie próbki P3_z46D i P3_z46M ze względu na fakt, iż ząb znajdował się w obszarze dużego gradientu dawki. Analizując dawkę w systemie planowania ustalono, iż próbka oznaczona symbolem P3_z46D powinna otrzymać wyższą dawkę niż próbka P3_z46M (Rys.12).



Rys.12 Lokalizacja zęba P3_z46, występującego na granicy pól leczenia. Po lewej stronie przedstawiono podział szkliwa na dwie części: 46D - znajdującej się w obszarze wyższej dawki oraz 46M - części znajdującej się w obszarze niższej dawki. Po prawej stronie przestawiono lokalizację całego zęba względem poszczególnych pól leczenia.

Pacjent IV – mężczyzna urodzony w 1954 roku, który w marcu 2009 roku był leczony w Klinice Onkologii i Radioterapii w Gdańsku na obszar głowy techniką dwupolową przy zastosowaniu wiązek fotonowych o energii 6 MVp (Rys. 13). W październiku 2009 roku pacjentowi usunięto ząb P4_z47 z powodu zgorzeli.



Rys. 13. Rozkład wiązek pacjenta IV leczonego techniką 2-polową na obszar głowy.

Pacjent V – mężczyzna urodzony w 1952 roku, który we wrześniu 2010 roku był leczony techniką IMRT przy zastosowaniu siedmiu wiązek fotonowych promieniowania X o energiach 6 MVp (pięć wiązek) i 15 MVp (dwie wiązki) na obszar głowy i szyi w Klinice Onkologii i Radioterapii w Gdańsku. W styczniu 2012 roku usunięto mu ząb P5_z17 z powodu zgorzeli.

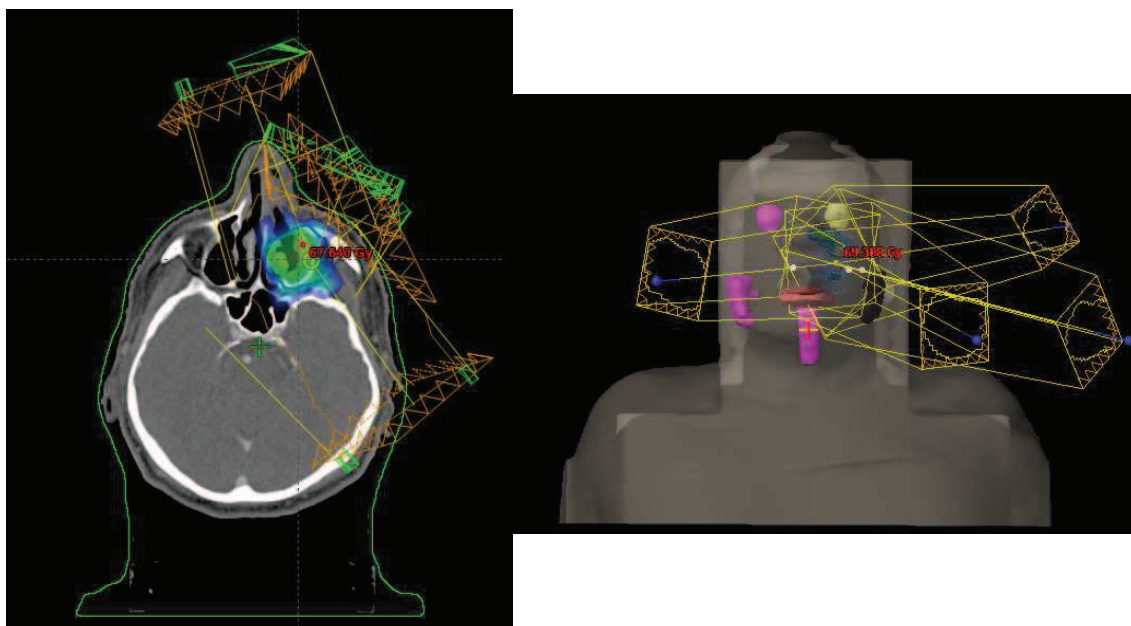
Pacjent VI – mężczyzna urodzony w 1965 roku, który w marcu 2011 roku był leczony techniką IMRT przy zastosowaniu siedmiu wiązek promieniowania X o energii 6 MVp na obszar głowy i szyi w Klinice Onkologii i Radioterapii w Gdańsku. W styczniu 2012 roku pacjentowi usunięto zęby P6_z14, P6_z16, P6_z18, P6_z23 z powodu głębokiej próchnicy.

Pacjent VII – mężczyzna urodzony w 1969 roku, który w październiku 2006 roku był leczony radykalnie na obszar głowy i szyi przy zastosowaniu promieniowania X o energii 6 MVp oraz elektronów o energii 9 MeV w polach poza-rdzeniowych w Klinice Onkologii i Radioterapii w Gdańsku. W sierpniu 2011 roku usunięto mu zęby P7_z37, P7_z38 z powodu głębokiej próchnicy i zmian popromiennych.

Pacjent VIII - kobieta urodzona w 1950 roku, która w październiku 2009 roku była leczona techniką IMRT przy zastosowaniu siedmiu wiązek promieniowania X o energiach 6 MVp

(pięć wiązek) i 15 MVp (dwie wiązki) na obszar głowy i szyi w Klinice Onkologii i Radioterapii w Gdańsku. W lutym 2011 roku pacjentce usunięto zęby P8_z23, P8_z43 z powodu głębokiej próchnicy.

Pacjent IX – mężczyzna urodzony w 1942 roku, który w czerwcu 2010 roku był leczony w Klinice Onkologii i Radioterapii w Gdańsku na obszar zatoki techniką czteropolową, przy zastosowaniu wiązek fotonowych o energii 6 MVp (Rys. 14). W maju 2011 roku pacjentowi usunięto ząb P9_z34 z powodu zmian okołowierzchołkowych.



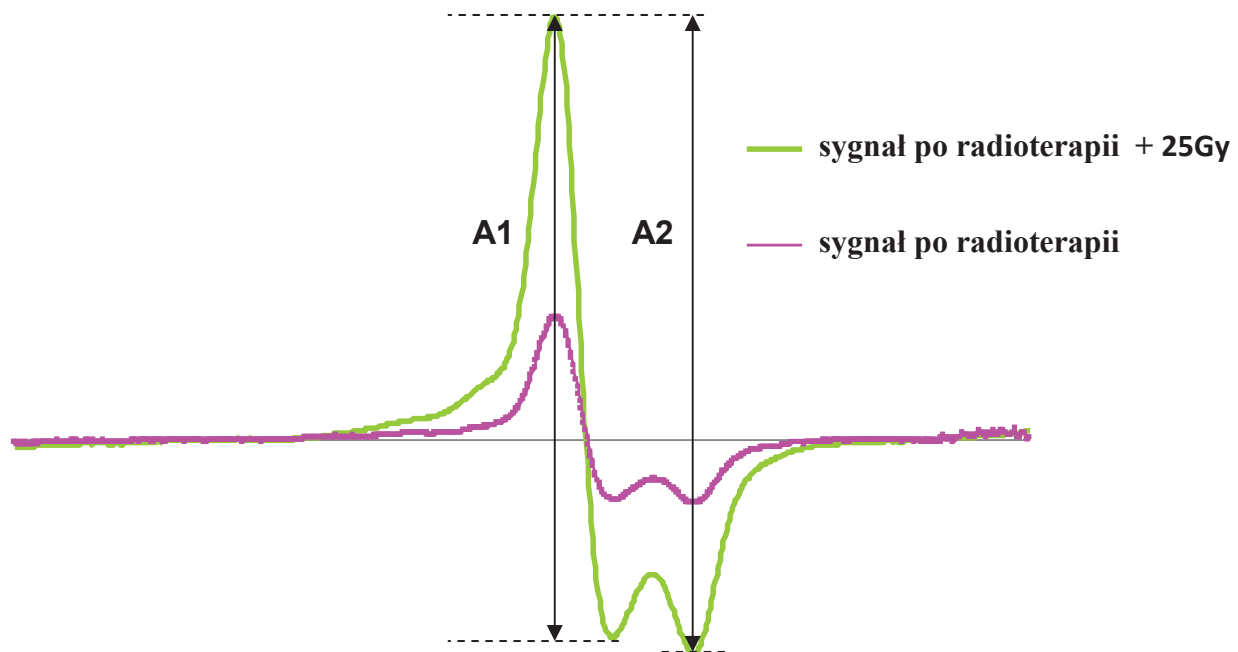
Rys. 14. Rozkład wiązek pacjenta IX leczonego techniką 4-polową na obszar zatoki.

Pacjent XI – mężczyzna urodzony w 1952 roku, który w listopadzie 2009 roku był leczony techniką IMRT przy zastosowaniu siedmiu wiązek promieniowania X o energiach 6 MVp (5 wiązek) i 15 MVp (2 wiązki) na obszar głowy i szyi w Klinice Onkologii i Radioterapii w Gdańsku. W lutym 2010 roku pacjentowi usunięto ząb P11_z17 z powodu dolegliwości bólowych.

Pacjent XII – mężczyzna urodzony w 1982 roku, który w grudniu 2010 roku był leczony techniką IMRT przy zastosowaniu 7 wiązek promieniowania X o energiach 6 MVp (5 wiązek) i 15 MVp (2 wiązki) na obszar głowy i szyi w Klinice Onkologii i Radioterapii w Gdańsku. W maju 2011 roku pacjentowi usunięto ząb P12_z18 z powodu dolegliwości bólowych.

Dawka w obrębie szkliwa zęba każdego z pacjentów wyznaczana była w oparciu o system planowania Eclipse v. 8.6 przy zastosowaniu modelu kalkulacyjnego Pencil Beam v. 8.9. W celu wyznaczenia dawki w obszarze szkliwa badanego zęba, na obrazie z tomografii komputerowej, który wykorzystywana był podczas planowania leczenia, wrysowywany był obszar, który charakteryzował się jednostkami HU powyżej 1700 i tym samym odpowiadał tkance szkliwa. W kolejnym etapie dawka w zdefiniowanej strukturze wyliczana była przez system planowania przy zastosowaniu funkcji DVH (Dose Volume Histogram). Druga metoda wyznaczenia dawki polegała na punktowym sprawdzeniu dawki w miejscu gdzie znajdowało się badane szkliwo.

Pomiar dawki w badanych próbkach szkliwa metodą rozkładu numerycznego widm EPR funkcją Reglinp przeprowadzono dla trzech różnych sygnałów tła (tj. sygnałów reprezentatywnych dla nienapromieniowanego szkliwa). Pierwsze tło (tło I) pochodziło od zęba stałego, który wg. przeprowadzonego wywiadu nie był nigdy napromieniowany dla celów diagnostycznych czy terapeutycznych. Jednocześnie szkliwo z tego zęba zostało wykorzystane do uzyskania modelowego widma RIS przez jego napromieniowanie dawką 15 Gy, co opisano wyżej (w podrozdziale 3.1.1) Drugim sygnałem tła (tło A6), jaki został wykorzystany było tło zęba A6 pochodzącego z badań w ramach projektu *4th Intercomparison* [68]. Trzecim tłem (tło III) był sygnał użyty przez B. Ciesielskiego in. w pomiarach dozymetrycznych w ramach projektu *Interlaboratory comparison of tooth enamel dosimetry on Semipalatinsk region* [50]. Dawkę w szkliwie zębów pacjentów po radioterapii określono również w oparciu o analizę amplitudową widm EPR. W tym celu wyznaczano amplitudy A1 oraz A2 dla sygnałów EPR badanych zębów (Rys. 15). Po podstawieniu wartości amplitud do wzoru (18) zamiast wartości odpowiednich sygnałów RIS, obliczono dawki pochłonięte podczas radioterapii.



Rys.15 Położenie amplitud A1 i A2 na widmach EPR napromieniowanego szkliwa zęba P1_z17.

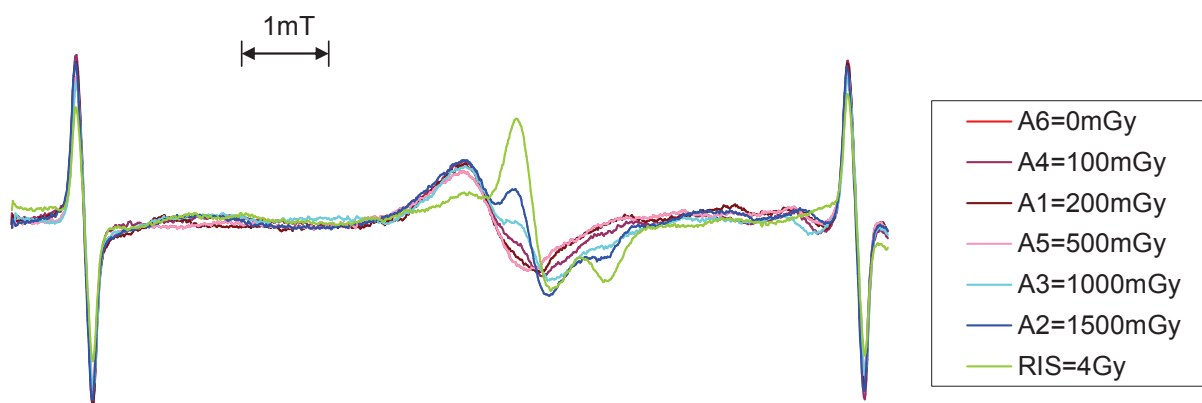
Rozdział 4. Wyniki

4.1 Etap 1 – dozymetria w zakresie małych dawek

W tej części pracy sprawdzano wpływ

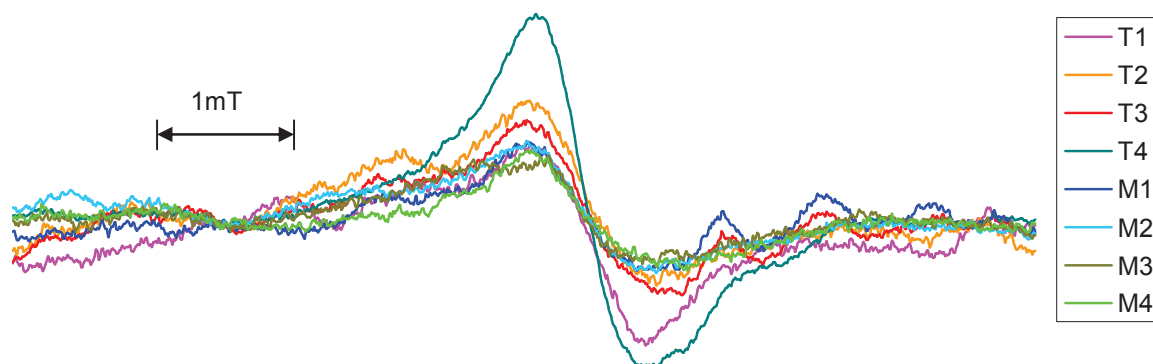
- (1) wyboru sygnału tła,
 - (2) normalizacji natężenia mierzonych widm EPR do amplitudy linii standardu Mn^{2+} ,
 - (3) stopnia wygładzania widm (ich filtracji),
 - (4) odejmowania widma pustej rurki pomiarowej oraz
 - (5) określenia zakresów widmowych poddawanych numerycznej analizie
- na dokładność rekonstrukcji dawki w szkliwie.

Zmierzone widma próbek szklivi napromieniowanych dawkami 0, 100, 200, 500, 1000 i 1500 mGy przedstawiono na Rys 16. Wąskie linie na skrajach widm są trzecią i czwartą linią z sześcetu widmowego jonów Mn^{2+} standardu.



Rys.16. Widma EPR próbek szklivi napromieniowanych dawkami 0, 100, 200, 500, 1000 i 1500 mGy oraz widmo RIS wygenerowane dawką kalibracyjną 4 Gy.

Na Rys.17 przedstawiono sygnały EPR wszystkich teł, jakie poddane były analizie.



Rys. 17. Widma EPR próbek nienapromieniowanego szkliwa wybranych jako tło w analizie sygnałów napromieniowanego szkliwa w etapie pierwszym.

Widma oznaczone symbolami T1 – T4 pochodzą od szkliwa zębów stałych, widma oznaczone symbolami M1 – M4 pochodzą od szkliwa zębów mlecznych. Próbka T4 była próbką przesłaną przez organizatorów 4th International Comparison of EPR Dosimetry, jako próbka A6 o zerowej dawce i będzie w dalszej części pracy oznaczana jako T4(A6). Włączenie jej do analizy oprócz próbek przygotowanych zgodnie z procedurą preparatyki stosowaną w Katedrze Fizyki i Biofizyki GUMeD umożliwiało porównanie dokładności dozymetrii przy wykorzystaniu teł pochodzących z tej samej i z różnych puli próbek szkliwa, różniących się zarówno cechami osobniczymi (z różnych zębów od różnych dawców), jak i sposobem preparatyki. Wartości dawek obliczonych przy wykorzystaniu tła T4(A6), oraz uśrednione wartości dawek w próbkach A1-A6, obliczonych dla wszystkich teł przedstawia Tabela 2 .

Tabela 2. Wartości dawek wyznaczonych przy użyciu tła T4(A6) dla dziewięciu różnych orientacji ziaren w rurce pomiarowej (zmianę orientacji uzyskiwano przez wstrząśnięcie rurki). Ostatni wiersz przedstawia dawki uśrednione dla wszystkich teł.

Nr pomiaru	Dawka nominalna					
	0 Gy	0.100 Gy	0.200 Gy	0.500 Gy	1,000 Gy	1.500 Gy
1	0.007	0.091	0.207	0.520	1.044	1.624
2	0.019	0.115	0.206	0.554	1.029	1.552
3	-0.015	0.114	0.308	0.552	1.088	1.518
4	-0.024	0.112	0.178	0.553	1.119	1.521
5	-0.008	0.208	0.242	0.559	1.072	1.537
6	-0.017	0.087	0.147	0.508	1.090	1.517
7	0.014	0.123	0.181	0.507	1.126	1.601
8	0.015	0.097	0.148	0.509	1.079	1.684
9	0.010	0.097	0.208	0.526	1.034	1.659
Średnia dla tła T4(A6)	0.000	0.116	0.203	0.532	1.076	1.579
Średnia dla ośmiu teł	-0.096	0.020	0.105	0.426	0.975	1.470

Różnice w sygnałach analizowanych teł (Rys.17) istotnie wpłynęły na rekonstruowane dawki w etapie pierwszym pracy oraz dokładność ich wyznaczenia. Do oceny jakości dozymetrii posłużono się trzema parametrami: CD – dawka krytyczna, DL – próg detekcji oraz RMS -średnie odchylenie kwadratowe od dawek nominalnych [73,74].

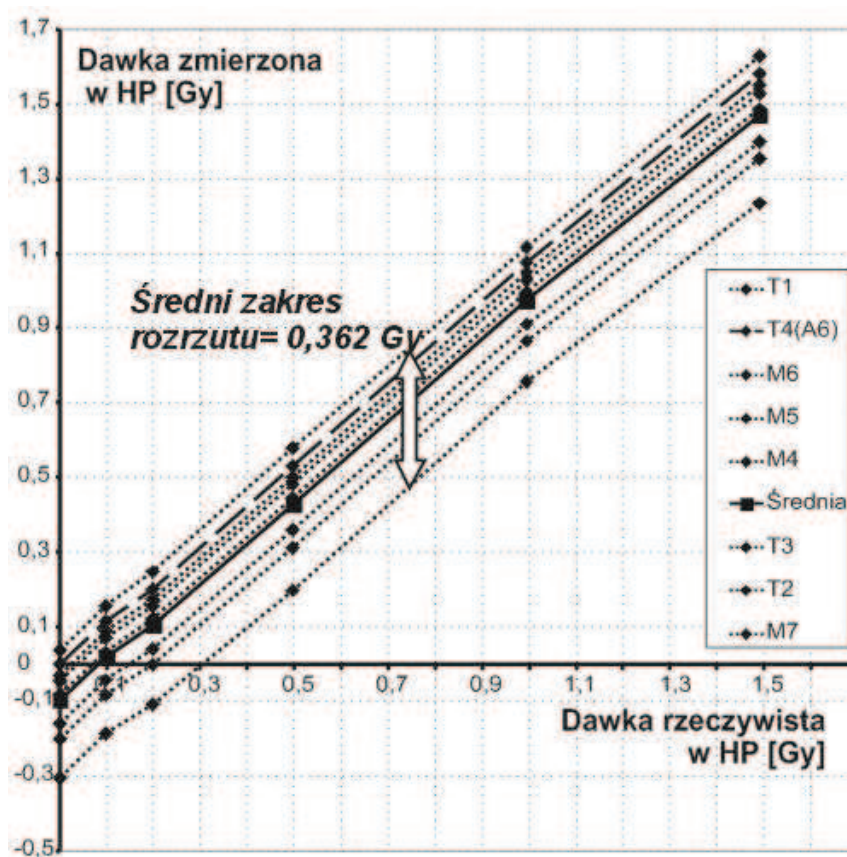
Detection limit (DL): minimalna (prawdziwa) wartość wielkości mierzonej, którą można wykryć z zadaniem prawdopodobieństwem (5%) popełnienia błędu.

Critical level (CL): minimalna (zmierzona) wartość, która wskazuje z prawdopodobieństwem co najmniej 95% na obecność fizycznego efektu.

Oba parametry odzwierciedlają precyzję pomiarów, a nie absolutną dokładność pomiaru dawki, którą odzwierciedla RMS.

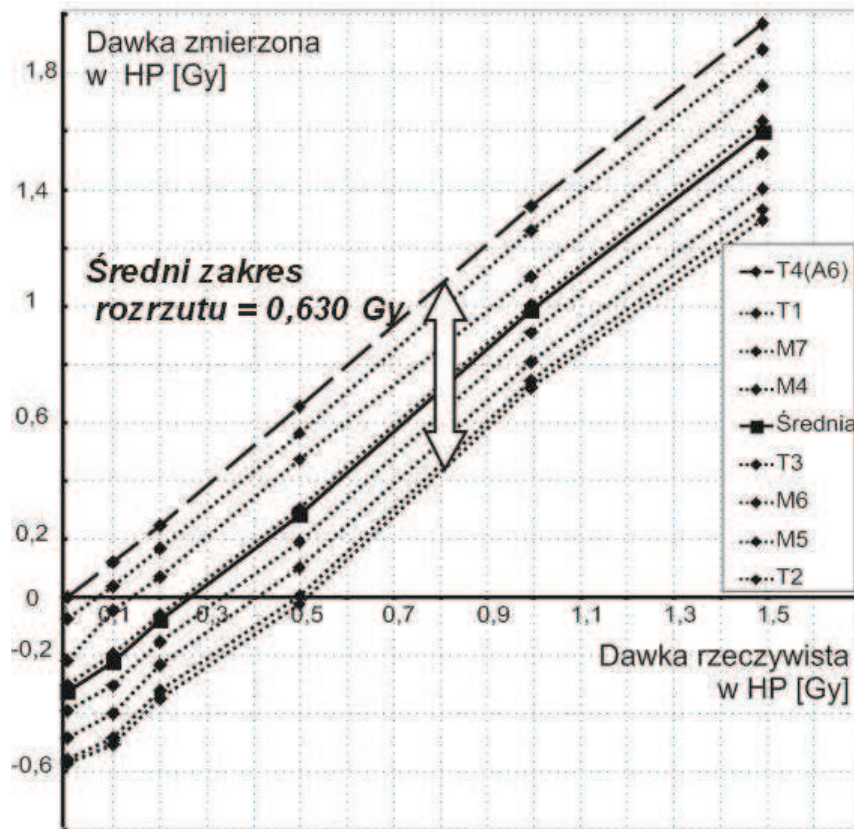
W zależności od wyboru sygnału tła do numerycznego rozkładu widm, parametry te wyznaczone na podstawie zmierzonych dawek w próbkach A1- A6 przyjmowały wartości z zakresów: (22 – 44) mGy dla CD, (44 – 87) mGy dla DL oraz (35 – 282) mGy dla RMS. Jeżeli do analizy wykorzystano tło T4(A6), wartości te wynosiły: CD = 27 mGy, DL = 54 mGy, RMS = 52 mGy .

Na Rys.18 przedstawiono zależności między dawkami zmierzonymi i rzeczywistymi dla sześciu badanych próbek uwzględniając różne tła podczas analizy numerycznej.



Rys.18. Zmierzone dawki w hydroksyapatycie (HP) w zależności od dawki rzeczywistej dla różnych tel użytych podczas analizy numerycznej widm EPR. Pogrubionym kolorem zaznaczono krzywą odpowiadającą średnim wartościom ze wszystkich pomiarów dla danej dawki.

W kolejnym etapie pracy badano wpływ normalizacji do standardu manganowego na wartości zmierzonych dawek. W tym celu przeprowadzono analizę sygnałów EPR zmierzonych próbek, z pominięciem normalizacji natężenia widm do standardu manganowego. Wyniki tej analizy przedstawiono na Rys. 19.

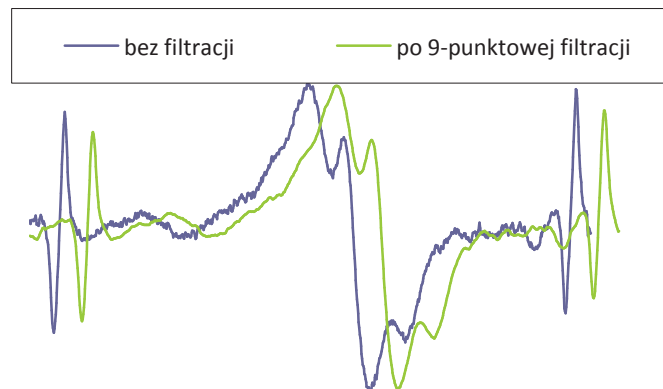


Rys. 19. Zmierzone dawki w hydroksyapatycie bez uwzględnienia normalizacji do standardu manganowego, przy zastosowaniu różnych tel podczas analizy numerycznej. Pogrubionym kolorem zaznaczono krzywą odpowiadającą średnim wartościom ze wszystkich pomiarów dla danej dawki.

Średnie wartości CD, DL oraz RMS wynosiły odpowiednio 40 mGy, 81 mGy oraz 241 mGy. Jeżeli analizie poddano próbki przy zastosowaniu tła T4(A6), to wartości poszczególnych parametrów wynosiły odpowiednio CD = 28 mGy, DL = 56 mGy oraz RMS = 252 mGy.

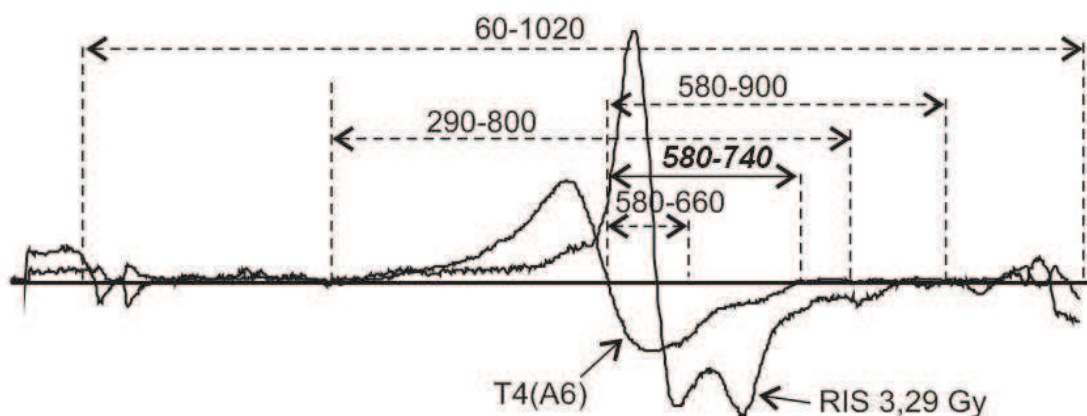
Kolejnym etapem analizy numerycznej było określenie wpływu filtracji widma na dokładność rekonstrukcji dawki. W tym celu przeprowadzono trzy rodzaje filtracji: 3-, 5- oraz 9-punktową. Porównanie widm przed i po 9-punktowej filtracji przedstawia Rys. 20. Analizie poddano widma wszystkich badanych próbek. W przypadku filtracji 3- oraz 5-punktowej nie zaobserwowano żadnego jej wpływu na dokładność rekonstrukcji dawki. W przypadku filtracji 9-punktowej zauważono wzrost średniej wartości zrekonstruowanych dawek o ok. 1,6%. Wartości parametrów charakterystycznych dla dozymetrii z wykorzystaniem tła T4(A6) zmieniły się w następujący sposób: CD = 26 mGy (przed

filtracją CD = 27 mGy), DL = 51 mGy (przed filtracją DL = 54 mGy), RMS = 75 mGy (przed filtracją RMS = 64 mGy). W przypadku analizy bez uwzględniania normalizacji do manganu, nie zaobserwowano żadnego wpływu na dokładność i wielkość zrekonstruowanych dawek, zarówno dla filtracji 3-, 5- jak i 9-punktowej.



Rys. 20. Wpływ 9 – punktowej filtracji na widmo szkliva napromieniowanego dawką 1.5 Gy. W celu umożliwienia porównania obu widm, są one przesunięte względem siebie w osi pola magnetycznego.

W kolejnym etapie analizy sprawdzono wpływ odejmowania widma pustej rurki na dokładność oraz wielkość zrekonstruowanych dawek. Badaniu poddano wszystkie próbki A1-A6, uwzględniając różne tła, sprawdzając jednocześnie wpływ pominięcia normalizacji sygnałów do standardu manganowego na obliczone dawki. W każdym analizowanym przypadku odejmowanie pustej rurki nie miało żadnego wpływu na zrekonstruowaną dawkę.



Rys. 21. Analizowane zakresy widmowe

W ostatnim etapie tej części pracy analizie poddano wpływ wyboru zakresów widmowych (Rys.21) na dokładność zrekonstruowania dawki. Badania przeprowadzono uwzględniając w analizie tylko tło T4(A6). Wartości parametrów charakteryzujących jakość uzyskanych wyników przedstawia Tabela 3.

Tabela 3. Porównanie parametrów dokładności dawek wyznaczonych dla różnych zakresów widmowych użytych w procedurze Reglinp.

Zakresy	T4(A6) 60 - 1020	T4(A6) 290 - 800	T4(A6) 580 - 660	T4(A6) 580 - 900	T4(A6) 580 - 740	T4(A6) 580 - 740*	Średnia 580 - 740**
CD[mGy]	53	42	47	26	27	33	32
DL[mGy]	104	83	92	51	54	66	62
RMS[mGy]	19	26	43	27	52	53	71
Nachylenie prostej regresji ***	1,000	1,025	1,049	1,03	1,064	1,061	1,056

* analiza przeprowadzona bez odejmowania widma pustej rurki

** dla dawek średnich dla ośmiu różnych teł

*** współczynnik nachylenia prostej regresji w zależności dawki zmierzonej od dawki rzeczywistej

4.2 Etap 2 - rekonstrukcja dawek w szklwie zębów pacjentów

W Tabeli 4 przedstawiono zrekonstruowane dawki w szklwie badanych zębów, porównane dawkami obliczonymi przez system planowania. Różnica wyznaczona w ostatniej kolumnie oznacza procentowe odchylenie dawki wyznaczonej poprzez pomiar EPR od dawki wyznaczonej przez system planowania.

Tabela 4. Dawki wyznaczone w szklitwie zębów uzyskane metodą rozkładu numerycznego widm EPR (dla trzech różnych sygnałów tła) i metodą amplitudową dla amplitudy A1 i A2 widma.

Numer pacjenta	Numer zęba	DŚr TŁO I	DŚr TŁO T(4)A6	DŚr TŁO III	DŚr A1	DŚr A2	Dawka średnia [Gy]	Niepewność pomiaru dawki ΔD [Gy]	Dplanowana [Gy]	Różnica [%]
Pacjent I	17	17,1	17,3	17,5	17,3	17,2	17,3	0,8	63,0	-72,5%
	18	83,8	84,2	83,9	84,2	83,9	84,0	9,8	67,0	25,4%
	27, 28P	47,1	47,1	47,1	47,1	47,1	47,1	3,7	44,0	7,1%
	27, 28T	43,7	43,6	43,7	43,6	43,7	43,7	3,2	42,0	3,9%
	46	49,0	49,4	49,2	49,4	49,2	49,2	3,9	47,0	4,8%
	47	52,0	51,8	51,9	51,8	51,9	51,9	1,4	54,0	-4,0%
Pacjent II	44	20,1	20,1	20,1	20,1	20,1	20,1	0,9	19,0	5,8%
Pacjent III	46	22,4	22,8	22,6	22,8	22,6	22,7	0,9	20,8	9,0%
	46	15,2	15,5	15,3	15,5	15,3	15,4	0,8	14,3	7,5%
Pacjent IV	47	37,6	37,6	37,6	37,6	37,6	37,6	1,2	38,0	-1,1%
Pacjent V	17	24,5	25,0	24,7	25,0	24,7	24,8	0,9	36,0	-31,1%
Pacjent VI	14	32,7	33,3	33,0	33,3	33,0	33,1	1,1	32,0	3,4%
	16	40,0	42,8	41,3	42,8	38,6	41,1	1,2	41,0	-0,2%
	18	49,9	49,5	49,6	49,5	49,6	49,6	1,4	48,3	2,7%
	23	28,1	28,4	28,2	28,4	28,2	28,3	1,0	29,3	-3,5%
Pacjent VII	37	50,8	51,8	51,3	51,8	51,3	51,4	1,4	54,0	-4,9%
	38	64,7	67,0	65,7	67,0	65,7	66,0	1,7	67,0	-1,5%
Pacjent VIII	23	18,5	18,5	16,0	18,5	16,0	17,5	0,9	19,0	-7,7%
	43	43,1	43,5	43,2	43,5	43,2	43,3	1,3	40,7	6,4%
Pacjent IX	34	56,5	56,8	56,7	56,8	56,7	56,7	4,9	58,0	-2,2%
Pacjent XI	27	70,5	70,8	70,6	70,8	70,6	70,7	7,2	66,0	7,1%
Pacjent XII	28	86,8	87,3	87,0	87,3	87,0	87,1	10,6	66,0	32,0%

$D_{\text{sr}} \text{TŁO I}$ – dawka wyznaczona poprzez zastosowanie tła I do rekonstrukcji sygnału dozymetrycznego

$D_{\text{sr}} \text{TŁO A6}$ – dawka wyznaczona poprzez zastosowanie tła T4(A6) do rekonstrukcji sygnału dozymetrycznego

$D_{\text{sr}} \text{TŁO III}$ – dawka, wyznaczona poprzez zastosowanie tła III do rekonstrukcji sygnału dozymetrycznego,

$D_{\text{sr}} \text{A1}$ – dawka wyznaczona poprzez analizę dozymetryczną amplitudy A1,

$D_{\text{sr}} \text{A2}$ – dawka w hydroksyapatycie, uśredniona ze wszystkich pomiarów, wyznaczona poprzez analizę dozymetryczną amplitudy A2,

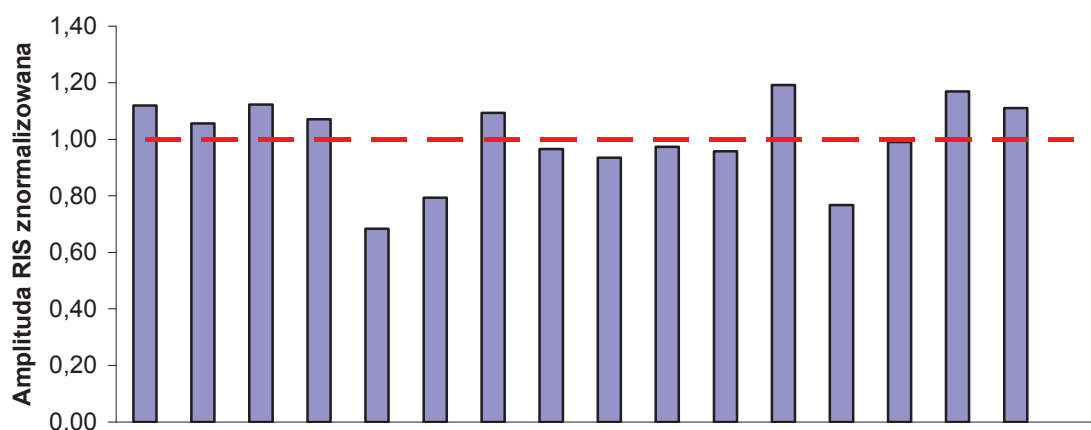
Niepewność pomiaru – odchylenie standardowe wyznaczone jako pierwiastek z wariancji (wzór (20) z rozdziału 4.1)

D_{sr} – dawka średnia wyznaczona z pięciu wyżej wymienionych dawek,

$D_{\text{planowana}}$ – dawka wyznaczona przez komputerowy system planowania,

Różnica - procentowa różnica pomiędzy dawką średnią uwzględniającą a dawką zaplanowaną.

Na Rys. 22 przedstawione sygnały RIS wygenerowane poszczególnych próbkach szkliva przez dawkę kalibracyjną 25 Gy, znormalizowane do średniej ich wartości.



Rys. 22. Znormalizowane wartości sygnałów RIS w poszczególnych próbkach. Rysunek nie uwzględnia pięciu próbek, dla których wyniki uznano w rozdziale 5.2 za obarczone błędem grubym, czerwona przerywana linia przedstawia średnią z danych przedstawionych na wykresie.

4.3 Analiza niepewności pomiarowych

Niepewności pomiarowe wyznaczenia dawki w szklwie analizowanych zębów określono jako niepewności złożone wielkości nieskorelowanych na podstawie wzoru (18) przedstawiającego zależność wyznaczonej dawki od parametrów mierzonych. Funkcja $D(r)$ jest zależna od czterech zmiennych: $RIS(r)$, $RIS(r+25)$, k oraz $D_{w,ref}(6MVp)$. W celu wyznaczenia niepewności pomiarowych obliczono wariancję wartości dawki D zgodnie z ogólnym wzorem:

$$u_c^2 = \sum_{i=1}^N \left(\frac{\partial f}{\partial x_i} \right)^2 u^2(x_i) \quad (19)$$

gdzie: $u_c^2(y)$ oznacza wariancję funkcji $y = f(x_1, x_2, \dots, x_n)$,

$u^2(x_i)$ oznacza wariancję wielkości pomiarowej x_i ,

$\frac{\partial f}{\partial x_i}$ pochodną cząstkową funkcji f względem zmiennej x_i .

Niepewności określenia $RIS(r)$, $RIS(r+25)$ oraz $D_{w,ref}(6MVp)$ składały się z dwóch czynników: niepewności obliczenia wartości danego składnika widma programem Reglinp oraz niepewności wynikającej z ograniczonej powtarzalności pomiaru, określonych jako odchylenia standardowe. Niepewność pomiaru intensywności widm EPR określono na 2.5% przez wielokrotny pomiar kilku próbek w badanym zakresie dawek. Całkowity błąd pomiaru dawki można przedstawić w postaci wyrażenia:

$$\frac{\Delta D}{D} = \sqrt{\left(\frac{\Delta D_{w,ref}(6MVp)}{D_{w,ref}(6MVp)} \right)^2 + \left(\frac{\Delta k}{k} \right)^2 + \left(\frac{\Delta F}{F} \right)^2}; \quad (20)$$

$$\text{gdzie } F(RIS(r), RIS(r+25)) = \frac{RIS(r)}{RIS(r+25) - RIS(r)} \quad (21)$$

$\frac{\Delta D_{w,ref}(6MVp)}{D_{w,ref}(6MVp)}$ oznacza niepewność względną określenia dawki kalibracyjnej i

jej wielkość określono na podstawie rutynowych pomiarów dozymetrycznych źródła i precyzji układu do napromieniowania: :

$$\frac{\Delta D_{w,ref}(6MVp)}{D_{w,ref}(6MVp)} = 1\%$$

$\frac{\Delta k}{k}$ oznacza niepewność wyznaczenia współczynnika kalibracyjnego przy zastosowaniu teorii wneli Burlina i na podstawie rozrzutu obliczonych wartości tego współczynnika dla różnych rodzajów promieniowania stosowanych w radioterapii (elektronów, fotonów i ich energii) oraz zróżnicowanej wielkości ziaren szkliva,

wartość jego przyjęto:

$$\frac{\Delta k}{k} = 1\%$$

$\left(\frac{\Delta F}{F}\right)$ oznacza niepewność wyznaczenia funkcji dwóch zmiennych: $RIS(r)$ oraz $RIS(r+25)$, co można przedstawić w postaci następujących zależności:

$$\left(\frac{\Delta F}{F}\right)^2 = \left(\frac{\partial F}{\partial RIS(r)} \cdot \Delta RIS(r)\right)^2 + \left(\frac{\partial F}{\partial RIS(r+25)} \cdot \Delta RIS(r+25)\right)^2 \quad (22)$$

a po podstawieniu do wzoru (22) pochodnych cząstkowych dostaje się wzór (23):

$$\left(\frac{\Delta F}{F}\right)^2 = \frac{(RIS(r+25) \cdot \Delta RIS(r))^2 + (RIS(r) \cdot \Delta RIS(r+25))^2}{((RIS(r+25) - RIS(r)) \cdot RIS(r))^2} \quad (23)$$

Opierając się na tych wyrażeniach obliczono niepewności dawek zmierzonych metodą EPR dla poszczególnych zębów. Wartości tak obliczonych niepewności przedstawiono w Tabeli 4.

Rozdział 5. Dyskusja

5.1. Etap pierwszy

Badania wykonane w pierwszym etapie pracy pozwoliły na określenie wpływu badanych elementów procedury pomiaru i analizy widm EPR na dokładność wyznaczonej dawki.

Wpływ sygnału tła.

Sygnały EPR nienapromieniowanego szkliwa podlegają indywidualnej zmienności, zarówno co do ich natężenia jak i kształtu centralnej linii widmowej, co widać na Rys. 17. Różnice te mogą wynikać z osobniczych różnic materiału biologicznego, którym jest szkliwo, jak i ze sposobu preparatyki, w szczególności stopnia rozdrobnienia szkliwa i sposobu obróbki chemicznej próbek (hydrolizy zasadowej, wytrawiania kwasem) oraz zawartości wody wpływającej na czułość detekcji, a więc amplitudę rejestrowanego sygnału EPR. I tak, większemu stopniowi rozdrobnienia próbki nienapromieniowanego szkliwa towarzyszy wzrost amplitudy sygnału EPR wskutek wzrastającego udziału trwałych rodników generowanych mechanicznie podczas kruszenia szkliwa. Sholom i in. wykazali wzrost amplitudy sygnału tła o ponad 70% przy zmniejszeniu rozmiarów ziaren od 2 mm do ok. 0,075 mm [35]. Podobny wzrost amplitudy sygnału tła, ponad dwukrotny w ziarnach poniżej 0,15 mm w stosunku do ziaren o rozmiarach 0,25-0,85 mm, zaobserwował Polyakov i in. [36]. Różnice między sygnałami użytymi jako tło w procedurze numerycznego rozkładu widm w niniejszej pracy istotnie wpłynęły na zmierzone wartości dawki oraz dokładność ich wyznaczenia tylko w zakresie małych dawek tj. (0-1,5) Gy. Z danych przedstawionych na Rys. 18 wynika, że rozbieżności w określeniu dawki dla poszczególnych próbek, przy użyciu różnych tła podczas analizy numerycznej ich sygnałów, wynosiły 0,362 Gy. W zależności od wybranego tła, parametry określające dokładności pomiarów zmieniały się: w zakresie (22 – 44) mGy dla CD, (44- 87) mGy dla DL oraz (35 – 282) mGy dla RMS. Jeżeli do analizy wykorzystano tło T4(A6), pochodzące od szkliwa z tej samej puli, co próbki napromieniowane, dokładność pomiarów była największa.

Badania nie wykazały istotnych, systematycznych różnic między wynikami uzyskanymi przy wykorzystaniu tła z zębów mlecznych (M1, M2, M3 i M4) i stałych (T1, T2, T3 i T4(A6)). Najwidoczniej efekty radiacyjne związane z wpływem dawki promieniowania gamma tła ziemskiego, ok. 1 mGy/rok [75], co dało łącznie dawkę od

kilkunastu do ok. 30 mGy w badanych zębach stałych T1, T2, T3 i T4(A6), zostały zamaskowane efektami związanymi ze zmiennością osobniczą i wpływem preparatyki szkliwa. Rozbieżności między wartościami dawki w poszczególnych zębach sięgające 0,36 Gy najprawdopodobniej były spowodowane różnicami w preparatyce próbek A1-A6 (przygotowanych przez organizatorów *4th Intercomparison*) i próbek wykorzystanych do pomiaru sygnału tła (przygotowanych w Katedrze i Zakładzie Biofizyki GUMed) oraz z międzyosobniczą zmiennością szkliwa. Główną różnicą w obu sposobach preparatyki była mniejsza wielkość ziaren szkliwa i trawienie próbek w roztworach kwasu octowego i etylenodinitrylotetraoctowego (Titriplex), w preparatyce próbek A1-A6 z projektu *4th Intercomparison*.

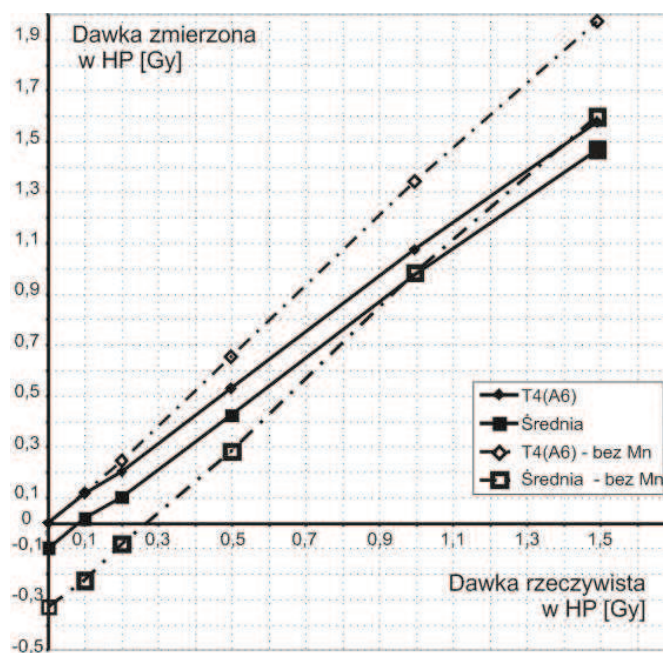
W warunkach dozymetrii retrospektywnej w wypadkach radiacyjnych, gdy swoisty sygnał tła badanego zęba jest nieznany, problem zmienności tła może stanowić główne ograniczenie dokładności metody. Z przedstawionych badań wynika, iż najlepszym rozwiązaniem w doborze tła będzie wówczas widmo EPR pochodzące z uśrednienia tła wielu zębów, które nie były narażone na działanie promieniowania jonizującego. Pomiar szkliwa o większym rozmiarze ziaren, mimo, iż daje w rezultacie sygnał tła o mniejszej amplitudzie, to jednak ze względu na wzrost zmienności kształtu sygnału EPR z powodu wzrastającego wpływu anizotropii rodników (zależności ich sygnału od orientacji ziarna we wnętrzu spektrometru), może negatywnie wpłynąć na dokładność pomiaru parametrów widma zależnych od dawki.

Wpływ normalizacji do manganu

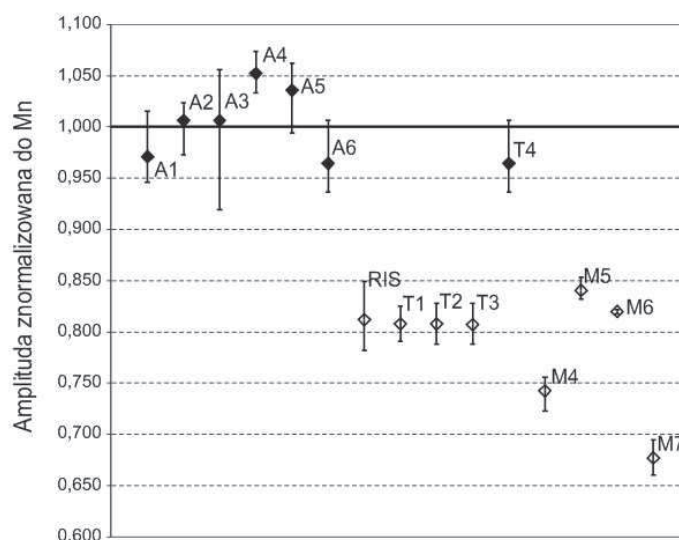
Kolejnym zagadnieniem badanym w pracy był wpływ normalizacji widm EPR do linii standardu manganowego. Analizując Rys.19 można zauważyć, że rozbieżności w określeniu dawki, uwzględniając różne tła podczas analizy numerycznej, są na poziomie 0,63 Gy, czyli prawie dwukrotnie wyższym, niż w przypadku analizy z uwzględnieniem normalizacji widm do linii manganu, gdy rozbieżności te wynosiły ok. 0,36 Gy (Rys.18). Stwierdzono, iż parametry dawki krytycznej oraz poziom detekcji w obu przypadkach były porównywalne, jednak odchylenie dawki zmierzonej od dawki rzeczywistej, wyrażone przez sumę kwadratów odchyłeń obu dawek, istotnie powiększyło się dla procedury bez normalizacji widm do standardu manganowego. Analizując Rys. 24 można zauważyć, że amplitudy linii standardu manganowego w widmach próbek przygotowanych w GUMed były dużo niższe niż w widmach próbek A1-A6, co wynikać może z różnic w zawartości wody związanej, wpływającej na stratność dielektryczną próbek i tym samym dobroć

rezonansu. W próbkach przygotowanych w GUMed, które pochodziły z zębów usuniętych kilkanaście dni przed ich preparatyką, zawartość wody mogła być większa niż w próbkach A1-A6, przygotowanych z zębów po kilku latach od ich ekstrakcji i przechowywanych w suchych warunkach (informacja od dr A. Wiesera, Helmholtz Zentrum Muenchen, Neuherberg D-85764, Niemcy).

Analizując Rysunek 23 oraz Tabelę 5, zauważono istotną poprawę jakości wyników przy zastosowaniu normalizacji do manganów - zmniejszył się współczynnik nachylenia prostej regresji liniowej zależności dawki zmierzonej od dawki rzeczywistej zbliżając się do jedności. Analizując wyniki, w których do rekonstrukcji dawek wykorzystano średnie wartości tła, zauważa się zmianę tego współczynnika z 1,309 na 1,056. Zbliżone wartości stosunku współczynników nachylenia i stosunku amplitud linii standardu wskazują, że przyczyną różnic współczynnika nachylenia (czyli linii kalibracyjnej dawki zmierzonej od dawki rzeczywistej) była różnica czułości pomiaru sygnałów EPR między pomiarem próbek A1-A6, a pomiarem próbki kalibracyjnej, wynikająca np. ze wspomnianej wyżej różnicy uwodnienia próbek.



Rys. 23. Porównanie zależności dawki zmierzonej od rzeczywistej dla dawek wyznaczonych bez normalizacji do standardu manganowego (linie przerywane) oraz dla dawek wyznaczonych przy zastosowaniu normalizacji do standardu (linie ciągłe). Wyniki przedstawiają dawki obliczone przy wykorzystaniu tła T4(A6) (romby) oraz średnią z dawek dla wszystkich tła używanych w badaniach (prostokąty).



Rys. 24. Wartości amplitud linii standardu manganowego uśrednione dla dziewięciu pomiarów każdej próbki. Przy punktach pomiarowych zaznaczono zakres rozrzutu dla indywidualnych pomiarów.

Tabela 5. Analiza nachylenia prostych regresji liniowej danych z Rys. 20.

TŁO	Współczynnik nachylenia prostej regresji	Stosunek współczynników nachylenia	Stosunek amplitud linii standardu Mn*
T4(A6) bez Mn	1,337	0,796±0,014	0,771±0,015
T4(A6) z Mn	1,064		
Średnia bez Mn	1,309	0,807±0,018	0,812±0,016
Średnia z Mn	1,056		

*oznacza stosunek amplitud linii standardu Mn w widmie sygnału modelowego RIS (próbka M4 dopromieniowana dawką kalibracyjną 3,29 Gy) do średniej amplitudy linii standardu w próbkach A1-A6.

Według danych literaturowych, już od 1998 roku rutynowo zaczęto stosować próbki referencyjne w pomiarach ilościowych EPR m.in. w postaci standardów manganowych, minimalizując tym samym błędy wynikające z niestabilnej pracy spektrometru [25, 45, 46, 47, 48]. Uzyskane w tej pracy wyniki potwierdzają korzyści z zastosowania normalizacji do linii jonów Mn^{2+} standardu w procedurach dozymetrii EPR.

Wpływ filtracji widma

Analiza porównawcza wyników dla widm „surowych” i po ich wygładzeniu przez filtrację wykazała, iż redukcja zaszumienia widm EPR przez ich 3- oraz 5-punktową filtrację nie ma żadnego wpływu na wielkość zmierzonych dawek i dokładność ich rekonstrukcji metodą rozkładu numerycznego. W przypadku filtracji 9-punktowej zauważono wzrost średniej wartości zrekonstruowanej dawki o ok. 1,6%, co mogło być spowodowane zniekształceniem ostrych linii standardu Mn^{2+} przez proces filtracji (zmniejszenie ich amplitudy w widmie po filtracji jest widoczne na Rys. 20). W rezultacie, stosowanie filtracji widm w dalszych badaniach uznano za niewskazane, jeśli analiza intensywności linii widmowych opiera się na rozkładzie numerycznym, a nie pomiarze ich amplitudy. Filtracja 3- i 5-punktowa dawała zadowalający efekt wygładzenia widm, nie wpływając istotnie na amplitudy linii standardu i w związku z tym może być stosowana do redukcji zaszumienia widm przed wrażliwą na owe zaszumienie, ich amplitudową analizą. W przypadku analizy przeprowadzonej bez użycia standardu manganowego, nie zaobserwowano żadnego wpływu na dokładność rekonstruowanych dawek zarówno filtracji 3-,5- jak i 9-punktowej. Najwidoczniej niewielki wpływ filtracji na wyniki, opisany powyżej, został zamaskowany większymi niepewnościami pomiarowymi w procedurze nie stosującej normalizacji do linii standardu.

Wpływ odejmowania widma pustej rurki

W każdym analizowanym przypadku wersji analizy ilościowej widm opartej o ich rozkład numeryczny, pominięcie procedury odejmowania pustej rurki nie miało żadnego wpływu na zrekonstruowaną dawkę (Tab. 2). Można stąd wywnioskować, że widmo pustej rurki, jako stały składnik zarówno modelowego widma tła jak i sygnału RIS, skutecznie jest eliminowane przez procedurę Reglinp.

Wpływ wyboru zakresów widmowych do rozkładu numerycznego

Nie zaobserwowano istotnego wpływu wyboru analizowanego zakresu widma procedurą Reglinp na dokładność dozymetrii. Ze względu na najniższe wartości parametrów CD, DL oraz RMS dla wyników analiz w zakresie 580 – 900 kanałów, zakres ten można rekomendować jako optymalny, jednak różnice parametrów odzwierciedlających dokładność dozymetrii (Tab. 2) nie są na tyle istotne, aby w dalszych badaniach uznać ten zakres za wzorcowy.

5.2. Etap drugi. Rekonstrukcja dawek w zębach napromieniowanych w czasie radioterapii

Zastosowana w etapie drugim pracy procedura pomiaru sygnałów EPR, ich ilościowej analizy i rekonstrukcji dawki, jest wynikiem analizy wyników pierwszego etapu, pozwalającej na optymalizację metody dozymetrii EPR. W procedurze tej stosowano uśrednianie wyników otrzymanych dla trzech różnych sygnałów tła, normalizację widm do linii standardu, zoptymalizowany zakres spektrum do analizy numerycznej, odejmowanie widma pustej rurki bez stosowania filtracji (wygładzania) widm. Dawki mierzone w drugim etapie wielokrotnie przewyższały dawki w próbkach badanych w etapie pierwszym, wskutek czego uznać można, że procedura określona jako optymalna dla próbek o niskich sygnałach indukowanych radiacyjnie w I etapie, tym bardziej będzie skuteczna w przypadku próbek badanych w II etapie, o znacznie silniejszych sygnałach radiacyjnych. W zakresie dużych dawek, takich jak w etapie II pracy, wyniki uzyskane metodą rozkładu numerycznego i metodą amplitudową były w granicach błędu pomiarowego takie same, dlatego w tabeli wyników (Tab. 4) dawka średnia została obliczona z 5 dawek (dla obu metod). Wyzwaniem nie był sam pomiar widm EPR, lecz indywidualna kalibracja czułości radiacyjnej poszczególnych próbek, wymagająca powtórnego pomiaru EPR (po dopromienieniu próbek znaną dawką) i odpowiedniej normalizacji obu sygnałów, uwzględniającej masę i geometrię próbek (współczynnik wypełnienia wnęki rezonansowej spektrometru).

Pacjent I

W przypadku pacjenta I największe odchylenia między dawkami wyznaczonych różnymi metodami zauważono w zębie P1_z17. Dawka zmierzona w tym zębie była o 73% niższa od dawki zaplanowanej. Mimo wnikliwej analizy karty leczenia pacjenta, lokalizacji PTV oraz badanego zęba, nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości w planie leczenia radiacyjnego i jego przebiegu, mogących wyjaśnić tak dużą różnicę obu dawek, przekraczającą wielokrotnie błąd pomiaru (Tab.4). Wynik ten uznano za pomyłkę, która mogła wyniknąć z błędnej lokalizacji zęba, tzn. jego nieprawidłowego oznaczenia po zabiegu ekstrakcji. Pacjent w tym samym czasie miał usunięte inne zęby, które nie zostały zakwalifikowane do badania ze względu na zaawansowaną próchnicę. Zęby te zlokalizowane były w obszarze niższej dawki. Z tego względu, w przyszłości planuje się

poprawę procedury identyfikacji zębów wykorzystywanych do badań dozymetrycznych w celu wyeliminowania podobnych pomyłek.

Duże różnice – na poziomie 25% - pomiędzy dawką zaplanowaną i dawką zmierzoną zauważono także w przypadku zęba P1_z18. Był to ząb zlokalizowany w prawym górnym rogu szczęki, występujący w obszarze dużego gradientu dawki. Ząb znajdował się w pobliżu obszaru PTV. Stwierdzono, iż zmieniająca się masa guza – a co za tym idzie zmiana wielkości PTV, mogły istotnie wpłynąć na położenie zęba w czasie radioterapii. Analizując plan leczenia zauważono, iż całkowita dawka, jaka była zaplanowana dla pacjenta wynosiła 70 Gy, natomiast plan leczenia charakteryzował się maksimum dawki na poziomie 107% dawki zadanej. Dodatkowo pacjent podczas całej terapii otrzymał dawkę 0,619 Gy, która była sumaryczną dawką wykonywanych zdjęć portalowych. Dodatkowo należałoby uwzględnić dawki pochodzące z badań diagnostycznych.

Pacjentowi przed leczeniem wykonano dwie tomografie komputerowe, co może się wiązać z dodatkową dawką nie przekraczającą jednak 200 mGy lokalnie w wodzie [89], lub, szacując wg różnicy masowych współczynników absorpcji hydroksyapatytu i wody w zakresie 30-40 keV, maksymalnie ok. 2 Gy w szkliwie. Wówczas maksymalna dawka mierzona, wynikająca z radioterapii i diagnostyki może być szacowana na poziomie 76 Gy. Dawkę powyżej tej wartości można uznać za nieprawdopodobną, a wynik 84 Gy uzyskany dla tej próbki jako obarczony błędem grubym, co potwierdza przedstawiono poniżej analiza statystyczna relacji między dawkami zmierzonymi a zaplanowanymi.

W przypadku zębów P1_z27, 28 P oraz P1_z27, 28T, obliczona przez system planowania dawka w policzkowej części badanych zębów była większa niż dawka pochodząca od językowej części tych zębów. Potwierdziły to pomiary dawki metodą EPR. W próbce P1_z27, 28P zmierzono dawkę 47,1 Gy (według systemu planowania 44 Gy), natomiast w próbce P1_z27, 28T zmierzono dawkę 43,7 Gy (według systemu planowania 42 Gy). Stwierdzono, iż metoda podziału szkliwa może pozwolić na dokładniejszą analizę dawki w zębie znajdującym się w obrębie gradientu dawki i warto byłoby ją zastosować w dalszych badaniach. Ograniczenia jej wykorzystania mogą wynikać z ilości szkliwa nadającego się do pomiaru, jakie zlokalizowane jest w badanym zębie lub jego fragmencie. W zębach o rozległej próchnicy niejednokrotnie jego ilość jest niewystarczająca dla jednej próbki dozymetrycznej, dlatego możliwość podziału materiału dozymetrycznego na części nie zawsze jest możliwa. Różnica w dawce wyznaczonej dwiema metodami w zębie P1_z46 wynosiła 5%, co mieściło się w granicach błędu pomiarowego. W przypadku zęba P1_z47

zaobserwowano 4% różnice pomiędzy wyznaczonymi dawkami, co również mieściło się w granicach błędu pomiarowego. i mogło być spowodowane np. niewielkimi ruchami pacjenta podczas napromieniania.

Pacjent II

Odchylenie dawki planowanej wyznaczonej przy zastosowaniu systemu planowania dla pacjenta II w zębie 44 od dawki wyznaczonej metodą EPR mieściło się w granicach błędu pomiarowego.

Pacjent III

Podobną procedurę z podziałem zęba na dwie części jak w przypadku pacjenta I, przeprowadzono dla pacjenta III. Analizując rozkład izodoz w systemie planowania podejrzewano, iż podział zęba 46 pozwoli na określenie różnic w dawce w obszarze tego samego zęba. Z planu wynikało, iż fragment oznaczony symbolem P3_z46D będzie charakteryzował się wyższą dawką niż fragment P3_z46M. Pomiar potwierdził te oczekiwania. Dawka zmierzona w próbce P3_z46D wynosiła 22,7 Gy (według systemu planowania 20,8 Gy), natomiast w części P3_z46M zmierzono 15,4 Gy (według systemu planowania 14,3 Gy). Uzyskane wyniki mieściły się w granicach błędu pomiarowego.

Pacjent IV

Odchylenie dawki planowanej wyznaczonej przy zastosowaniu systemu planowania dla pacjenta IV w zębie 47 od dawki wyznaczonej metodą EPR mieściło się w granicach błędu pomiarowego.

Pacjent V

W przypadku tego pacjenta zaobserwowano istotne różnice pomiędzy dawką wyznaczoną w systemie planowania, a dawką określoną przy zastosowaniu metody EPR. Dawka zmierzona była o 31% niższa od dawki, jaką zakładał system planowania. Nie udało się zdiagnozować realnych przyczyn, które mogły wpłynąć na tak istotne różnice pomiędzy wyznaczonymi dawkami.

Pacjent P VI

Odchylenie dawki planowanej wyznaczonej przy zastosowaniu systemu planowania w przypadku pacjenta VI dla wszystkich badanych zębów (P6_z14, P6_z16, P6_z18, P6_z23) od dawki wyznaczonej metodą EPR mieściło się w granicach błędu pomiarowego.

Pacjent P VII

Pacjent był leczony w 2006 roku, dlatego jego planowanie wykonywane było w innym systemie planowania (Cad Plan) i polegało na radykalnym planowaniu obszaru głowy z szyją, gdzie oprócz wiązek fotonowych wykorzystywane były wiązki elektronowe. Ze względu na ograniczone możliwości systemu do planowania leczenia w 2006 roku, dokładność określenia dawki w badanych zębach tego pacjenta była ograniczona. System nie pozwalał na tak dobrą wizualizację oraz możliwość obliczania dawki dla tak małych struktur jak szkliwo zęba. Dlatego można przyjąć, iż wartości dawki wyznaczone przez system planowania obarczone są większym błędem niż to było w przypadku pozostałych pacjentów. Dla zęba 37 zmierzono dawkę o 5% niższą, a dla zęba 38 o 1 % niższą od dawki wynikającej z planu leczenia.

Pacjent P VIII

Odchylenie dawki planowanej wyznaczonej przy zastosowaniu systemu planowania dla pacjenta VIII w zębach 23 i 43 od dawki wyznaczonej metodą EPR mieściło się w granicach błędu pomiarowego.

Pacjent P IX

Odchylenie dawki planowanej wyznaczonej przy zastosowaniu systemu planowania dla pacjenta IX w zębie 34 od dawki wyznaczonej metodą EPR mieściło się w granicach błędu pomiarowego.

Pacjent P XI

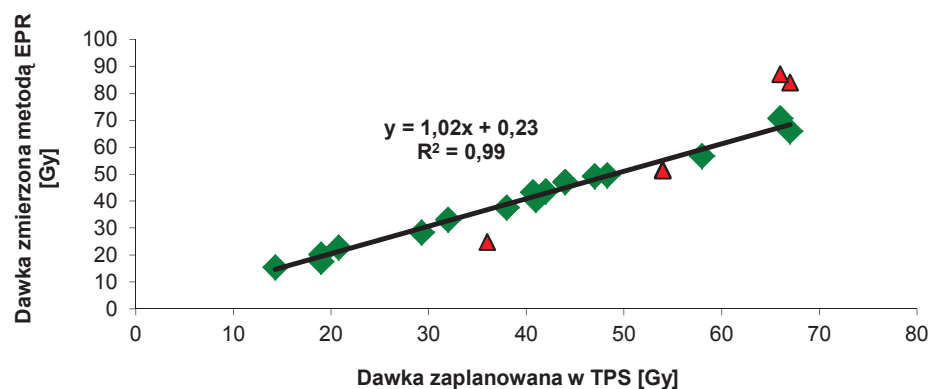
Odchylenie dawki planowanej wyznaczonej przy zastosowaniu systemu planowania dla pacjenta XI w zębie 27 od dawki wyznaczonej metodą EPR mieściło się w granicach błędu pomiarowego.

Pacjent P XII

W przypadku zęba pacjenta P12_z28 zaobserwowano różnice w dawce zaplanowanej i wyznaczonej metodą EPR na poziomie 32 %. Ząb znajdował się w pobliżu obszaru PTV. Stwierdzono, iż zmiana masy guza, a w konsekwencji PTV, mogła istotnie wpłynąć na zmiany położenia zęba w czasie radioterapii. Analizując plan leczenia zauważono, iż całkowita dawka, jaka była zaplanowana dla pacjenta wynosiła 70 Gy, natomiast plan leczenia charakteryzował się maksimum dawki na poziomie 106% dawki zadanej. Dodatkowo pacjent podczas całej terapii otrzymał dawkę 0,241 Gy, która była

sumaryczną dawką wykonywanych zdjęć portalowych. Pacjent miał wykonane dwie tomografie komputerowe oraz dwa badania PET. Na tej podstawie, podobnie jak szacowano to wyżej dla pacjenta I, można określić maksymalną możliwą dawkę w szklwie na nie więcej niż ok. 75 Gy. Ponadto, z informacji klinicznych wynika, że pacjent nie układał się poprawnie. Podczas zdjęć portalowych odnotowano bardzo istotne przesunięcia w ułożeniu chorego. Dodatkowo odnotowano dużą utratę masy ciała, co mogło wpłynąć na problemy z układaniem i odtworzeniem geometrii napromieniowania zgodnej z tą podczas symulacji. Od 22 frakcji pacjent miał wykonywane codziennie zdjęcia portalowe, ze względu na powtarzające się problemy z układaniem. W celu próby odpowiedzi na problemy, jakie pojawiły się przypadku tych dwóch chorych (*Pacjent I i Pacjent XII*), można domniemywać, iż kontrolna tomografia komputerowa w trakcie leczenia mogłaby pomóc w rozwiązaniu podobnych niejasności. Pozwoliłoby to na dodatkową weryfikację ułożenia pacjenta oraz monitorowanie zmian w ułożeniu poszczególnych struktur anatomicznych.

Na Rys. 25 przedstawiono zależność dawki zmierzonej od dawki zaplanowanej dla wszystkich analizowanych zębów, z pominięciem próbki P1_z17 uznanej za pomyłkowo zidentyfikowaną co do jej położenia.



Rys. 25. Zależność dawki zmierzonej od dawki zaplanowanej w systemie planowania terapii Linia ciągła przedstawia prostą regresji liniowej dla 16 punktów przedstawionych w postaci zielonych kwadratów. Na rysunku przedstawiono też równanie prostej regresji liniowej i współczynnik korelacji. Punkty w postaci czerwonych rombów odrzucono jako obarczone błędami grubymi.

Po wstępnej analizie odległości punktów od prostej regresji dla wszystkich pozostałych wyników, pięć punktów oznaczonych czerwonym kolorem na Rys. 25 (próbki

P1_z18, P1_z47, P5_z17, P7_z37, P12_z28) zidentyfikowano jako znajdujące się poza 99% przedziałem ufności. Przedstawiona na Rys. 25 prosta przedstawia regresję liniową pozostałych 16 punktów. Wyeliminowane wyniki na podstawie kryterium poziomego ufności 99%, w większości uznane zostały również jako wątpliwe na podstawie przedstawionej wyżej jakościowej analizy porównawczej badanych przypadków. Współczynnik s nachylenia prostej regresji o wartości $s = 1,02 \pm 0,03$ (niepewność oznacza odchylenie standardowe) jest w zakresie błędu pomiarowego równy jedności, co dowodzi zgodności procedur dozymetrycznych podczas radioterapii pacjentów z metodą obliczania dawki podczas napromieniowania w celu indywidualnej kalibracji czułości radiacyjnej szkliwa. Wartość współczynnika odcięcia b dla prostej regresji $b = 0,23 \pm 1,21$ (niepewność oznacza odchylenie standardowe) jest bliska zero i, uwzględniając niepewność pomiarową, daje podstawy do wnioskowania o poprawności procesu eliminacji sygnału tła w stosowanej metodyce dozymetrii EPR.

Analizując Rys. 22 stwierdzono istotne różnice – sięgające nawet 30% odchylenia od wartości średniej w wartościach sygnału RIS dla poszczególnych próbek. Jest to w zgodzie z danymi opublikowanymi przez innych autorów. Przeprowadzając podobną analizę Romanyukha i in. [93] stwierdzili, że bardzo istotny wpływ na czułość radiacyjną danej próbki ma preparatyka, pochodzenie oraz obecność próchnicy w badanym zębie. Badania przeprowadzane były na zębach pochodzących z Rosji i Stanów Zjednoczonych. Stwierdzono, iż zęby pochodzące z Rosji charakteryzowały się niższym sygnałem ze względu na próchnicę, która była w nich obserwowana częściej. Wieser i in. [94] stwierdzili zmienność czułości radiacyjnej w zakresie od ok. -25% do + ok. 15% wokół wartości średniej dla 38 zębów pochodzących z Egiptu.

Ważnym wnioskiem płynącym z analizy Rys. 22 jest zalecenie indywidualnej kalibracji czułości radiacyjnej poszczególnych próbek dozymetrycznych (co zastosowano w niniejszej pracy). Pozwala to wyeliminować potencjalne błędy związane z osobniczą zmiennością czułości radiacyjnej zębów.

Analizując niepewności pomiarowe w Tabeli 4 można zauważyć, że mimo precyzji pomiaru sygnałów EPR na poziomie 2,5%, niepewności całkowite pomiaru sięgają od 4-5% dla małych dawek do 10-12% dla wysokich dawek. Zmniejszenie tych niepewności można by uzyskać stosując wyższą dawkę kalibracyjną niż zastosowana w tej pracy dawka 25 Gy. Ze względów technicznych i możliwości czasowych w zakresie wykorzystania

źródła promieniowania w postaci pracującego w normalnym cyklu terapeutycznym medycznego przyspieszacza, wybór wyższej dawki dla badań na obecnym etapie był nierealny.

Badane próbki szkliwa pochodziły w większości z zębów trzonowych i przedtrzonowych. Sześć zębów zlokalizowanych było bardziej z przodu (pozycje 3 i 4), potencjalnie mogąc być narażone na działanie promieniowania słonecznego, indukującego sygnał EPR podobny do sygnału RIS. W pracach Nakamury i in. stwierdzono różnice sięgające 0,5-0,8 Gy między stroną policzkową a językową w siekaczach osób napromieniowanych w Hiroshmie i Nagasaki [95]. Przedstawione w niniejszej pracy wyniki nie wykazują efektu wzrostu mierzonej dawki w zębach z pozycji 3 i 4, co może wynikać z mniejszej ekspozycji na światło tych zębów niż siekaczy, a także z niepewności pomiarowych przekraczających ewentualne wielkości odchyłeń spowodowanych światłem.

PODSUMOWANIE

Badania wykonane w pierwszym etapie pracy pozwoliły wysunąć następujące wnioski:

1. Sygnał EPR nienapromieniowanego szkliwa (sygnał tła) charakteryzuje się indywidualną zmiennością, zarówno co do natężenia jak i kształtu centralnej linii widmowej, co może być odpowiedzialne za odchylenia sięgające 300 mGy w dozymetrii retrospektywnej bez informacji o swoistym tle badanych próbek. W takich sytuacjach zalecanym rozwiązaniem minimalizującym błąd pomiaru może być użycie sygnału tła będącego średnią z kilku teł pochodzących od zębów nie narażanych na działanie promieniowania jonizującego.
2. Stosowanie normalizacji widm EPR do linii standardu (np. jonów Mn^{2+}), pozwala ona na istotne zwiększenie dokładności określanych dawek.
3. Wygładzanie widm poprzez ich filtrację nie ma wpływu na dokładność analizy ilościowej widm metodą rozkładu numerycznego i jest niewskazane, ponieważ może powodować zniekształcenia w linii widmowych standardu manganowego.
4. Procedura odejmowania widma pustej rurki wpływa na dokładność zrekonstruowanych dawek metodą rozkładu numerycznego.

5. Wyniki dozymetrii w oparciu o analizę numeryczną widm w każdym zakresie spektrum obejmującym linie sygnałów tła i RIS prowadzą do wyników o podobnej dokładności.

Badania wykonane w drugim etapie pracy pozwoliły wysunąć następujące wnioski:

1. Dozymetria EPR w szklivie zębów jest wiarygodną metodą pozwalającą na pomiar dawek w zębach *ex vivo* w zakresie dawek stosowanych w radioterapii.
2. Dokładny wywiad dotyczący stomatologicznej oraz radiologicznej historii pacjenta może mieć istotny wpływ na poprawę dokładności dozymetrii przez uwzględnienie dawek od procedur diagnostycznych .
3. Indywidualna kalibracja czułości radiacyjnej próbek szkliviwa jest kluczowa dla dokładności dozymetrii EPR.

5.3 Uzupełnienie

Sygnal EPR zaindukowany w szklivie jest proporcjonalny do dawki pochłoniętej w hydroksyapatycie, stanowiącym główny składnik szkliviwa. Wielkość sygnału zaindukowanego podczas radioterapii, $RIS(r)$, można przedstawić w postaci wyrażenia:

$$RIS(r) = w \cdot D_H(r) \quad (U.1)$$

gdzie w oznacza współczynnik proporcjonalności zależny od parametrów rejestracji widma EPR.

Dawka w hydroksyapatycie jest proporcjonalna do dawki pochłoniętej w wodzie w tym samym miejscu i związek między nimi przedstawia wzór:

$$D_H(r) = f_W^H(r) \cdot D_W(r) \quad (U.2)$$

gdzie $f_W^H(r)$ jest współczynnikiem transformującym dawkę z ośrodka wodnego do wnątki w tym ośrodku wypełnionej hydroksyapatytem.

Tak, więc:

$$RIS(r) = w \cdot D_H(r) = w \cdot f_W^H(r) \cdot D_W(r) \quad (U.3)$$

Podobnie sygnał EPR indukowany podczas dopromienienia próbek dawką kalibracyjną $D_{W,ref}(6MVp) = 25Gy$ (dawka w wodzie) można przedstawić w postaci:

$$RIS(r + 25) - RIS(r) = w \cdot D_{H,ref}(6MVp) = w \cdot f_{W,ref}^H(6MVp) \cdot D_{W,ref}(6MVp) \quad (U.4)$$

gdzie $D_{H,ref}(6MVp)$ oznacza dawkę, jaka została pochłonięta przez hydroksyapatyt dla referencyjnej energii promieniowania 6MVp i referencyjnych rozmiarów próbek

$f_{W,ref}^H(6MVp)$ jest współczynnikiem transformującym dawkę z ośrodka wodnego do wnęki w tym ośrodku wypełnionej hydroksyapatytem, dla referencyjnej energii promieniowania 6MVp i referencyjnych – małych rozmiarów ziaren szkliwa

Zatem

$$D_H(r) = \frac{f_W^H(r)}{f_{W,ref}^H(6MVp)} \cdot \frac{RIS(r) \cdot D_{w,ref}(6MVp)}{RIS(r+25) - RIS(r)} \quad (U.5)$$

Zatem odwołując się do wzoru (18), współczynnik k będzie wynosił:

$$k = \frac{f_W^H(r)}{f_{W,r}^H(6MVp)} \quad (U.6)$$

Wartości współczynników f we wzorze (U.6) wyznaczono w oparciu o teorię Burlina [69], która przedstawia związek dawki we wnęce z dawką w otaczającym ją ośrodku. Zgodnie z teorią związek dawki we wnęce z dawką w otaczającym ośrodku zależy od rozmiarów wnęki w stosunku do zasięgu elektronów wtórnych.

(I) Dla wnęk o rozmiarach dużo mniejszych niż zasięg elektronów dawkę zaabsorbowaną przez ośrodek możemy opisać zależnością:

$$D_w = f \cdot D_o \quad (U.7)$$

gdzie

$$f = S_o^w \quad (U.8)$$

gdzie D_o - dawka pochłonięta przez ośrodek,

D_w - dawka pochłonięta przez wnękę,

S_o^w - stosunek masowych współczynników hamowania elektronów odpowiednio w materiale wnęki i ośrodka, uśredniony po całym spektrum energetycznym elektronów w ośrodku.

(II) W przypadku wnęk o dużo większych rozmiarach w porównaniu do zasięgu elektronów bardzo ważną rolę odgrywa materiał wnęki. Dla promieniowania fotonowego

stosunek dawki zaabsorbowanej przez wnękę do dawki pochłoniętej wnęką ośrodka możemy wyrazić, jako stosunek masowych współczynników pochłaniania:

$$f = \frac{\left(\frac{\mu}{\rho}\right)_w}{\left(\frac{\mu}{\rho}\right)_o} \quad (\text{U.9})$$

gdzie $\left(\frac{\mu}{\rho}\right)_o$ - masowy współczynnik pochłaniania dla materiału ośrodka,

$\left(\frac{\mu}{\rho}\right)_w$ - masowy współczynnik pochłaniania dla materiału wnęki.

(III) Dla wnęk o rozmiarach porównywalnych z zasięgiem elektronów należy uwzględnić zarówno udział elektronów wtórnych generowanych poza wnęką jak i we wnęcie. Przypadek ten jest pośrednim między przedstawionymi wyżej sytuacjami (I) i (II). W tym celu wyznacza się tzw. współczynnik wagowy d (wzór U.10) określający względny udział w całkowitej energii deponowanej we wnęcie tej jej części, która pochodzi od elektronów generowanych poza wnęką:

$$d = \frac{\int_0^g e^{-\beta x} dx}{\int_0^g dx} = \frac{1 - e^{-\beta g}}{g\beta} \quad (\text{U.10})$$

gdzie β jest masowym współczynnikiem osłabiania strumienia elektronów, który można wyrazić według Loevingera [20] wzorem:

$$\beta = \frac{16}{(E_{\max} - 0,036)^{1,40}} \frac{cm^2}{g} \quad (\text{U.11})$$

gdzie g – średnia droga elektronów we wnęcie, którą można określić wzorem:

$$g = \frac{4V}{S} \quad (\text{U.12})$$

gdzie V – objętość wnęki, S – powierzchnia wnęki.

Strumień elektronów generowanych we wnęcie przez fotony urośnie do ułamka strumienia równowagowego opisanego zależnością:

$$\frac{\int_0^g (1 - e^{-\beta x}) dx}{\int_0^g dx} = 1 - d \quad (\text{U.13})$$

Ponieważ wielkość strumienia równowagowego elektronów wtórnych jest proporcjonalna do masowego współczynnika pochłaniania $\left(\frac{\mu}{\rho}\right)$ w danym materiale, ogólne wyrażenie na f można określić zależnością:

$$f = d \cdot S_o^w + (1 - d) \frac{\left(\frac{\mu}{\rho}\right)_w}{\left(\frac{\mu}{\rho}\right)_o} \quad (\text{U.14})$$

Dla małych wnek wartość d zmierza do jedności, dlatego f przyjmuje postać:

$$f = S_o^w \quad (\text{U.15})$$

Dla dużych wnek d zbliża się do 0, zatem f przyjmuje postać:

$$f = \frac{\left(\frac{\mu}{\rho}\right)_w}{\left(\frac{\mu}{\rho}\right)_o} = \mu_o^w \quad (\text{U.16})$$

Zatem współczynnik f można zapisać w postaci:

$$f = dS_o^w + (1 - d)\mu_o^w \quad (\text{U.17})$$

Do obliczeń przyjęto średnią energię fotonów (E_{sr}) na poziomie 1/3 energii maksymalnej, czyli dla promieniowania fotonowego 6 MVp przyjęto $E_{sr} = 2$ MVp, dla promieniowania fotonowego 15 MVp przyjęto $E_{sr} = 5$ MVp. Średnią energię elektronów wtórnych określono na poziomie 40% maksymalnej energii kinetycznej fotonów, tj. dla promieniowania fotonowego 6 MVp na poziomie 0,71 MVp, dla promieniowania fotonowego 15 MVp na poziomie 1,90 MVp

Wykorzystując teorię wneki Burlina [69] i wzór (U.17) uzyskano współczynniki transformujące dawkę w hydroksyapatycie na dawkę w wodzie dla poszczególnych energii promieniowania, co można przedstawić w postaci następujących zależności:

$$k_{15MVp} = \frac{f_w^H(15MVp)}{f_{w,ref}^H(6MVp)} \quad (U.18)$$

$$k_{6MVp} = \frac{f_w^H(6MVp)}{f_{w,ref}^H(6MVp)} \quad (U.19)$$

$$k_{9MVp} = \frac{f_w^H(9MVp)}{f_{w,ref}^H(6MVp)} \quad (U.20)$$

gdzie $f_w^H(15MVp)$ jest współczynnikiem transformującym dawkę z ośrodka wodnego do wnęki w tym ośrodku wypełnionej hydroksyapatytem, dla zębów poddanych promieniowaniu fotonowemu o energii 15 MVp, charakteryzujących się dużymi rozmiarami ziaren szkliwa

$f_w^H(6MVp)$ jest współczynnikiem transformującym dawkę z ośrodka wodnego do wnęki w tym ośrodku wypełnionej hydroksyapatytem, dla zębów poddanych promieniowaniu fotonowemu o energii 6 MVp, charakteryzujących się dużymi rozmiarami ziaren szkliwa

$f_w^H(9MVp)$ jest współczynnikiem transformującym dawkę z ośrodka wodnego do wnęki w tym ośrodku wypełnionej hydroksyapatytem dla zębów poddanych promieniowaniu fotonowemu o energii 9 MVp, charakteryzujących się dużymi rozmiarami ziaren szkliwa

Dodatkowo, każdy z wyżej opisanych współczynników można zapisać w postaci:

$$f_{w,ref}^H(6MVp) = (1-d)\mu_w^H + dS_w^H \quad (U.21)$$

gdzie d – współczynniki wagowy określony na podstawie wzoru (U.10) dla małych ziaren hydroksyapatytu

μ_w^H - stosunek masowych współczynników pochłaniania dla hydroksyapatytu i wody

S_w^H - stosunek masowych współczynników hamowania elektronów odpowiednio w hydroksyapatycie - wnęcie i wodzie – ośrodku otaczającym, uśredniony po całym spektrum energetycznym elektronów w ośrodku.

$$f_w^H(6MVp) = (1-d_1)\mu_w^H + d_1S_w^H \quad (U.22)$$

gdzie d_1 – współczynniki wagowy określony na podstawie wzoru (U.10) dla dużych ziaren hydroksyapatytu

μ_w^H - stosunek masowych współczynników pochłaniania dla hydroksyapatytu i wody

S_W^H - stosunek masowych współczynników hamowania elektronów odpowiednio w hydroksyapatycie - wnące i wodzie – ośrodku otaczającym, uśredniony po całym spektrum energetycznym elektronów w ośrodku.

$$f_W^H(15MVp) = (1 - d_1)\mu_W^H + d_1S_W^H \quad (U.23)$$

gdzie d_1 – współczynniki wagowy określony na podstawie wzoru (U.10) dla dużych ziaren hydroksyapatytu

μ_W^H - stosunek masowych współczynników pochłaniania dla hydroksyapatytu i wody

S_W^H - stosunek masowych współczynników hamowania elektronów odpowiednio w hydroksyapatycie - wnące i wodzie – ośrodku otaczającym, uśredniony po całym spektrum energetycznym elektronów w ośrodku.

$$f_W^H(9MVp) = (1 - d_1)\mu_W^H + d_1S_W^H$$

gdzie d_1 – współczynniki wagowy określony na podstawie wzoru (U.10) dla dużych ziaren hydroksyapatytu

μ_W^H - stosunek masowych współczynników pochłaniania dla hydroksyapatytu i wody

S_W^H - stosunek masowych współczynników hamowania elektronów odpowiednio w hydroksyapatycie - wnące i wodzie – ośrodku otaczającym, uśredniony po całym spektrum energetycznym elektronów w ośrodku.

Do obliczeń przyjęto [91, 92]:

Masowy współczynnik pochłaniania (E=2 MVp) dla:

- Hydroksyapatytu (szkliwa): $\mu_H = 0,0234$

- wody: $\mu_W = 0,0261$

Masowy współczynnik pochłaniania (E=5 MVp) dla:

- Hydroksyapatytu (szkliwa): $\mu_H = 0,0188$

- wody: $\mu_W = 0,0191$

Masowa zdolność hamowania elektronów (E=0, 71 MVp):

- w hydroksyapatycie (szkliwie): $S_H = 1,567$

- w wodzie: $S_W = 1,917$

Masowa zdolność hamowania elektronów (E=1, 90 MVp):

- w hydroksyapatycie (szkliwie): $S_H = 1,513$

- w wodzie: $S_W = 1,824$

Wielkość dużych ziaren napromieniowanego szkliwa przyjęto na poziomie: $0,3 \times 0,3 \times 0,6$ mm .

Wielkość małych ziaren napromieniowanego szkliwa w postaci proszku przyjęto na poziomie: $0,05 \times 0,1 \times 0,1$ mm.

Obliczona wartość współczynnika k z równania (U.6) dla energii promieniowania 6 MVp wyniosła : $k_{6MVp} = 1,036$.

Obliczona wartość współczynnika k z równania (U.6) dla energii promieniowania 15 MVp wyniosła : $k_{15MVp} = 1,033$.

Obliczona wartość współczynnika k z równania (U.6) dla energii promieniowania elektronowego 9 MVp wyniosła : $k_{9MVp} = 1,024$.

Bibliografia

- [1] N.A. Punchard, F.J. Kelly, (Eds.), *Free Radicals: A Practical Approach* Oxford University Press, Oxford, 1996.
- [2] B. Halliwell, J. Gutteridge, *Free Radicals in Biology and Medicine*, Oxford University Press, Oxford, UK, 351 pp, 2007.
- [3] M. Ikeya, *New Applications of Electron Spin Resonance: Dating, Dosimetry and Microscopy*, World Scientific, Singapore, ISBN: 9810212003, 500 pp, 1993.
- [4] CEN, *Detection of Irradiated Food Containing Bone—Method by ESR Spectroscopy*, European Committee for Standardization, EN1786, 1996.
(<http://ec.europa.eu/food/food/biosafety/irradiations>)
- [5] CEN, *Detection of Irradiated Food Containing Cellulose by ESR Spectroscopy*, European Committee for Standardization, EN1787, 2000.
(<http://ec.europa.eu/food/food/biosafety/irradiations>)
- [6] CEN, *Detection of Irradiated Food Containing Crystalline Sugar by ESR Spectroscopy*, European Committee for Standardization, EN13708, 2001.
(<http://ec.europa.eu/food/food/biosafety/irradiations>)
- [7] ICRU, *Retrospective assessment of exposures to ionizing radiations*, ICRU Report 68. J. ICRU 2 (2), 144 pp, 2002.
- [8] ISO, *Standard Practice for Use of the Alanine/EPR Dosimetry System*. International Organization of Standards, ISO/ASTM DIS 51607:2004, International Organization for Standardization, Geneva and American Society for Testing and Materials, West Conshohocken (PA).
- [9] A. Mathias, (Ed.), *Alanine dosimetry for clinical applications. Physicals- Technische Bundesanstalt*. PTB-DOS-51. ISBN:3-86509-526-7, 2006.
- [10] W. Gordy, W. B. Aard, H. Shields, *Microwave spectroscopy of biological substances. Paramagnetic resonance in x-irradiated amino acids and proteins*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 4: 983–996, 1955.
- [11] T. Cole, A.H. Silver, *Production of hydrogen atoms in teeth by x-irradiation*, Nature 200: 700–701, 1963.
- [12] J. M. Brady, N. O. Aarestad, H. M. Swartz, *In vivo dosimetry by electron spin resonance spectroscopy*, Health Phys. 15 (1): 43–47, 1968.

- [13] S. McKeever, (Ed.), *Proceedings of the Ninth International Conference on Luminescence and Electron-Spin Resonance Dating (LED99)*, Radiat. Meas. 32 (5–6): 85–80, 2000.
- [14] Y. S. Horowitz, L. Oster, (Eds.), *Proceedings of the 13th International Conference on Solid State Dosimetry (SSD 2001)*, Part II. Radiat. Prot. Dosim. 101 (1–4): 1–612, 2002.
- [15] F. D’Errico, S.W.S. McKeever, (Eds.), *Proceedings of the 14th International Conference on Solid State Dosimetry (SSD 2004)*, Radiat. Prot. Dosim. 120 (1–4): 1–6, 2006.
- [16] A. J. J. Bos, (Ed.), *Proceedings of the 15th Solid State Dosimetry (SSD15)*, Radiat. Meas. 43 (2–6): 131–131, 2008.
- [17] IAEA, *Use of the Electron Paramagnetic Resonance Dosimetry with Tooth Enamel for Retrospective Dose Assessment. IAEA-TECDOC-1331*, International Atomic Energy Agency, Vienna, Austria, 57 pp, 2002.
- [18] IAEA *Training Material on Radiation Protection in Radiotherapy Radiation Protection in Radiotherapy*, Part 10 Good Practice including Radiation Protection in EBT.
- [19] M. Ikeya, H. Ishii, *Atomic bomb and accident dosimetry with ESR natural rocks and human tooth in vivo spectrometer*, Appl. Radiat. Isot. 40 (10–12): 1021–1027, 1989.
- [20] M. Ikeya, J. Miyajima, S. Okajima, *ESR dosimetry for atomic bomb survivors using shell buttons and tooth enamel*, Jpn. J. Appl. Phys. 23: L697–L699, 1984.
- [21] M. Ikeya, T. Miki, A. Kai, M. Hoshi, *ESR dosimetry of A-bomb radiation using tooth enamel and granite rocks*, Radiat. Prot. Dosim. 17: 181–184, 1986.
- [22] N. Nakamura, C. Miyazawa, M. Akiyama, S. Sawada, A. A. Awa, *A close correlation between electron spin resonance (ESR) dosimetry from tooth enamel and cytogenetic dosimetry from lymphocytes of Hiroshima atomic- bomb survivors*, Int. J. Radiat. Biol. 73: 619–627, 1998.
- [23] S. V. Sholom, V. V. Chumak, L. F. Pasalskaja, *Some aspects of EPR dosimetry of liquidators*, Appl. Radiat. Isot. 52 (5): 1283–1286, 2000a.
- [24] S. V. Sholom, E. H. Haskell, R. B. Hayes, V. V. Chumak, G. H. Kenner, *EPR-dosimetry with carious teeth*, Radiat. Meas. 32: 799–803, 2000b.
- [25] V. V. Chumak, S. V. Sholom, E. V. Bakhanova, L. F. Pasalskaya, A. V. Musijachenko, *High precision EPR dosimetry as a reference tool for validation of other techniques*, Appl. Radiat. Isot. 62 (2): 141–146, 2005.

- [26] V. G. Skvortsov, A. I. Ivannikov, V. F. Stepanenko, A. F. Tsyb, L. G. Khamidova, A. E. Kondrashov, D. D. Tikunov, *Application of EPR retrospective dosimetry for large-scale accidental situation*, Appl. Radiat. Isot. 52: 1275–1282, 2000.
- [27] J. Takada, M. Hoshi, S. Endo, V.F. Stepanenko, A. E. Kondrashov, D. Petin, V. Skvortsov, A. Ivannikov, D. Tikounov, Y. Gavrilin, V. P. Snykov, *Dosimetry studies in Zaborie village*, Appl. Radiat. Isot. 52 (5): 1165–1169, 2000.
- [28] V.F. Stepanenko, M. Y. Orlov, D. V. Petin, D.D. Tikunov, N. B. Borysheva, A. I. Ivannikov, V. G. Skvortsov, E.K. Yas'kova, T. V. Kolyzhenkov, I. G. Kryukova, L. I. Moskovko, A. F. Tsyb, A. B. Proshin, N. B. Rivkind, *Retrospective individual dosimetry at a populated point with a high degree of radioactive contamination*, At. Energy 95 (1): 503–509, 2003.
- [29] A. I. Ivannikov, E. Gaillard-Lecanu, F. Trompier, V. F. Stepanenko, V. G. Skvortsov, N. B. Borysheva, D. D. Tikunov, D. V. Petin, *Dose reconstruction by EPR spectroscopy of tooth enamel: Application to the population of Zaborie village exposed to high radioactive contamination after the Chernobyl accident*, Health Phys. 86 (2): 121–134, 2004a.
- [30] A. A. Romanyukha, M. F. Desrosiers, D. F. Regulla, *Current issues on EPR dose reconstruction in tooth enamel*, Appl. Radiat. Isot. 52: 1265–1273, 2000a.
- [31] R. A. Kleinerman, A. A. Romanyukha, D. A. Schauer, J. D. Tucker, *Retrospective assessment of radiation exposure using biological dosimetry: Chromosome painting, electron paramagnetic resonance and the glycophorin a mutation assay*, Radiat. Res. 166 (1, Part 2): 287–302, 2006.
- [32] M. F. Desrosiers, M. G. Simic, F. C. Eichmiller, A. D. Johnston, R. L. Bowen, *Mechanically-induced generation of radicals in tooth enamel*, Appl. Radiat. Isot. 40 (10-12): 1195–1197, 1989.
- [33] J. E. Aldrich, B. Pass, C. Mailer, *Changes in the paramagnetic centres in irradiated and heated enamel studied using electron paramagnetic resonance*, Int. J. Radiat. Biol. 61 (3): 433–437, 1992.
- [34] P. Fattibene, D. Aragno, S. Onori, *Effectiveness of chemical etching for background electron paramagnetic resonance signal reduction in tooth enamel*, Health Phys. 75 (5): 500–505, 1998.
- [35] S. V. Sholom, E. H. Haskell, R. B. Hayes, V. V. Chumak, G. H. Kenner, *Influence of crushing and additive irradiation procedure on EPR dosimetry of tooth enamel*, Radiat. Meas. 29 (1): 105–111, 1998a.

- [36] V. Polyakov, E. Haskell, G. Kenner, G. Huett, R. Hayes, *Effect of mechanically induced background signal on EPR dosimetry of tooth enamel*, Radiat. Meas. 24 (3): 249–254, 1995.
- [37] V. Kirillov, S. Dubovsky, S. Tolstik, *Artifacts of electron paramagnetic resonance dosimetry caused by a mechanical effect on samples of tooth enamel*, Radiat. Prot. Dosim. 102 (1): 41–48, 2002.
- [38] C. Anderson, *Manual for the Examination of the Bone*, CRC Press, Inc., Boca Raton, FL, 116 pp, 1982.
- [39] A. A. Romanyukha, D. Regulla, E. Vasilenko, A. Wieser, *South Ural nuclear workers—comparison of individual doses from retrospective EPR dosimetry an operational personal monitoring*, Appl. Radiat. Isot. 45(12): 1195–1199, 1994.
- [40] A.I. Ivannikov, D.D. Tikunov, A. Skvortsov, V. F. Stepanenko, V. V. Khomichyonok, L. G. Khamidova, D. D. Skripnik, L. Bozadjiev, M. Hoshi, *Elimination of the background signal in tooth enamel samples for EPR-dosimetry by means of physical–chemical treatment*, Appl. Radiat. Isot. 55 (5): 701–705, 2001b.
- [41] P. Fattibene, A. Carosi, V. De Coste, A. Sacchetti, A. Nucara, P. Postorino, P. Dore, *A comparative EPR, infrared and Raman study of natural and deproteinated tooth enamel and dentin*, Phys. Med. Biol. 50 (6): 1095–1108, 2005.
- [42] J. P. DeWald, *These of extracted teeth for in vitro bonding studies: a review of infection control considerations*, Dent. Mater. 13 (2):74–81, 1997.
- [43] M. Bhat, *EPR tooth dosimetry as a tool for validation of retrospective doses: an end-user perspective*, Appl. Radiat. Isot. 62 (2): 155–161, 2005.
- [44] O. F. Slepchonok, V. Nagy, M. F. Desrosiers, *Advancements in accuracy of the alanine dosimetry system. Part 1. The effects of environmental humidity*, Radiat. Phys. Chem. 57 (2): 115–133, 2000.
- [45] R. H. Hayes, E. H. Haskell, A. A. Romanyukha, G. H. Kenner, *A technique for increasing reproducibility in EPR dosimetry of tooth enamel*, Meas. Sci. Technol. 9, 1994–2006, 1998.
- [46] D. Aragno, P. Fattibene, S. Onori, *Dental radiography: tooth enamel EPR dose assessment from Rando phantom measurements*, Phys. Med. Biol. 45: 2671–2683, 2000.
- [47] V. Nagy, *Accuracy considerations in EPR dosimetry*, Appl. Radiat. Isot. 52 (5): 1039–1050, 2000.

- [48] A. I. Ivannikov, F. Trompier, E. Gaillard-Lecanu, V. G. Skvortsov, V. F. Stepanenko, *Optimization of recording conditions for the electron paramagnetic resonance signal used in dental enamel dosimetry*, Radiat. Prot. Dosim. 101 (1–4): 531–538, 2002a.
- [49] E. K. Zawojski, *Absorpcja Paramagnetyczna Soli, Roztworów i Metali w Prostopadłych i Równoległych Polach*, praca doktorska, Uniwersytet w Kazaniu, 1944
- [50] J. E. Wertz, J. R. Bolton, *Electron spin resonance. Elementary theory and practical applications*, The Maple Press Company, 1972.
- [51] A. Z. Hrynkiewicz, *Fizyczne metody diagnostyki medycznej i terapii*, PWN, 2000.
- [52] W. Łobodzie, *Dozymetria promieniowania jonizującego w radioterapii*, Wydawnictwo Uniwersytetu Śląskiego, Katowice, 1999.
- [53] H. E. Johns, J. R. Cunningham *The physics of radiology*, Charles Thomas Publisher, 1983.
- [54] <http://www2.ipj.gov.pl/pl/szkolenia/matedu/podstawy.htm>
- [55] B. Gwiazdowska, G. Pawlicki, *Fizyka medycyny — gdzie twoje miejsce? Historia i perspektywy fizyki medycznej w Polsce*, Pol. J. Med. Phys. Eng., 12(2):53-67, 2006.
- [56] J. Skołyszewski, *Radioterapia hadronowa i jonowa: osiągnięcia, perspektywy rozwoju*, Nowotwory Journal of Oncology, 57(4), 370-375, 2007.
- [57] J. Harasimowicz, *Wyznaczanie widma energetycznego wiązki elektronowej akceleratora medycznego przy wykorzystaniu metody Monte Carlo*, praca magisterska, Uniwersytet Warszawski, 2006.
- [58] V. Moiseenko, C. Duzenli, RE. Durand, *In vitro study of cell survival following dynamic MLC intensity-modulated radiation therapy dose delivery*, Med. Phys. Apr; 34(4):1514-20, 2007.
- [59] ICRU, Report 50: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy, 1993.
- [60] ICRU, Report 62: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy, 1999.
- [61] <https://myvarian.com/>
- [62] T. Piotrowski, *Wybrane zagadnienia dotyczące planowania leczenia w radioterapii*, Wielkopolskie Centrum Onkologii.

- [63] K. Ślusarek, *Podstawy planowania leczenia w radioterapii*, Polskie Towarzystwo Onkologiczne, Oddział Śląski, Gliwice, 2007.
- [64] A. Walewska, M. Zalewska, M. Kania, J. Rostkowska, W. Bulski *Analiza wyników kilkuletnich pomiarów dawki wejściowej metodą in vivo u pacjentów leczonych technikami wysokospecjalistycznymi w Zakładzie Teleradioterapii II Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie na Ursynowie*, *Nowotwory Journal of Oncology*; 61(3): 224-229, 2011.
- [65] W. Łobodzie, *Leksykon onkologii: Dozymetria w Radioterapii*, *Nowotwory Journal of Oncology* 56 (3): 351-358, 2006.
- [66] SOUL, *Southern Urals Radiation Risk Research. European Integrated Project no. FIP6R-516478*, 2005.
- [67] IUPAC, *International union of pure and applied chemistry recommendations. Nomenclature in evaluation of analytical methods, including detection and quantification capabilities*. *Pure Appl. Chem.* 67: 1699-1723, 1995.
- [68] B. Ciesielski, J. Kamińska, K. Emerich, *Analysis of various modifications in spectra analysis on accuracy of dose reconstruction in EPR dosimetry in enamel*. *Radiation Measurements* 46: 783-788, 2011.
- [69] T. E. Burlin, *A general theory of cavity ionization*, *Br. J. Radiol.* 39 (466): 727-734, 1966.
- [70] A. Wieser, K. Mehta, S. Amira, D. Aragno, S. Bercea, A. Brik, A. Bugai, F. Callens, V. Chumak, B. Ciesielski, R. Debuyst, S. Dubovsky, O.G. Dului, P. Fattibene, E.H. Haskell, R.B. Hayes, E.A. Ignatiev, A. Ivannikov, V. Kirillov, E. Kleschenko, N. Nakamura, M. Nather, J. Nowak, S. Onori, B. Pass, S. Pivovarov, A. Romanyukha, O. Scherbina, A. I. Shames, S. Sholom, V. Skvortsov, V. Stepanenko, D. D. Tikounov, S. Toyoda, *The second international intercomparison on EPR tooth dosimetry*, *Radiat. Meas.* vol. 32: 549-557, 2000.
- [71] <http://czaja33.republika.pl/numzebow.htm>
- [72] G. Liidja, A. Wieser, *Electron paramagnetic resonance of human tooth enamel at high gamma ray doses*, *Radiat. Prot. Dos.*, Vol. 101, Nos. (1–4): 503–506, 2002.
- [73] P. Fattibene, F. Callens *EPR dosimetry with tooth enamel: A review*, *Appl Radiat Isot.* 68(11): 2033-116, 2010.

- [74] K. Weise, K. Hübel, R. Michel, E. Rose, M. Schläger, D. Schrammel, M. Tischner, *Determination of the detection limit and decision threshold for ionizing-radiation measurements: fundamentals and particular applications*, Köln: TÜV Verlag Rheinland 2005.
- [75] *Informacja o Wynikach Działalności Statutowej w 2005 Roku Centralne Laboratorium Ochrony Radiologicznej*, Warszawa, 2006.
- [76] M. Ikeya, *Dating a stalactite by electron paramagnetic resonance*, *Nature* 255: 48-50, 1975.
- [77] W. J. Rink, *Electron spin resonance (ESR) dating and ESR applications in quaternary science and archaeometry*, *Radiation Measurements* 27 (5-6): 975-1025, 1997.
- [78] B. Cesielski, K. Schultka, A. Kobierska, R. Nowak, Z. Peimel-Stuglik, *In vivo alanine/EPR dosimetry in daily clinical practice: a feasibility study*, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 56(3): 899-905, 2003.
- [79] S. Chu, A. Wieser, H. Feist, D. F. Regulla, *ESR/Alanine dosimetry of high-energy electrons in radiotherapy*, *Appl. Radiat. Isot.* 40(10-12): 993-996, 1989.
- [80] C. De Angelis, A. Mattacchioni, S. Onori, D. Aragno, U de Paula, *Electron arc therapy treatment planning verification with alanine/EPR dosimetry*, *Appl. Radiat. Isot.* 52: 1203-1207, 2000.
- [81] E. Waldeland, M. Hörling, E. O. Hole, E. Sagstuen, E. Malinen, *Dosimetry of stereotactic radiosurgery using lithium formate EPR dosimeters*, *Physics in Medicine and Biology* 55: 2307-2316, 2010.
- [82] S. L. Simon, I. Bailiff, A. Bouville, P. Fattibene, R. A. Kleinerman, D. C. Lloyd, S. WS. McKeever, A. A. Romanyukha, A. V. Sevan'kaev, J. D. Tucker, A. Wieser, *BiodosEPR-2006 consensus committee report on biodosimetric methods to evaluate radiation doses at long times after exposure*, *Radiat. Meas.* 42(6-7):948-971, 2007.
- [83] D. F. Regulla, U. Deffner, *Dosimetry by ESR Spectroscopy of alanine*, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 33: 1101-1114, 1982.
- [84] D. F. Regulla, A. Bartoletta, U. Deffner, S. Onori, M. Pantaloni, A. Wieser *Calibration network based on alanine/ESR dosimetry*, *Appl. Radiat. Isot.* 44: 23-31, 1993.

- [85] O. F. Sleptchonok, V. Nagy, M. F. Desrosiers, *Advancements in accuracy of the alanine dosimetry system. Part 1. The effects of environmental humidity*, Radiat. Phys. Chem. 57: 115-133, 2000.
- [86] E. Sagstuen, E. O. Hole, S. R. Haugedal, W. H. Nelson, *Alanine radicals: Structure determination by EPR and ENDOR of single crystals X-irradiated at 295 K*, J. Phys. Chem. A 101: 9763-9772, 1997.
- [87] B. Ciesielski, L. Wielopolski, *The effects of dose and radiation quality on the shape and power saturation of the EPR signal in alanine*, Radiat. Res. 140: 105-111, 1994.
- [88] *Practice for Use of the Alanine-EPR Dosimetry System*, ISO/ASTM 51607, 2004.
- [89] P. C. Shrimpton, M. C. Hillier, M. A. Lewis, M. Dunn, *National survey of doses from CT in the UK: 2003*, Br. J. Radiol. Dec;79(948): 968-80, 2006.
- [90] *Evaluation of measurement data — Guide to the expression of uncertainty in measurement, Working Group 1 of the Joint Committee for Guides in Metrology (JCGM/WG 1)*, JCGM, 2008.
- [91] <http://www.physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/contents.html>
- [92] <http://physics.nist.gov/PhysRefData/XrayMassCoef/cover.html>
- [93] A. A. Romanyukha, R. B. Hayes, E. H. Haskell, G. H. Kenner *Geographic Variations in the EPR Spectrum of Tooth Enamel*, Radiat. Prot. Dosimetry, 84 (1-4): 445-449, 1999.
- [94] A. Wieser, N. El-Faramway, R. Meckbach, *Dependencies of the radiation sensitivity of human tooth enamel in EPR dosimetry*, Appl. Radiat. Isot. 54: 793-799, 2001.
- [95] N. Nakamura, J. F. Katanic, C. Miyazawa, *Contamination from possible solar light exposures in ESR dosimetry using human tooth enamel*, J. Radiat. Res. 39: 185-191, 1998.