

UNIwersytet Śląski

JAKUB NOWAK

Numery albumów: 300993 8793

Wpływ kształtu oraz ilości nanocząstek złota na zdeponowaną dawkę w radioterapii.

Rozprawa Doktorska

Promotor: dr hab. Adam Konefał, prof. UŚ

UNIwersytet Śląski Wydział Matematyki, Fizyki i Chemii 2025r.

Słowa kluczowe: nanocząski złota, oprogramowanie GEANT4, radioterapia, teleradioterapia, analiza statystyczna, badania in-silico, radiouczulacze, GATE, terapia protonowa

Oświadczenie autora pracy

Ja, niżej podpisany:

Jakub Jarosław Nowak

autor rozprawy doktorskiej pt. *Wpływ kształtu, ilości oraz rozkładu nanocząstek złota na zdeponowaną dawkę w radioterapii.*

Numery albumów: 300993 8793

Doktorant szkoły doktorskiej Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach

Oświadczam, że ww. rozprawa doktorska:

- została przygotowana przeze mnie samodzielnie¹,
- nie narusza praw autorskich w rozumieniu ustawy z dnia 4 lutego 1994 r. o prawie autorskim i prawach pokrewnych (tekst jednolity Dz. U. z 2006 r. Nr 90, poz. 631, z późn. zm.) oraz dóbr osobistych chronionych prawem cywilnym,
- nie zawiera danych i informacji, które uzyskałem w sposób niedozwolony,
- nie była podstawą nadania dyplomu uczelni wyższej lub tytułu zawodowego ani mnie, ani innej osobie.

Oświadczam również, że treść rozprawy doktorskiej zamieszczonej przeze mnie w Archiwum Prac Dyplomowych jest identyczna z treścią zawartą w wydrukowanej wersji pracy.

Jestem świadomy odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

.....
Data

.....
Podpis autora pracy

¹uwzględniając merytoryczny wkład promotora (w ramach prowadzonego seminarium dyplomowego)

Podziękowania

Pragnę wyrazić moją najgłębszą wdzięczność Panu dr hab. Adamowi Konefałowi, prof. Uniwersytetu Śląskiego, mojemu promotorowi, za niezwykle wsparcie, cierpliwość oraz nieocenione wskazówki, jakie otrzymałem w trakcie realizacji niniejszej pracy doktorskiej. Pan Profesor od samego początku towarzyszył mi w procesie naukowego rozwoju, inspirując do stawiania odważnych pytań badawczych, wskazując właściwe kierunki poszukiwań i dzieląc się swoim bogatym doświadczeniem. Jego otwartość na dyskusję, gotowość do dzielenia się wiedzą oraz umiejętność krytycznej, a zarazem życzliwej oceny były dla mnie nieocenionym źródłem motywacji i nauki.

W trakcie wielu spotkań i rozmów miałem okazję doświadczać, jak ważna w badaniach naukowych jest rzetelność, konsekwencja i dbałość o szczegóły. Pan Profesor nie tylko wskazywał mi drogę merytoryczną, ale także uczył, jak prowadzić badania w sposób odpowiedzialny i etyczny. Dzięki Jego wskazówkom mogłem rozwinąć umiejętności analityczne, pogłębić znajomość metod symulacyjnych oraz poszerzyć horyzonty badawcze, co w znaczącym stopniu wpłynęło na jakość i wartość naukową tej rozprawy.

Streszczenie

Choroby nowotworowe to jedna z głównych przyczyn zgonów w dzisiejszych czasach. Obecnie jako terapię stosuje się głównie chirurgię, chemioterapię i radioterapię. Na dzień dzisiejszy radioterapię stosuje się jako leczenie w około 50% przypadków zachorowań na nowotwory [1]. Polega ona na depozycji energii w objętości guza, co ze względu na charakter oddziaływania promieniowania z materią wiąże się narażeniem zdrowych tkanek na napromienienie. Szeroki rozwój radioterapii opiera się na osiągnięciu jak największej konformalności rozkładów dawek, przez stosowanie mechanicznych modulatorów wiązki, technik łukowych, brachyterapii, wiązek jonów itp. Niestety mimo wielkiego postępu w dziedzinie radioterapii, w dalszym ciągu nie jest to idealne rozwiązanie terapeutyczne. Głównym czynnikiem wpływającym na oczekiwane uszkodzenia DNA są rodniki (głównie te które powstają w wyniku radiolizy wody). Powodują one około 70% uszkodzeń struktury DNA, pozostałe 30% to efekt oddziaływania z wybitymi elektronami lub bezpośredniej defragmentacji DNA [2, 3]. Ilość powstałych rodników jest związana z ilością zdeponowanej energii w danej komórce, którą definiuje (dla konkretnego typu promieniowania) współczynnik LET (Linear Energy Transfer, czyli energia zdeponowana na jednostkę odległości, zazwyczaj podawany w $\frac{keV}{\mu m}$). Największą ilość depozycji energii na jednostkę odległości wykazują cząstki α , następnie protony, elektrony, fotony [4]. Niestety wysoka wartość LET wiąże się z małym zasięgiem cząstek, co ogranicza możliwości ich zastosowania. W celu rozwiązania tego problemu stosuje się brachyterapię, która polega na umieszczeniu źródeł promieniotwórczych w bezpośrednim sąsiedztwie guza. Jest to zabieg inwazyjny (zazwyczaj) co wiąże się z problematycznością wykonania takiej terapii. Dobrym rozwiązaniem wydają się terapia ciężkimi jonami, która ze względu na charakterystyczny pik Braga, pozwala zdeponować większość energii w małej objętości. Jednak sprawdza się to w niewielu przypadkach (głównie dla niewielkich dobrze zlokalizowanych zmian), ponieważ aby napromienić większe zmiany należy nałożyć na siebie kilka pików Braga, co powoduje zwiększenie dawki zdeponowanej w zdrowych tkankach. Jak widać w dziedzinie radioterapii w dalszym ciągu brakuje idealnego rozwiązania, dlatego bardzo istotne jest wspomaganie istniejących już rozwiązań w celu ograniczenia ich skutków ubocznych.

Zasadniczą częścią badań są symulacje prowadzone metodą Monte Carlo. Uwzględniają one trzy zasadnicze elementy: wiązkę terapeutyczną wysokoenergetycznych protonów, fantom wodny i nanostrukturę reprezentującą fragment guza nowotworowego (prostokątny wypełniony wodą). Planowana nanostruktura jest wycinkiem fantomu wodnego i została umieszczona w osi wiązki na głębokości odpowiadającej objętości tarczowej. Rozkłady energii protonów wiązki jak również ich rozkład przestrzenny [5] został wygenerowany za pomocą metody akceptacji i odrzucenia Von Neumana, podstawowego sposobu realizacji metody Monte Carlo. Symulowane nanostruktury zostały umieszczone równomiernie w obszarze tarczowym wypełniając jego przestrzeń. Symulacje zostały podzielone na kombinację energii wiązki oraz stężenia nanocząstek w obszarze tarczowym

Abstract

Cancer remains one of the leading causes of death worldwide. Currently, the main therapeutic approaches include surgery, chemotherapy, and radiotherapy. At present, radiotherapy is applied in approximately 50% of cancer cases [1]. Its principle lies in the deposition of energy within the tumor volume, which, due to the nature of radiation interactions with matter, inevitably results in irradiation of surrounding healthy tissues. The ongoing development of radiotherapy focuses on achieving the highest possible dose conformality through the use of mechanical beam modulators, arc techniques, brachytherapy, ion beams, and other methods. Nevertheless, despite significant progress, radiotherapy is still not an ideal therapeutic solution. The main factor responsible for the expected DNA damage is the formation of free radicals (primarily those generated as a result of water radiolysis). These radicals account for approximately 70% of DNA structure damage, while the remaining 30% arises from interactions with secondary electrons or from direct DNA fragmentation [2, 3]. The amount of generated radicals depends on the deposited energy per cell, which, for a specific type of radiation, is described by the Linear Energy Transfer (LET, i.e., the energy deposited per unit distance, typically expressed in $\frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$). The highest LET values are exhibited by α particles, followed by protons, electrons, and photons [4]. However, a high LET is inherently associated with a short particle range, which limits their therapeutic applicability. To overcome this issue, brachytherapy is employed, where radioactive sources are placed in close proximity to the tumor. This method, however, is invasive and therefore technically challenging to perform. A promising alternative appears to be heavy-ion therapy, which, owing to the characteristic Bragg peak, enables the deposition of most of the energy within a small volume. Yet, this approach is effective only in selected cases (primarily small, well-localized tumors), as larger tumors require the superposition of multiple Bragg peaks, thereby increasing the dose absorbed by healthy tissues. Thus, radiotherapy still lacks a perfect solution, making it crucial to support existing modalities to minimize their adverse effects.

A fundamental part of the present study involves simulations performed using the Monte Carlo method. These simulations account for three essential components: a therapeutic beam of high-energy protons, a water phantom, and a nanostructure representing a fragment of tumor tissue (a cuboid filled with water). The planned nanostructure constitutes an excerpt of the water phantom and was placed along the beam axis at a depth corresponding to the target volume. The energy distributions of the proton beam, as well as their spatial profiles [5], were generated using the Von Neumann acceptance-rejection method, a fundamental implementation of the Monte Carlo approach. The simulated nanostructures were uniformly distributed within the target region, filling its volume. Simulations were conducted for various combinations of beam energy and nanoparticle concentrations within the target region.

Spis treści

1	Wprowadzenie	4
1.1	Geant 4	4
1.1.1	Geneza i rozwój GEANT4	4
1.1.2	Architektura i funkcjonalności GEANT4	5
1.1.3	Zastosowania GEANT4	7
1.1.4	Ograniczenia i przyszłe kierunki rozwoju GEANT4	8
1.1.5	Rozszerzenie GEANT4-DNA	9
1.1.6	Zastosowania kliniczne GEANT4	10
1.1.7	Wsparcie i wymagane umiejętności	11
1.2	GATE	12
1.2.1	Geneza i rozwój GATE	12
1.2.2	Architektura GATE	12
1.2.3	Modelowanie źródeł i detektorów	13
1.3	Nano cząstki	14
1.3.1	Wprowadzenie	14
1.3.2	Właściwości fizykochemiczne nanocząstek złota	16
1.3.3	Metody syntezy i modyfikacji powierzchni nanocząstek złota	18
1.3.4	Zastosowania biomedyczne nanocząstek złota	19
1.3.5	Toksyczność i bezpieczeństwo stosowania nanocząstek złota	21
1.3.6	Teoretyczne podstawy zastosowania nanocząstek złota w radioterapii	22
1.4	Oddziaływanie promieniowania z materią ze szczególnym uwzględnieniem protonów	23
1.4.1	Podstawowe mechanizmy oddziaływania promieniowania jonizującego	24
1.4.2	Oddziaływania elektromagnetyczne protonów z materią	25
1.4.3	Straty energii i równanie Bethe–Blocha	25
1.4.4	Liniowy przekaz energii (LET) i względna skuteczność biologiczna (RBE)	26
1.4.5	Efekty mikroskopowe i radioliza wody	26
1.5	Radioterapia i teleradioterapia ze szczególnym uwzględnieniem terapii protonowej	29
1.5.1	Wstęp	29
1.5.2	Podstawy radioterapii i teleradioterapii	29
1.5.3	Fizyka terapii protonowej	29
1.5.4	Aspekty biologiczne i kliniczne	30
1.5.5	Wyzwania i perspektywy	31
1.6	Analiza błędów statystycznych	31

Wpływ kształtu, ilości oraz rozkładu nanocząstek złota na zdeponowaną dawkę w radioterapii.

1.6.1	Źródła błędów w symulacjach Monte Carlo	31
1.6.2	Miary opisowe i estymatory niepewności	32
1.6.3	Centralne twierdzenie graniczne i jego praktyczne konsekwencje	32
1.6.4	Test t-Studenta — teoria i zastosowanie	33
1.6.5	Test t dla jednej próby	33
1.6.6	Test t dla dwóch prób niezależnych	33
1.6.7	Test Welcha (t dla nierównych wariancji)	33
1.6.8	Interpretacja wyników testu t w symulacjach MC	34
1.6.9	Przykład liczbowy (schematyczny)	34
1.6.10	Alternatywne metody i uzupełnienia analizy	34
1.6.11	Specyfika analizy w obliczeniach dawki	35
1.6.12	Wnioski	35
2	Materiały i metody / Metodologia badań	36
2.1	Charakterystyka badań	36
2.2	Opis symulacji	37
2.3	Analiza niepewności i metody statystyczne	43
2.4	Otrzymywanie plików przestrzeni fazowej	44
2.5	Oprogramowanie i infrastruktura obliczeniowa	46
2.6	Badania <i>in silico</i>	46
3	Wyniki badań	48
3.1	Charakterystyka ogólna wyników	48
3.2	Analiza wpływu energii protonów na wzrost zdeponowanej dawki . .	50
3.3	Analiza wpływu kształtu nanocząstek	52
3.4	Analiza wpływu zastosowanego modelu obliczeniowego	53
3.5	Analiza błędów statystycznych i procesów fizycznych związanych z depozycją energii	54
4	Dyskusja wyników	58
4.1	Wprowadzenie do dyskusji	58
4.2	Wpływ kształtu i stężenia nanocząstek na DEF	58
4.3	Rola energii wiązki protonowej	59
4.4	Porównanie modeli obliczeniowych	59
4.5	Zestawienie z wynikami eksperymentalnymi	60
4.6	Znaczenie procesów chemicznych i biologicznych	60
4.7	Implikacje kliniczne	60
5	Konkluzje	62
	Bibliografia	65
	Spis rysunków	76
	Spis tabel	78

Rozdział 1

Wprowadzenie

1.1 Geant 4

1.1.1 Geneza i rozwój GEANT4

GEANT4 (Geometry and Tracking) jest jednym z najbardziej zaawansowanych i wszechstronnych pakietów oprogramowania do symulacji transportu cząstek przez materię. Jego początki sięgają lat 90. XX wieku, kiedy to w Europejskim Ośrodku Badań Jądrowych (CERN) rozpoczęto prace nad unowocześnieniem dotychczasowego narzędzia GEANT3, które było wykorzystywane głównie w eksperymentach fizyki wysokich energii [6]. Dynamiczny rozwój fizyki cząstek elementarnych oraz rosnące potrzeby w zakresie modelowania procesów oddziaływań cząstek wymusiły powstanie nowej, bardziej elastycznej platformy programistycznej, opartej na języku C++.

Pierwsza publiczna wersja GEANT4 została opublikowana w roku 1998 jako projekt międzynarodowego konsorcjum naukowców z instytucji badawczych na całym świecie, m.in. CERN, KEK (High Energy Accelerator Research Organization, Japonia) oraz wielu uniwersytetów i laboratoriów narodowych [7]. W odróżnieniu od GEANT3, napisanego w języku Fortran, GEANT4 od początku był tworzony z myślą o pełnej obiektowości, modularności i łatwości rozbudowy. Dzięki temu użytkownicy mogli definiować własne geometrie, źródła promieniowania, a także zestawy procesów fizycznych, co znacząco zwiększyło zakres zastosowań programu.

GEANT4 szybko znalazł zastosowanie nie tylko w eksperymentach wielkoskalowych, takich jak detektory w Wielkim Zderzaczu Hadronów (LHC), ale również w fizyce medycznej, ochronie radiologicznej, astrofizyce oraz w badaniach materiałowych [8]. Jednym z kluczowych czynników przyczyniających się do jego popularności była możliwość symulacji szerokiego spektrum cząstek (fotony, elektrony, protony, neutrony, jony ciężkie) w bardzo szerokim zakresie energii – od elektronowoltów do teraelektronowoltów.

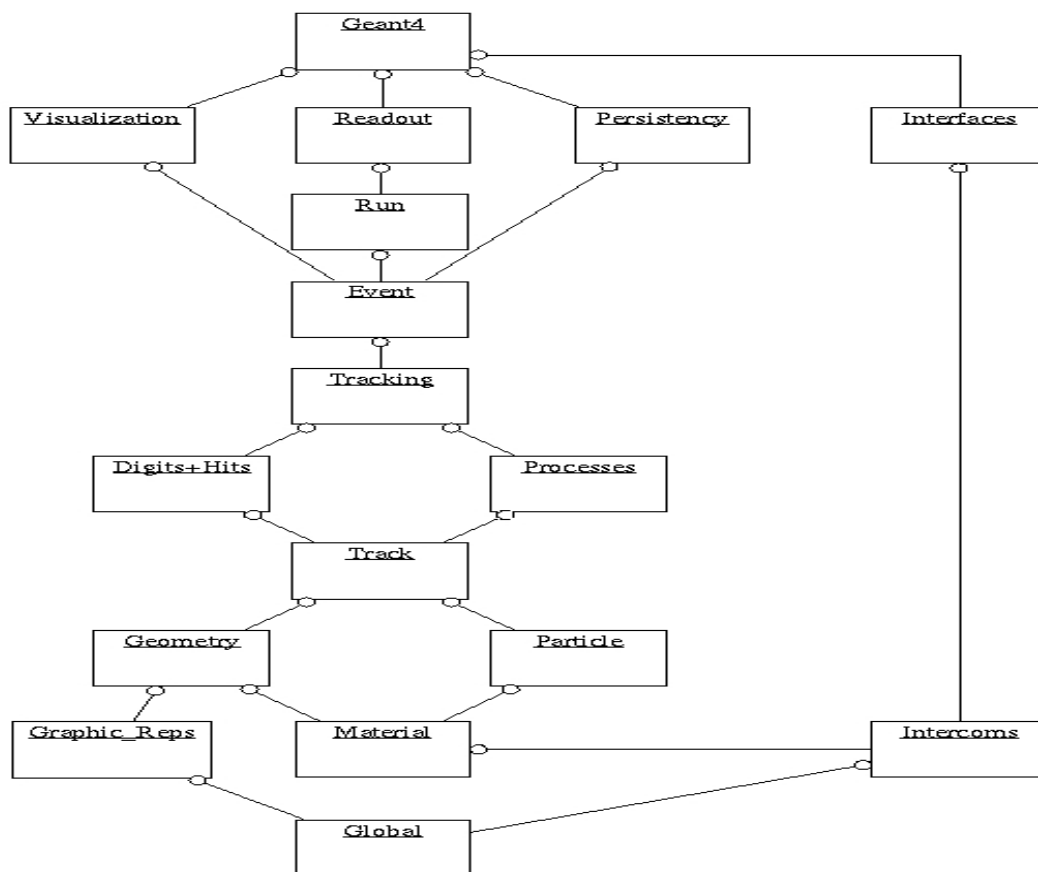
W kolejnych latach GEANT4 był systematycznie rozwijany poprzez dodawanie nowych modeli fizycznych oraz udoskonalanie architektury. Ważnym etapem było wprowadzenie rozszerzenia GEANT4-DNA, które pozwala na symulacje oddziaływań cząstek w skali nanometrycznej i mikrometrycznej, co otworzyło drogę do jego zastosowań w nanodozymetrii i radiobiologii [9].

Obecnie GEANT4 jest rozwijany przez międzynarodową społeczność naukowców, a jego kod źródłowy jest dostępny w modelu open-source. Dzięki temu program stał

się standardem w wielu dziedzinach badań naukowych, stanowiąc narzędzie o fundamentalnym znaczeniu zarówno w badaniach podstawowych, jak i w zastosowaniach klinicznych, takich jak radioterapia z wykorzystaniem protonów czy ciężkich jonów [10].

1.1.2 Architektura i funkcjonalności GEANT4

GEANT4 został zaprojektowany jako zestaw modułów programistycznych (*tool-kit*) z ukierunkowaniem na elastyczność i możliwość rozszerzeń przez użytkowników oraz naukowców. Jego architektura opiera się na koncepcji *class categories*, czyli logicznych klastrów klas o wysokiej spójności wewnętrznej, ale luźno powiązanych z innymi kategoriami — co ułatwia rozwijanie i utrzymanie kolejnych rozszerzeń [11]. Oficjalna dokumentacja przedstawia te kategorie jako podstawową warstwę logiczną struktury GEANT4: Run / Event, Tracking / Track, Geometry / Magnetic Field, Processes, User Actions, Control, Visualization, Analysis etc. (patrz rys. 1.1) [12, 11].



Rysunek 1.1: Schemat klas i ich połączeń między sobą [13].

Poniżej opisano kluczowe aspekty architektury GEANT4:

Struktura modułowa i klasy podstawowe W rdzeniu GEANT4 leży klasa **G4RunManager** — koordynator symulacji, który inicjalizuje geometrię, fizykę, zarządza przebiegiem *runów* i *eventów* oraz odpowiada za komunikację między

modułami [14, 12]. Użytkownik definiuje klasy pochodne (tzw. **user actions**) takie jak ***G4UserRunAction***, ***G4UserEventAction***, ***G4UserSteppingAction***, ***G4UserTrackingAction*** i ***G4UserStackingAction***, które dostarczają „haków” (hook) do ingerencji w przebieg symulacji na różnych etapach (na początku / końcu **runu**, przy każdym kroku cząstki, itp.) [12].

Geometria i nawigacja przestrzenna Moduł geometrii pozwala na zdefiniowanie przestrzennych obiektów (solidów i volumentów) takich jak ***G4Box***, ***G4Tubs*** czy ***G4Polycone***, często w koniunkcji z operacjami boolowskimi (połączenia, przecinania) oraz z powłokami definicji materiałowych [12]. Układ przestrzenny jest nawigowany przez silnik **tracking**, który oblicza odległości do granic i przekazuje informacje o kolejnym kroku cząstki. W zastosowaniach z polem magnetycznym GEANT4 obsługuje propagację trajektorii z uwzględnieniem sił Lorentza, co jest kluczowe w symulacjach w fizyce medycznej i akceleratorze [12].

Procesy fizyczne (Processes) Każda cząstka w GEANT4 może być powiązana z zestawem procesów fizycznych — zarówno dyskretnych, jak i ciągłych. Przykładowe procesy to fotoelektryczny, Comptona, generacja par, jonizacja czy promieniowanie hamujące. Modele dostępne w GEANT4 są podzielone na klasy (np. ***G4VProcess***, ***G4VDiscreteProcess***, ***G4VContinuousProcess***) i można je wybierać / dostosowywać przez **physics lists** [12]. Użytkownik może korzystać z gotowych list (np. **FTFP_BERT**, **EMStandard**) lub zaprojektować własne, dostosowane do danego zadania.

Mechanizm śledzenia (tracking) Śledzenie trajektorii cząstek odbywa się przez dzielenie ruchu na kroki (**steps**). Dla każdego kroku rozważane są możliwe procesy fizyczne, które mogą zajść, a ostateczny wybór procesu i długości kroku zależy od prawdopodobieństw przekroju czynnego, parametru czasu życia cząstki, warunków środowiskowych itp. [14, 12]. Mechanizm ten pozwala na generację cząstek wtórnych i ich dalsze śledzenie w ramach tej samej symulacji.

Wizualizacja i interfejs użytkownika GEANT4 oferuje abstrakcję dla wizualizacji: klasa ***G4VVisManager*** stanowi interfejs wizualny, wynikający z zasady odseparowania wizualizacji od rdzenia symulatora. Użytkownik może wybrać różne backendy (OpenGL, VRML, etc.) bez konieczności modyfikacji kodu symulacyjnego [15]. System komend (UI commands) umożliwia sterowanie symulacją z poziomu skryptów makro (macro files), co ułatwia eksperymentalne ustawienia i tuning bez rekompilacji kodu [15].

Wydażność i optymalizacje Już w fazie projektowania RD44 wprowadzono mechanizmy mające na celu zapewnienie efektywności obliczeń, mimo że kod pisano w C++ — co w latach 90. budziło wątpliwości co do wydajności. Jednym z kluczowych rozwiązań były **smart voxels** — hierarchiczna struktura przestrzenna, która redukuje liczbę kandydatów do sprawdzania przecięć geometrii podczas śledzenia [16, 17]. Dzięki temu śledzenie w złożonych strukturach przestrzennych stało się znacząco szybsze. Zmiany w modelach procesów, takie jak obsługa generowania cząstek wtórnych w funkcji zasięgu raczej niż energii minimalnej (range thresholds), poprawiają zarówno fizyczną dokładność, jak i wydajność [16, 18].

Odporność architektoniczna i ewolucja Interesującą cechą GEANT4 jest to, że pierwotna architektura — zaprojektowana w fazie RD44 — przetrwała ponad 25 lat rozwoju oprogramowania, mimo że kod bazowy wzrósł znacznie (od ok. 283 000 linii w wersji początkowej do ponad 872 000 w wersji 11.2) [16]. Utrzymanie spójności struktury i możliwość integracji nowych modułów bez przebudowy podstawowego rdzenia świadczą o solidnej analizie i fundamentach projektowych, które leżały u podstaw RD44 [16]. Kolaboratywne zarządzanie projektem (Geant4 Collaboration), częste przeglądy kodu i rygorystyczne testy jednostkowe również przyczyniły się do długowieczności i stabilności ekosystemu GEANT4 [19].

Przykład struktury aplikacji użytkownika W typowej aplikacji opartej na GEANT4 użytkownik tworzy klasę, która instancjonuje `**G4RunManager**`, definiuje detektor oraz źródło cząstek, wybiera `*physics list*`, ustawia klasy akcji użytkownika i uruchamia symulację. Poniżej uproszczony schemat UML pakietów (oparty na analizie literatury) — użytkownik (User) wchodzi w interakcję z rdzeniem GEANT4 przez warstwę User Actions, a same klasy GEANT4 są uporządkowane według kategorii: Run, Event, Tracking, Geometry, Processes, Visualization.

UserApplication

DetectorConstruction	(dziedziczy G4VUserDetectorConstruction)
PrimaryGenerator	(dziedziczy G4VUserPrimaryGeneratorAction)
PhysicsList	(dziedziczy G4VUserPhysicsList lub miesza modele)
UserActions	RunAction
	EventAction
	SteppingAction
	TrackingAction
main()	

G4RunManager / Initialize / BeamOn()

Użytkownik nie musi modyfikować rdzenia GEANT4 — wystarczy, że dostarczy swoje klasy użytkownika, co podkreśla modularność narzędzia.

Powyższa architektura i funkcjonalności dowodzą, że GEANT4 jest platformą zaprojektowaną z myślą o elastyczności, odporności na zmiany, rozwoju i adaptacji do różnych dziedzin — w tym do fizyki medycznej i radioterapii z użyciem nanocząstek złota.

1.1.3 Zastosowania GEANT4

GEANT4 znalazł szerokie zastosowanie w wielu dziedzinach nauki i technologii, a jego uniwersalność sprawia, że jest obecnie jednym z najczęściej wykorzystywanych pakietów do symulacji transportu cząstek. Początkowo opracowany na potrzeby fizyki wysokich energii i eksperymentów realizowanych w CERN, szybko okazał się niezbędnym narzędziem w medycynie, astrofizyce, inżynierii materiałowej oraz w dziedzinie bezpieczeństwa radiologicznego [6, 8].

W eksperymentach fizyki cząstek elementarnych GEANT4 jest integralną częścią systemów rekonstrukcji i analizy danych. Przykładem są eksperymenty przy Wielkim Zderzaczu Hadronów (LHC), gdzie oprogramowanie to służy do precyzyjnego

odwzorowania geometrii detektorów, śledzenia trajektorii cząstek wtórnych oraz szacowania depozycji energii w elementach detekcyjnych [7]. Dzięki temu możliwe jest nie tylko planowanie eksperymentów, ale także optymalizacja konstrukcji nowych detektorów i interpretacja wyników pomiarowych.

Znaczące zastosowanie GEANT4 obserwuje się w fizyce medycznej, zwłaszcza w radioterapii. W szczególności program znajduje zastosowanie w planowaniu i optymalizacji terapii protonowej i jonowej, umożliwiając dokładne modelowanie rozkładów dawek w tkankach oraz badanie wpływu nanostruktur, takich jak nanocząstki złota, na lokalne zwiększenie depozycji energii [9, 10]. Rozszerzenie GEANT4-DNA umożliwia prowadzenie symulacji na poziomie subkomórkowym, co pozwala badać mechanizmy uszkodzeń DNA wywołanych promieniowaniem jonizującym i stanowi podstawę rozwoju nanodozymetrii [20].

GEANT4 znajduje również zastosowanie w astrofizyce i badaniach kosmicznych, gdzie jest wykorzystywany do modelowania interakcji promieniowania kosmicznego z materiałami oraz w projektowaniu osłon radiacyjnych dla satelitów i misji załogowych [21]. Program służy również do oceny wpływu promieniowania na elektronikę, co ma kluczowe znaczenie w kontekście niezawodności systemów kosmicznych i lotniczych.

W obszarze bezpieczeństwa jądowego i radiologii GEANT4 wspiera projektowanie systemów monitorowania, osłon radiacyjnych, a także analizę scenariuszy awaryjnych związanych z uwolnieniem materiałów promieniotwórczych. Znalazł również zastosowanie w badaniach materiałowych i nanotechnologii, gdzie pozwala na symulacje zjawisk takich jak transport jonów w materiałach cienkowarstwowych czy oddziaływanie promieniowania z nanostrukturami [22].

Otwarty i modułowy charakter GEANT4 sprawił, że stał się on nie tylko narzędziem badawczym, ale także platformą dydaktyczną, szeroko wykorzystywaną w kształceniu studentów i doktorantów. W połączeniu z bogatą dokumentacją i aktywną społecznością użytkowników, GEANT4 pozostaje fundamentem symulacji komputerowych w wielu dziedzinach współczesnej nauki.

1.1.4 Ograniczenia i przyszłe kierunki rozwoju GEANT4

Pomimo swojej wszechstronności i szerokiego zakresu zastosowań, GEANT4 posiada również pewne ograniczenia wynikające zarówno z charakteru przyjętych modeli fizycznych, jak i z architektury oprogramowania. Jednym z głównych wyzwań pozostaje kompromis pomiędzy dokładnością symulacji a czasem obliczeń. Modele fizyczne oparte na pełnym opisie mikroskopowym, zwłaszcza w przypadku oddziaływań przy bardzo niskich energiach, są niezwykle kosztowne obliczeniowo. Przykładem jest GEANT4-DNA, który pozwala na symulacje procesów w skali nanometrycznej, ale jego użycie w symulacjach makroskopowych jest ograniczone ze względu na czas trwania obliczeń [20].

Kolejnym istotnym ograniczeniem jest zależność wyników od doboru modeli fizycznych i parametrów wejściowych. GEANT4 oferuje szeroką gamę bibliotek i modeli, jednak użytkownik musi dokonać wyboru najbardziej odpowiedniego zestawu procesów dla danego problemu badawczego. W niektórych przypadkach brak jednoznacznych danych eksperymentalnych uniemożliwia pełną walidację modeli, co prowadzi do dodatkowych niepewności w wynikach [8].

W kontekście zastosowań klinicznych, takich jak planowanie terapii protonowej i

jonowej, ograniczenia związane z precyzją odwzorowania mikrostruktury tkanek biologicznych oraz interakcji w skali subkomórkowej stanowią poważne wyzwanie. Choć GEANT4-DNA jest aktywnie rozwijane, pełna integracja modeli radiobiologicznych z symulacjami transportu cząstek nadal wymaga dalszych prac [23].

Oprogramowanie GEANT4, ze względu na swoją architekturę, wymaga od użytkownika znajomości programowania w języku C++ oraz doświadczenia w zakresie fizyki cząstek. Choć system makr oraz interfejsów użytkownika ułatwia konfigurację podstawowych symulacji, bardziej zaawansowane zastosowania wciąż wymagają głębokiej wiedzy technicznej. Ogranicza to dostępność narzędzia dla osób spoza ścisłej społeczności fizyków komputerowych [7].

Wśród przyszłych kierunków rozwoju GEANT4 wskazuje się przede wszystkim dalszą optymalizację obliczeń, w tym wykorzystanie architektur równoległych i technologii GPU, co może znacząco skrócić czas symulacji [24]. Istotnym nurtem rozwoju jest także integracja oprogramowania z metodami uczenia maszynowego, które mogą wspierać proces wyboru modeli fizycznych, a także przyspieszać rekonstrukcję i analizę wyników [25].

Kolejnym obszarem rozwoju jest rozszerzanie modeli dedykowanych biologii radiacyjnej, w tym symulacje uszkodzeń DNA w obecności nanostruktur oraz badanie efektów radiacyjnych na poziomie komórkowym i tkankowym. W połączeniu z rosnącymi możliwościami obliczeniowymi, może to umożliwić bardziej realistyczne modelowanie efektów klinicznych w radioterapii oraz rozwój nowych technik terapeutycznych [26].

Podsumowując, GEANT4 pozostaje niezwykle elastycznym i potężnym narzędziem, lecz jego dalszy rozwój będzie ukierunkowany na zwiększenie dostępności dla szerszego grona użytkowników, poprawę wydajności obliczeń oraz rozszerzenie zakresu modeli fizycznych i biologicznych. Dzięki tym kierunkom GEANT4 ma szansę utrzymać swoją pozycję jako standardowe narzędzie symulacyjne w naukach przyrodniczych i technicznych.

1.1.5 Rozszerzenie GEANT4-DNA

GEANT4-DNA stanowi wyspecjalizowane rozszerzenie środowiska GEANT4, stworzone w celu symulacji oddziaływań promieniowania jonizującego z materią biologiczną w skali nanometrycznej. Rozwój tego projektu rozpoczął się w 2001 roku pod auspicjami Europejskiej Agencji Kosmicznej (ESA) i Międzynarodowej Agencji Energii Atomowej (IAEA), a od 2008 roku jest on oficjalnie integrowany z główną dystrybucją GEANT4 [9]. Podstawowym celem GEANT4-DNA jest umożliwienie modelowania transportu elektronów, protonów oraz cięższych jonów w wodzie ciekłej, będącej standardowym modelem środowiska biologicznego.

Jedną z najważniejszych cech GEANT4-DNA jest implementacja dedykowanych modeli fizycznych opisujących procesy w zakresie bardzo niskich energii (od kilku eV do dziesiątek keV). Umożliwia to symulację ścieżek cząstek w skali nanometrycznej, co z kolei pozwala na odwzorowanie uszkodzeń subkomórkowych, takich jak pęknięcia nici DNA czy lokalne jonizacje w obrębie chromosomów [20]. Dzięki temu GEANT4-DNA znajduje zastosowanie w badaniach nad mechanizmami radiobiologicznymi, w tym nad względną skutecznością biologiczną (RBE) różnych rodzajów promieniowania [26].

Ważnym aspektem rozwoju GEANT4-DNA jest rozszerzenie jego zastosowań

poza modelowanie transportu cząstek w wodzie. Ostatnie prace badawcze koncentrują się na wprowadzaniu bardziej realistycznych modeli materiałów biologicznych, takich jak chromosomy, organelle komórkowe czy błony lipidowe, co pozwala na bardziej precyzyjne odwzorowanie warunków *in vivo* [23]. W połączeniu z technikami modelowania geometrycznego, GEANT4-DNA umożliwia obecnie konstruowanie złożonych struktur komórkowych i tkankowych.

Dalsze rozszerzenia GEANT4-DNA dotyczą także integracji z modelami chemicznymi, pozwalającymi na śledzenie losów wolnych rodników powstających na skutek radiolizy wody. Moduł ten obejmuje zarówno powstawanie cząsteczek reaktywnych, jak i ich dyfuzję oraz reakcje wtórne w przedziałach czasowych od pikosekund do mikrosekund [27]. Integracja fizyki, chemii i biologii w jednym środowisku symulacyjnym umożliwia prowadzenie kompleksowych badań nad mechanizmami uszkodzeń radiacyjnych i ich naprawy.

Aktualnie GEANT4-DNA jest intensywnie wykorzystywane w badaniach z zakresu radioterapii, radiobiologii kosmicznej oraz nanomedycyny. Przykładem są prace nad modelowaniem efektów terapeutycznych nanopreparatów oraz ocena ryzyka narażenia astronautów na promieniowanie jonizujące w przestrzeni kosmicznej [28]. Dzięki elastycznej architekturze, GEANT4-DNA pozostaje otwartym środowiskiem, które może być stale rozwijane poprzez dodawanie nowych modeli fizycznych, chemicznych i biologicznych.

Podsumowując, GEANT4-DNA jest unikalnym narzędziem, które pozwala na symulację efektów promieniowania w skali molekularnej i komórkowej. Jego dalszy rozwój będzie miał kluczowe znaczenie zarówno dla zrozumienia podstawowych mechanizmów radiobiologicznych, jak i dla opracowania nowych strategii terapeutycznych w medycynie spersonalizowanej.

1.1.6 Zastosowania kliniczne GEANT4

GEANT4, dzięki swojej otwartej architekturze i wysokiej precyzji w modelowaniu transportu cząstek, znalazł szerokie zastosowanie w badaniach klinicznych oraz w rozwoju nowoczesnych technik radioterapeutycznych. Jednym z kluczowych pól wykorzystania tego oprogramowania jest planowanie leczenia protonowego i jonowego, w którym dokładne odwzorowanie rozkładu dawki oraz efektów mikrodozymetrycznych odgrywa fundamentalną rolę [29]. GEANT4 umożliwia szczegółowe modelowanie widm energetycznych wiązek terapeutycznych, efektów rozpraszania wielokrotnego oraz zjawisk wtórnych, takich jak generacja neutronów, co ma znaczenie zarówno dla skuteczności leczenia, jak i bezpieczeństwa pacjenta [30].

W radioterapii fotonowej GEANT4 jest stosowany w badaniach nad optymalizacją technik intensywnie modulowanej radioterapii (IMRT) oraz terapii stereotaktycznej (SBRT). Symulacje przeprowadzane przy użyciu tego środowiska umożliwiają dokładną analizę rozkładu dawki w strukturach krytycznych, takich jak mózg, rdzeń kręgowy czy tkanki zdrowe otaczające guz, co wspiera personalizację planów leczenia [6]. Dzięki temu możliwe jest przewidywanie zarówno efektów terapeutycznych, jak i potencjalnych powikłań popromiennych.

Istotnym zastosowaniem GEANT4 w praktyce klinicznej jest także modelowanie oddziaływań nanocząstek, w tym nanocząstek złota (GNPs), z promieniowaniem jonizującym. Badania symulacyjne pozwalają ocenić potencjalny wzrost lokalnej dawki (tzw. dose enhancement factor, DEF), co ma znaczenie dla rozwoju nowych terapii

radiosensybilizujących [31]. Tego rodzaju analizy są kluczowe dla badań translacyjnych, które łączą nanomedycynę z radioterapią kliniczną.

GEANT4 jest również intensywnie wykorzystywany w kontekście medycyny nuklearnej. Dzięki symulacjom możliwe jest precyzyjne odwzorowanie dystrybucji izotopów w tkankach, a także oszacowanie dawek pochłoniętych na poziomie organów i tkanek. Szczególne znaczenie mają tu zastosowania w terapii radioizotopowej (np. z użyciem ^{131}I , ^{177}Lu czy ^{90}Y), gdzie dokładne określenie dawek w narządach krytycznych pozwala minimalizować toksyczność przy jednoczesnym zwiększaniu skuteczności leczenia [32].

W obszarze protonoterapii i terapii jonami ciężkimi GEANT4 znalazł zastosowanie w walidacji i weryfikacji systemów planowania leczenia. Symulacje przy jego użyciu stanowią niezależne narzędzie kontroli jakości, umożliwiając analizę błędów wynikających z niedokładności modeli używanych w systemach klinicznych [26]. W ostatnich latach GEANT4 jest również używany do badań nad radioterapią FLASH, polegającą na dostarczaniu ultrawysokiej mocy dawki w bardzo krótkim czasie, co otwiera nowe perspektywy kliniczne w zakresie ochrony tkanek zdrowych [33].

Podsumowując, GEANT4 jest narzędziem, które w istotny sposób wspiera rozwój nowoczesnej onkologii klinicznej. Jego zastosowania obejmują zarówno klasyczne techniki radioterapii, jak i nowatorskie strategie terapeutyczne, w tym wykorzystanie nanomateriałów i radioterapię ultrawysokodawkową. Dzięki ciągłemu rozwojowi i rosnącej społeczności naukowej, GEANT4 pozostaje jednym z najważniejszych narzędzi w badaniach translacyjnych łączących fizykę, informatykę i medycynę.

1.1.7 Wsparcie i wymagane umiejętności

Mimo iż Geant4 to darmowe oprogramowanie, każdy użytkownik może zwrócić się o pomoc do "User Support", gdzie uzyska pomoc. Osoba która ma problem z uruchomieniem symulacji może użyć specjalnego systemu do zgłaszania błędów. Opiera się on na istniejącym systemie raportowania błędów Bugzilla, który kieruje nasze błędy do specjalistów i dokumentuje odpowiedzi do momentu w którym problem nie zostanie rozwiązany. Poza tym istnieje lista najczęściej zadawanych pytań (FAQ) oraz forum użytkowników Geant4.

Użytkowników Geant4 można podzielić na trzy zasadnicze grupy:

- użytkownik końcowy,
- autor aplikacji,
- autor dużych projektów.

Ze względu na przynależność do grupy wymagania co do umiejętności są inne. Użytkownik końcowy uruchamia tylko gotowe symulacje więc jego zakres wiedzy ogranicza się do obsługi interfejsu. Autor aplikacji musi znać na tyle dobrze język C++ by móc przynajmniej opisać detektor, cząstki i istotne procesy fizyczne biorące udział w jego symulacji. Autor dużych projektów natomiast oprócz świetnej znajomości C++ powinien potrafić implementować zewnętrzne interfejsy, a więc wymaga to bardzo dobrej znajomości programowania obiektowego [?].

1.2 GATE

1.2.1 Geneza i rozwój GATE

GATE (GEANT4 Application for Tomographic Emission) powstało jako projekt mający na celu dostarczenie narzędzia Monte Carlo skrojonego na potrzeby medycyny nuklearnej, w szczególności technologii obrazowania PET (emisyjnej tomografii pozytonowej) i SPECT (tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu) [34]. Projekt został zapoczątkowany w 2001 roku podczas dwudniowego spotkania roboczego w Paryżu, w którym uczestniczyły ówczesne zespoły badawcze zainteresowane symulacjami emisji promieniowania w obrazowaniu nuklearnym [34, 35]. Już w grudniu 2001 roku rozpoczęto pierwsze prace nad kodem GATE, angażując cztery laboratoria (m.in. EPFL w Lozannie, LPC Clermont-Ferrand, Uniwersytet w Gandawie i U494 INSERM w Paryżu) [35].

Celem założycielskim projektu była integracja biblioteki GEANT4 z zestawem funkcji specyficznych dla obrazowania emisji, takich jak modelowanie zjawisk zależnych od czasu — ruch detektorów, kinetyka rozpadu izotopów i zmiany w rozkładzie aktywności — co wyróżniało GATE spośród innych kodów symulacyjnych. Autorzy chcieli, aby symulacje uwzględniały realistyczne warunki akwizycji, z dynamicznymi zmianami w układzie geometrycznym i aktywności źródeł [36]. W maju 2004 roku miała miejsce pierwsza publiczna wersja GATE, udostępniona na licencji GNU Lesser General Public License (LGPL) dla społeczności badawczej [34, 36].

OpenGATE Collaboration (oficjalna społeczność rozwijająca GATE) została utworzona w tym samym czasie, by koordynować rozwój, dokumentację i walidację oprogramowania. Dzięki współpracy wielu laboratoriów, GATE szybko zyskało użytkowników z różnych zakątków świata i rozszerzano jego możliwości o nowe rozwiązania i detektory komercyjne [36]. W dokumentacji OpenGATE podkreślono, że GATE zostało zaprojektowane jako elastyczny, modułowy system, który umożliwia definowanie nieskomplikowanych symulacji bez potrzeby pisania kodu C++ — poprzez system makr (macro scripting) oparty na rozszerzeniach interpretera GEANT4 [36].

W kolejnych latach projekt rozwijał się dynamicznie — liczba laboratoriów w OpenGATE wzrosła, dodawano nowe moduły i rozszerzenia (np. wspieranie CT i zastosowań do radioterapii) [37]. W oficjalnej stronie OpenGATE rekomendowane są cztery kluczowe publikacje, które każdy autor korzystający z GATE powinien cytować: Jan et al. (2004), Jan et al. (V6), Sarrut et al. (2014) — przegląd zastosowań GATE w radioterapii i dosymetrii — oraz prace dotyczące ekosystemu OpenGATE [37]. W najnowszych wersjach GATE wprowadzono także interfejsy Python, co zwiększa elastyczność i integrację z pipeline'ami obliczeniowymi [38].

Podsumowując, geneza GATE opiera się na połączeniu solidnego fundamentu GEANT4 z funkcjonalnościami dedykowanymi obrazowaniu emisji promieniowania. Rozwój projektu szczególnie akcentuje współpracę międzynarodową, modularny charakter, obsługę procesów czasowych i dostępność dla użytkowników bez konieczności głębokiej znajomości języka C++.

1.2.2 Architektura GATE

Architektura GATE została zaprojektowana tak, aby łączyć wysoką dokładność fizyczną biblioteki GEANT4 z prostotą użytkowania i elastycznością potrzebną w

badaniach klinicznych. Kluczowym elementem tej architektury jest system makr, który umożliwia definiowanie symulacji poprzez zestaw instrukcji tekstowych, bez konieczności ingerencji w kod źródłowy w języku C++ [34, 39]. Dzięki temu użytkownicy mogą budować złożone modele geometryczne i definiować eksperymenty przy minimalnym nakładzie programistycznym, co znacząco poszerza dostępność narzędzia w środowisku medycznym.

Architektura GATE opiera się na warstwowym podejściu, w którym GEANT4 dostarcza niskopoziomowych modeli fizycznych, a GATE nakłada na nie moduły dedykowane zastosowaniom biomedycznym [40]. Szczególnie ważnym elementem są tzw. moduły czasowe, które umożliwiają dynamiczne modelowanie procesów, takich jak ruch pacjenta, rotacja gantry w tomografii komputerowej, czy rozpad radioizotopów w czasie trwania akwizycji [34]. Dzięki temu GATE jest jedynym narzędziem Monte Carlo, które od samego początku zostało zaprojektowane z myślą o odwzorowaniu zjawisk dynamicznych istotnych dla medycyny nuklearnej.

System architektoniczny GATE jest modułowy, co pozwala na dodawanie nowych klas obiektów i funkcjonalności. Rozwój kolejnych wersji, w tym GATE V6 i nowszych, obejmował integrację z bibliotekami biologicznymi (np. modelowanie procesów radiobiologicznych na poziomie komórkowym), a także wprowadzenie obsługi równoległości obliczeń z wykorzystaniem klastrów i technologii grid computing [39, 38]. Modułowość architektury sprawiła, że GATE można stosować nie tylko w obrazowaniu PET i SPECT, lecz także w radioterapii z użyciem fotonów, protonów i ciężkich jonów.

1.2.3 Modelowanie źródeł i detektorów

Jednym z kluczowych elementów GATE jest realistyczne odwzorowanie źródeł promieniowania i detektorów, które mają krytyczne znaczenie zarówno w obrazowaniu medycyny nuklearnej, jak i w radioterapii. W GATE możliwe jest zdefiniowanie źródeł punktowych, liniowych, powierzchniowych oraz objętościowych, z uwzględnieniem rozkładów przestrzennych i energetycznych aktywności radioizotopów [34, 40]. Istnieje również możliwość definiowania źródeł dynamicznych, których aktywność zmienia się w czasie na skutek rozpadu promieniotwórczego lub procesów biologicznych, takich jak metabolizm czy przepływ krwi.

W zakresie detektorów GATE udostępnia użytkownikowi bogatą bibliotekę obiektów odwzorowujących rzeczywiste układy akwizycji danych. Modele obejmują detektory scyntylacyjne (np. kryształy LSO, BGO, NaI(Tl)), fotopowielacze oraz nowoczesne fotodetektory półprzewodnikowe (SiPM) [34]. Architektura umożliwia definiowanie złożonych macierzy detektorowych, w tym układów PET w geometrii pierścieniowej, głowic gamma w SPECT, a także systemów hybrydowych (PET/CT, SPECT/CT) [36]. Szczególną zaletą jest możliwość odwzorowania efektów związanych z rezolucją czasową i energetyczną detektorów, co pozwala na realistyczne porównanie wyników symulacji z danymi klinicznymi.

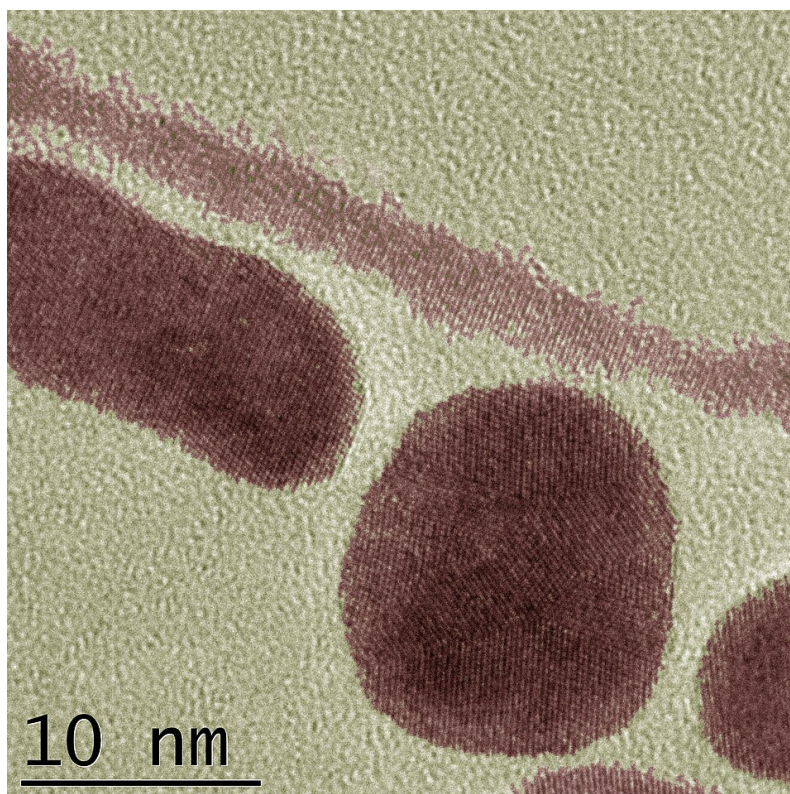
Od wersji GATE V6 i późniejszych wprowadzono również rozszerzenia umożliwiające modelowanie detektorów stosowanych w radioterapii, takich jak komory jonizacyjne czy systemy monitorowania wiązki protonowej [39]. Dzięki temu możliwe jest nie tylko symulowanie obrazowania, lecz także precyzyjne szacowanie dawek w czasie rzeczywistym. W dokumentacji OpenGATE podkreśla się, że rozwój modeli detektorowych jest jednym z priorytetów współpracy, a walidacja eksperymentalna

tych modułów prowadzona jest we współpracy z ośrodkami klinicznymi [36].

1.3 Nano cząstki

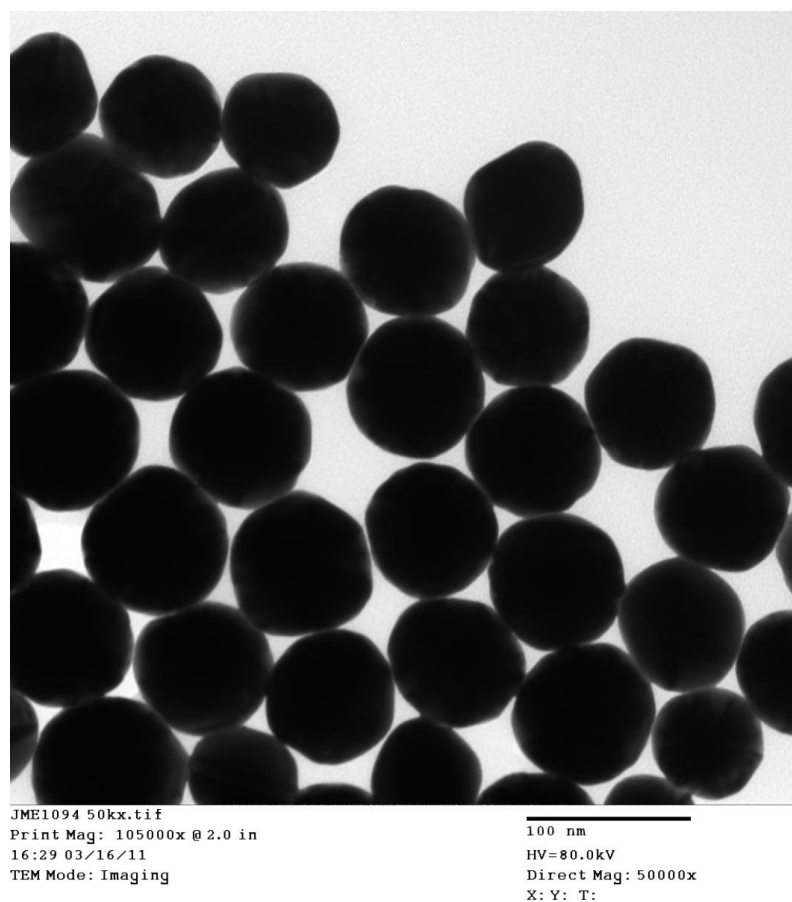
1.3.1 Wprowadzenie

Nanocząstki złota (ang. *gold nanoparticles*, GNPs) (rys. 1.2-1.3) stanowią jeden z najbardziej intensywnie badanych obszarów współczesnej nanotechnologii. Ich wyjątkowe właściwości fizyczne, chemiczne i biologiczne sprawiają, że znajdują zastosowanie w wielu dziedzinach nauki i techniki, od elektroniki i katalizy chemicznej po diagnostykę obrazową i onkologię [41, 42]. W odróżnieniu od złota w skali makroskopowej, które cechuje się chemiczną obojętnością i niską reaktywnością, nanostruktury tego metalu wykazują nowe właściwości wynikające z efektów kwantowych oraz z bardzo dużego stosunku powierzchni do objętości [43]. Właśnie te zjawiska stanowią podstawę ich unikalnych cech optycznych, katalitycznych oraz biologicznych.



Rysunek 1.2: Obraz TEM przedstawiający nanocząstki złota oraz nanopręty (nanorods). Różnorodność kształtów cząstek pozwala na analizę ich wpływu na radiosensytyzację w protonoterapii. Źródło: Wikimedia Commons, licencja CC BY-SA 4.0 [44].

Historia wykorzystania złota w postaci nanostrukturalnej sięga starożytności. Już w czasach rzymskich wykorzystywano nanocząsteczki metali szlachetnych w sztuce, czego przykładem jest słynny Puchar Likurga, którego zmieniająca się barwa wynikała z obecności nanocząsteczek złota i srebra w szklanej strukturze [46]. W



Rysunek 1.3: Obraz TEM nanocząstek złota o większych rozmiarach (~ 80 nm). Widoczna jest różnorodność wielkości oraz kształtu cząstek, co ma znaczenie w badaniach nad zależnością efektywności radiosensytyzacji od rozmiaru i powierzchni cząstki. Źródło: NISE Network, licencja CC BY-NC-SA 3.0 US [45].

ujęciu naukowym przełomowe znaczenie miały badania Michaela Faradaya z połowy XIX wieku, który po raz pierwszy systematycznie opisał zjawiska optyczne związane z koloidami złota i wskazał, że kolor roztworu zależy od wielkości cząstek [47]. Kolejny znaczący krok stanowiła metoda Brust z 1994 roku, która umożliwiła syntezę stabilnych nanocząstek złota w układach dwufazowych i stworzyła podstawę nowoczesnej chemii nanocząstek metali szlachetnych [48].

Zainteresowanie nanocząstkami złota nie jest wyłącznie wynikiem ciekawości naukowej, lecz wynika z ich potencjału aplikacyjnego. Jednym z najbardziej unikalnych zjawisk jest rezonans plazmonowy powierzchniowy (SPR), czyli kolektywna oscylacja elektronów przewodnictwa wywołana przez oddziaływanie z promieniowaniem elektromagnetycznym. To zjawisko odpowiada za intensywne barwy roztworów koloidów złota oraz za ich niezwykle właściwości optyczne, które można wykorzystać w biosensorach, terapii fototermicznej czy obrazowaniu optycznym [49, 50]. Ponadto, dzięki możliwości funkcjonalizacji powierzchni nanocząstki mogą być pokrywane różnymi ligandami, białkami, peptydami lub kwasami nukleinowymi, co czyni je nośnikami leków oraz narzędziami do precyzyjnego dostarczania związków terapeutycznych [51, 52].

Istotnym aspektem badań nad nanocząstkami złota jest ich biogodność i bezpieczeństwo stosowania. W wielu badaniach wykazano, że GNP są dobrze tolerowane przez komórki, a ich toksyczność zależy głównie od wielkości, kształtu, powłoki powierzchniowej oraz stężenia [53, 54]. Jednocześnie nanocząstki złota charakteryzują się wysokim współczynnikiem pochłaniania promieniowania i dużą liczbą atomową, co czyni je obiecującymi kandydatami na radiosensybilizatory w terapii nowotworowej [55, 56, 57]. W badaniach przedklinicznych wykazano, że obecność nanocząstek złota może zwiększać skuteczność radioterapii poprzez lokalne wzmacnianie dawki promieniowania w obrębie guza [58]. Ta właściwość otwiera drogę do łączenia klasycznych metod terapii nowotworów z nanomedycyną, co wpisuje się w paradygmat medycyny spersonalizowanej.

Pomimo olbrzymiego potencjału nanocząstek złota w zastosowaniach biomedycznych, istnieje również szereg wyzwań badawczych i klinicznych. Wciąż trwają intensywne dyskusje dotyczące ich farmakokinetyki, zdolności do akumulacji w tkankach oraz mechanizmów eliminacji z organizmu [59]. Ważnym kierunkiem badań jest także ocena długoterminowej biokompatybilności oraz opracowanie metod syntezy zapewniających pełną kontrolę nad wielkością i kształtem cząstek. Dalszy rozwój tej dziedziny wymaga ścisłej współpracy między chemikami, fizykami, biologami i klinicystami, aby możliwe było przełożenie wyników badań podstawowych na praktyczne zastosowania medyczne.

Podsumowując, nanocząstki złota stanowią przykład, jak interdyscyplinarna wiedza i postęp technologiczny mogą prowadzić do powstania nowych narzędzi diagnostycznych i terapeutycznych. Ich historia, od antycznych artefaktów po nowoczesne terapie przeciwnowotworowe, pokazuje, jak wyjątkowe właściwości materiałów w nanoskali mogą zmieniać sposób, w jaki postrzegamy medycynę i inżynierię materiałową.

1.3.2 Właściwości fizykochemiczne nanocząstek złota

Nanocząstki złota (GNPs) wykazują szereg unikalnych właściwości fizykochemicznych, które odróżniają je od materiałów w skali makroskopowej. Właściwości te wy-

nikają przede wszystkim z efektów kwantowych oraz z dużego stosunku powierzchni do objętości, które dominują w nanoskali [60, 61]. Zrozumienie tych zjawisk jest kluczowe dla projektowania i zastosowań nanocząstek złota w medycynie, biologii oraz technologii materiałowej.

Jedną z najbardziej charakterystycznych cech GNP jest zjawisko powierzchniowego rezonansu plazmonowego (ang. *surface plasmon resonance*, SPR). Polega ono na kolektywnej oscylacji elektronów przewodnictwa na powierzchni nanocząstki, indukowanej przez promieniowanie elektromagnetyczne o określonej długości fali. Efekt ten prowadzi do silnej absorpcji i rozpraszania światła w zakresie widzialnym, co skutkuje intensywnymi barwami roztworów koloidów złota [62, 63]. Położenie maksimum SPR zależy od rozmiaru, kształtu, a także od otoczenia dielektrycznego nanocząstek [64]. Przykładowo, dla sferycznych nanocząstek o średnicy kilkudziesięciu nanometrów maksimum absorpcji plazmonowej występuje w zakresie 520–530 nm, natomiast wydłużone nanopręty wykazują dwa piki odpowiadające oscylacjom poprzecznym i podłużnym [49]. Ta tunowalność właściwości optycznych czyni nanocząstki złota niezwykle użytecznymi w biosensorach, terapii fototermicznej oraz obrazowaniu optycznym.

Drugim istotnym aspektem fizykochemii GNP jest ich chemiczna stabilność oraz możliwość łatwej funkcjonalizacji powierzchni. Złoto, jako metal szlachetny, charakteryzuje się wysoką odpornością na utlenianie i korozję, co zapewnia trwałość nanocząstek nawet w złożonych środowiskach biologicznych [43]. Jednocześnie powierzchnia GNP może być modyfikowana poprzez tworzenie silnych wiązań z ligandami zawierającymi grupy tiolowe, fosfinowe czy aminowe. Umożliwia to pokrywanie nanocząstek warstwami ochronnymi lub funkcjonalnymi, takimi jak polimery, białka czy oligonukleotydy [51]. Dzięki temu możliwe jest precyzyjne dostosowanie ich właściwości fizykochemicznych do konkretnych zastosowań biomedycznych.

Właściwości optyczne i chemiczne GNP uzupełniają ich cechy fizyczne związane z gęstością elektronową i wysoką liczbą atomową ($Z = 79$). Parametry te powodują, że złoto charakteryzuje się silnym pochłanianiem promieniowania rentgenowskiego oraz protonowego, co przekłada się na możliwość zastosowania nanocząstek złota jako środków kontrastowych w obrazowaniu oraz radiosensybilizatorów w terapii nowotworowej [55, 56]. Wysoka gęstość elektronowa zwiększa prawdopodobieństwo oddziaływania z promieniowaniem jonizującym, co skutkuje emisją wtórnych elektronów i lokalnym wzrostem dawki w tkankach nowotworowych [57].

Nie mniej istotnym czynnikiem determinującym właściwości GNP jest ich rozmiar i kształt. Nanocząstki o średnicy mniejszej niż 2 nm wykazują cechy klastrów molekularnych, takie jak dyskretne poziomy energetyczne i właściwości luminescencyjne, podczas gdy większe cząstki (> 10 nm) zachowują się jak metaliczne nanostruktury [65]. Z kolei morfologia, obejmująca formy takie jak nanopręty, nanokostki, nanosfery czy nanoskale, umożliwia kontrolę nad rozkładem pól elektromagnetycznych wokół cząstek, co ma kluczowe znaczenie w zastosowaniach optoelektronicznych i terapeutycznych [66].

Nanocząstki złota odznaczają się również unikalnymi właściwościami katalitycznymi. Chociaż makroskopowe złoto jest chemicznie obojętne, w skali nanometrycznej staje się aktywnym katalizatorem wielu reakcji, m.in. utleniania tlenku węgla czy redukcji nitroaromatów [67, 68]. Właściwości te wynikają z obecności wysokoenergetycznych centrów aktywnych na powierzchni oraz z oddziaływań elektronowych charakterystycznych dla nanoskali. Ta aktywność katalityczna jest intensywnie ba-

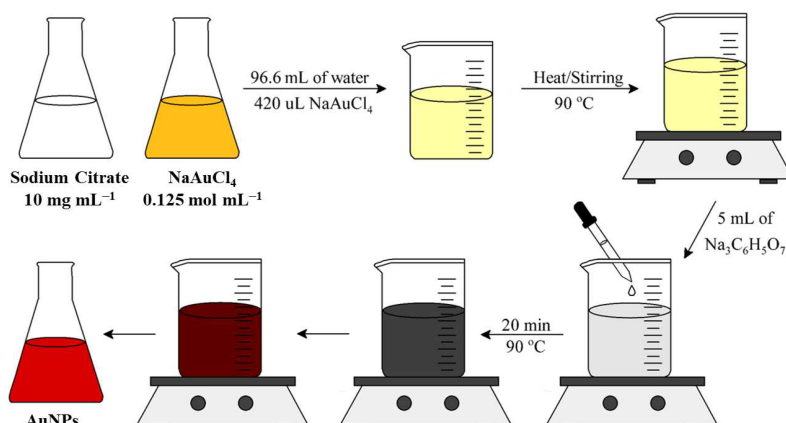
dana nie tylko pod kątem reakcji chemicznych, ale również w kontekście procesów biologicznych, takich jak wytwarzanie reaktywnych form tlenu w środowisku komórkowym.

Podsumowując, nanocząstki złota wyróżniają się niezwykle bogatym zestawem właściwości fizykochemicznych, obejmującym unikalne zjawiska optyczne, wysoką stabilność chemiczną, możliwość funkcjonalizacji powierzchni, zdolności katalityczne oraz silne oddziaływanie z promieniowaniem jonizującym. Zrozumienie i kontrola tych cech są kluczowe dla pełnego wykorzystania potencjału nanocząstek złota w nauce i medycynie.

1.3.3 Metody syntezy i modyfikacji powierzchni nanocząstek złota

Synteza nanocząstek złota (GNPs) stanowi kluczowy etap ich zastosowań zarówno w naukach przyrodniczych, jak i w inżynierii materiałowej. Wybór metody syntezy determinuje podstawowe parametry fizykochemiczne cząstek, takie jak wielkość, kształt, jednorodność czy stabilność koloidalna. Z kolei modyfikacja powierzchni nanocząstek jest niezbędna w celu nadania im określonej funkcjonalności chemicznej i biologicznej, co umożliwia ich wykorzystanie w diagnostyce, terapii oraz biosensarach [43, 52].

Jedną z najstarszych i najczęściej stosowanych metod syntezy nanocząstek złota jest metoda Turkevicha (rys. 1.4) oparta na redukcji chlorku złota (HAuCl_4) przy użyciu cytrynianu sodu w roztworze wodnym [69]. Proces ten pozwala na uzyskanie nanocząstek o średnicach rzędu 10–20 nm, przy czym wielkość cząstek można regulować poprzez stosunek molowy reduktora do prekursora. Zmodyfikowaną wersję tej metody zaproponował Frens, który umożliwił uzyskiwanie nanocząstek o kontrolowanej wielkości w zakresie 10–100 nm poprzez zmianę stężenia cytrynianu [70]. Choć metoda ta cechuje się prostotą i powtarzalnością, jej ograniczeniem jest wytwarzanie głównie sferycznych nanocząstek.



Rysunek 1.4: Schemat syntezy nanocząstek złota metodą Turkevicha: redukcja chlo-roaurianu cytrynianem sodu, formowanie nanocząstek i obserwacja zmiany barwy, charakterystyka. Źródło: Oliveira A.E.F., Pereira A.C., Resende M.A.C., Ferreira L.F., „Gold Nanoparticles: A Didactic Step-by-Step of the Synthesis Using the Turkevich Method, Mechanisms, and Characterizations”, MDPI, licencja CC BY 4.0 [71].

Kolejną istotną metodą jest metoda Brust–Schiffrina, opracowana w 1994 roku, która pozwoliła na syntezę nanocząstek złota w układach dwufazowych z użyciem tioli jako stabilizatorów [48]. Jej największą zaletą jest możliwość otrzymywania stabilnych, monodispersyjnych cząstek pokrytych warstwą organiczną, co czyni je łatwo rozpuszczalnymi w rozpuszczalnikach organicznych i otwiera drogę do szerokiej funkcjonalizacji powierzchni. Warianty tej metody umożliwiły także uzyskiwanie nanocząstek o średnicach poniżej 5 nm, które wykazują właściwości charakterystyczne dla klastrów molekularnych [72].

Znaczący postęp w syntezie nanocząstek złota umożliwiły również techniki litograficzne i fizyczne, takie jak litografia elektronowa, trawienie jonowe czy naparowywanie próżniowe. Metody te pozwalają na precyzyjne kształtowanie nanostruktur o zdefiniowanej geometrii, takich jak nanoprety, nanokostki czy nanogwiazdki, a także na ich integrację z podłożami stałymi [73]. Choć są one bardziej złożone i kosztowne niż metody chemiczne, oferują unikalne możliwości w zakresie tworzenia uporządkowanych układów nanocząstek o ściśle kontrolowanej morfologii.

Oprócz metod syntezy równie istotna jest modyfikacja powierzchni nanocząstek złota, która decyduje o ich stabilności w roztworach biologicznych i kompatybilności z układami biologicznymi. Najczęściej stosowaną strategią jest funkcjonalizacja tiolami, które tworzą trwałe wiązania Au–S z powierzchnią nanocząstek [74]. Dzięki temu możliwe jest pokrywanie cząstek różnorodnymi ligandami, takimi jak kwasy nukleinowe, peptydy, białka czy polimery. Takie modyfikacje pozwalają na zwiększenie biodostępności, zmniejszenie toksyczności oraz wprowadzenie zdolności do selektywnego wiązania się z określonymi strukturami biologicznymi [51].

W ostatnich latach dużą popularność zyskała również funkcjonalizacja nanocząstek złota przy użyciu powłok polimerowych oraz lipidowych, które mogą pełnić rolę biokompatybilnych nośników leków lub czynników kontrastowych [75]. Inną rozwijaną metodą jest modyfikacja przy użyciu powłok krzemionkowych (SiO_2), które zwiększają stabilność koloidów i umożliwiają dalsze etapy funkcjonalizacji [76]. Coraz częściej stosuje się także techniki tzw. bio-koniugacji, polegające na łączeniu nanocząstek z przeciwciałami lub aptamerami, co pozwala na ich precyzyjne kierowanie do określonych komórek lub tkanek [77].

Podsumowując, metody syntezy i modyfikacji powierzchni nanocząstek złota stanowią fundament ich praktycznych zastosowań. Wybór odpowiedniej strategii pozwala na uzyskanie nanocząstek o pożądanej morfologii, rozmiarze i funkcjonalności, co ma kluczowe znaczenie dla ich wykorzystania w nanomedycynie, diagnostyce obrazowej, terapii fototermicznej oraz w roli radiosensybilizatorów.

1.3.4 Zastosowania biomedyczne nanocząstek złota

Nanocząstki złota (GNPs) dzięki unikalnym właściwościom optycznym, chemicznym i biologicznym znalazły szerokie zastosowanie w biomedycynie. Ich zdolność do silnej absorpcji i rozpraszania światła w zakresie widzialnym i bliskiej podczerwieni, wynikająca z rezonansu plazmonów powierzchniowych, umożliwia wykorzystanie ich zarówno w diagnostyce obrazowej, jak i w terapiach ukierunkowanych. Dodatkowo, dzięki łatwej funkcjonalizacji powierzchni, nanocząstki złota mogą być modyfikowane biomolekułami, co czyni je wszechstronnym narzędziem w medycynie spersonalizowanej [49, 78].

Jednym z najbardziej rozwiniętych kierunków jest zastosowanie nanocząstek

złota w diagnostyce obrazowej. GNPs mogą pełnić rolę kontrastów w mikroskopii ciemnego pola, optycznej tomografii koherencyjnej (OCT) oraz w mikroskopii sił plazmonowych [79]. W porównaniu do tradycyjnych barwników fluorescencyjnych, nanocząstki złota wykazują większą stabilność fotochemiczną i mniejsze ryzyko fotowysparzenia, co pozwala na prowadzenie długotrwałych obserwacji procesów biologicznych w czasie rzeczywistym [80]. Ponadto ich właściwości optyczne mogą być dostrajane poprzez zmianę kształtu i rozmiaru – na przykład nanopręty czy nanogwiazdki złota absorbują promieniowanie w zakresie podczerwonym, co jest szczególnie przydatne w obrazowaniu tkanek głębokich [73].

Kolejnym istotnym obszarem jest terapia fototermiczna, polegająca na konwersji energii świetlnej w ciepło przez nanocząstki złota. W wyniku naświetlania promieniowaniem o długości fali odpowiadającej rezonansowi plazmonowemu, GNPs lokalnie podgrzewają otoczenie, prowadząc do uszkodzenia komórek nowotworowych [81]. Terapia ta cechuje się wysoką selektywnością, szczególnie gdy nanocząstki są uprzednio skoniugowane z przeciwciałami lub ligandami specyficznymi dla markerów nowotworowych [82]. Badania kliniczne wykazały, że terapia fototermiczna z udziałem GNPs może znacząco zwiększać skuteczność leczenia guzów litych przy minimalnym uszkodzeniu zdrowych tkanek [42].

Nanocząstki złota znalazły także zastosowanie w systemach dostarczania leków. Dzięki możliwości modyfikacji powierzchni polimerami, peptydami czy kwasami nukleinowymi, GNPs mogą pełnić rolę nośników leków przeciwnowotworowych, antybiotyków lub cząsteczek siRNA [51]. Funkcjonalizacja umożliwia kontrolowane uwalnianie substancji czynnych w odpowiedzi na zmiany środowiskowe, takie jak pH czy obecność enzymów, co pozwala na bardziej precyzyjne leczenie chorób i zmniejszenie efektów ubocznych [83]. Nanocząstki złota dzięki swoim rozmiarom są także zdolne do przenikania przez błony komórkowe oraz barierę krew–mózg, co otwiera nowe możliwości w terapii chorób neurodegeneracyjnych [84].

Warto również podkreślić znaczenie nanocząstek złota jako radiosensybilizatorów. Liczne badania wskazują, że obecność GNPs w tkankach nowotworowych może zwiększać skuteczność radioterapii poprzez wzmacnianie lokalnych efektów jonizujących [85]. Mechanizm ten opiera się na dużej liczbie elektronów w atomie złota oraz ich zdolności do wzmacniania generacji wolnych rodników pod wpływem promieniowania jonizującego. W efekcie zwiększa się poziom uszkodzeń DNA w komórkach nowotworowych, co prowadzi do podniesienia efektywności terapeutycznej bez konieczności zwiększania dawki promieniowania [86].

Nanocząstki złota są także intensywnie badane w immunoterapii. Dzięki możliwości koniugacji z antygenami lub przeciwciałami, GNPs mogą być wykorzystywane jako adjuwanty w szczepionkach, wzmacniając odpowiedź immunologiczną organizmu [87]. Badania przedkliniczne wskazują, że nanocząstki złota mogą wspomagać prezentację antygenów oraz aktywować komórki dendrytyczne, co zwiększa skuteczność szczepionek przeciwnowotworowych i przeciwwirusowych.

Podsumowując, zastosowania biomedyczne nanocząstek złota obejmują szeroki wachlarz technologii diagnostycznych i terapeutycznych. Dzięki unikalnym właściwościom plazmonicznym, łatwości funkcjonalizacji powierzchni i wysokiej biokompatybilności, GNPs stanowią jedno z najbardziej obiecujących narzędzi współczesnej nanomedycyny. Dalsze badania kliniczne oraz rozwój technologii syntezy i modyfikacji mogą przyczynić się do wprowadzenia nanocząstek złota do praktyki medycznej na szeroką skalę.

1.3.5 Toksyczność i bezpieczeństwo stosowania nanocząstek złota

Pomimo szerokich możliwości biomedycznych, nanocząstki złota (GNPs) wzbudzają istotne obawy dotyczące ich toksyczności i bezpieczeństwa klinicznego. Ocena biokompatybilności oraz potencjalnych efektów ubocznych jest kluczowa dla translacji tych nanostruktur z laboratorium do praktyki medycznej. W przeciwieństwie do konwencjonalnych leków, których metabolizm i eliminacja są dobrze poznane, nanocząstki charakteryzują się złożonym profilem biodystybcji, zależnym od wielu czynników fizykochemicznych. Toksyczność nanocząstek złota okazuje się być silnie związana z ich rozmiarem, kształtem, modyfikacją powierzchni, stężeniem oraz drogą podania [59, 88].

Jednym z najważniejszych czynników warunkujących bezpieczeństwo jest wielkość cząstek. Badania wykazały, że nanocząstki o średnicy poniżej 5 nm łatwo penetrują błony komórkowe i mogą akumulować się w jądrze komórkowym, potencjalnie prowadząc do uszkodzeń DNA, genotoksyczności i indukcji apoptozy [89]. Z kolei większe nanocząstki, w zakresie 20–50 nm, wykazują mniejszą toksyczność i wyższą biokompatybilność, co sugeruje istnienie optymalnego okna rozmiarowego dla zastosowań klinicznych [90]. Nie bez znaczenia pozostaje również kształt nanocząstek – przykładowo nanoprety charakteryzują się inną dynamiką internalizacji niż nanokule, co może skutkować zwiększoną cytotoxycznością i odmiennym profilem interakcji z organelami komórkowymi [91].

Powierzchniowe właściwości nanocząstek złota stanowią kolejny krytyczny aspekt ich bezpieczeństwa. Nanocząstki stabilizowane cytrynianem mają tendencję do aglomeracji, co może zwiększać ryzyko powstawania mikrozakrzepów i nasilać reakcje zapalne [92]. Zastosowanie powłok polimerowych, takich jak polietylenoglikol (PEG), znacząco poprawia stabilność koloidalną, redukuje wychwyt przez makrofagi oraz wydłuża czas krążenia we krwi, co czyni je bardziej przydatnymi w zastosowaniach terapeutycznych [93]. Niemniej jednak nawet PEGyłowane nanocząstki nie są całkowicie wolne od ryzyka, ponieważ przy długotrwałej ekspozycji mogą indukować odpowiedź immunologiczną [94].

Toksyczność GNPs jest także ściśle uzależniona od drogi podania. Podanie dożylné powoduje szybki wychwyt cząstek przez układ siateczkowo-śródbłonkowy, szczególnie w wątrobie i śledzionie, co prowadzi do ich akumulacji i potencjalnej hepatotoksyczności [95, 96]. Z kolei podanie doustne wiąże się z niską biodostępnością, podczas gdy podanie donosowe czy dokanałowe otwiera możliwość dostarczania nanocząstek do ośrodkowego układu nerwowego, co rodzi pytania o ich neurotoksyczność i wpływ na integralność bariery krew-mózg [97]. Różnorodność efektów w zależności od drogi podania sprawia, że ocena bezpieczeństwa musi być każdorazowo dopasowana do konkretnego zastosowania klinicznego.

Na poziomie molekularnym wykazano, że nanocząstki złota mogą indukować powstawanie reaktywnych form tlenu (ROS), prowadząc do stresu oksydacyjnego, uszkodzeń DNA i białek, a także zaburzeń funkcjonowania mitochondriów [98]. Takie zaburzenia mogą skutkować obniżeniem potencjału błony mitochondrialnej i aktywacją ścieżek apoptozy, szczególnie w komórkach nowotworowych. Z jednej strony efekt ten bywa korzystny w terapii onkologicznej, jednak w zdrowych tkankach może prowadzić do niepożądanych efektów ubocznych [99]. Ponadto coraz więcej danych wskazuje, że interakcje nanocząstek z białkami osocza prowadzą do powstawania

tw. korony białkowej, która zmienia ich właściwości biologiczne i może wywoływać nieprzewidywalne reakcje immunologiczne.

W kontekście bezpieczeństwa długoterminowego należy podkreślić, że złoto charakteryzuje się wyjątkową stabilnością chemiczną i nie ulega biodegradacji w warunkach biologicznych. Oznacza to, że w przeciwieństwie do nanocząstek srebra czy tlenku żelaza, GNPs mogą pozostawać w tkankach przez długi czas, co rodzi obawy dotyczące toksyczności chronicznej [59, 92]. Brakuje obecnie długookresowych badań klinicznych, które jednoznacznie potwierdziłyby bezpieczeństwo powtarzanych ekspozycji i terapii z wykorzystaniem nanocząstek złota. W literaturze coraz częściej podnosi się konieczność opracowania metod monitorowania i ewentualnej eliminacji GNPs z organizmu, aby zminimalizować ryzyko ich akumulacji.

Podsumowując, toksyczność nanocząstek złota jest zjawiskiem złożonym i wielowymiarowym. Zależy od rozmiaru, kształtu, powłoki powierzchniowej, dawki, drogi podania oraz interakcji z białkami i komórkami organizmu. Choć liczne badania wskazują na ich względnie wysoką biokompatybilność, nie można ich uznać za całkowicie bezpieczne. Konieczne są dalsze systematyczne badania przedkliniczne i kliniczne, obejmujące zarówno krótkoterminowe, jak i długoterminowe skutki stosowania GNPs. Dopiero kompleksowe zrozumienie mechanizmów toksyczności pozwoli na ich pełne i bezpieczne wykorzystanie w nowoczesnej medycynie.

1.3.6 Teoretyczne podstawy zastosowania nanocząstek złota w radioterapii

Nanocząstki złota (GNPs, *gold nanoparticles*) od ponad dwóch dekad stanowią przedmiot intensywnych badań w onkologii, szczególnie w kontekście zwiększania skuteczności radioterapii. Ich zastosowanie jako radiosensybilizatorów opiera się na synergii zjawisk fizycznych i biologicznych, które mogą prowadzić do zwiększenia depozycji energii w guzie nowotworowym przy jednoczesnym ograniczeniu dawki pochłoniętej przez zdrowe tkanki. Z punktu widzenia radioterapii wysoką uwagę zwraca się przede wszystkim na wyjątkowe właściwości fizykochemiczne złota, a także na możliwość kontrolowanego dostarczania nanocząstek do komórek nowotworowych.

Podstawowy mechanizm radiosensybilizacji GNPs wiąże się z dużą liczbą atomową złota ($Z = 79$), która zwiększa prawdopodobieństwo zajścia zjawisk fotoelektrycznych oraz emisji wtórnych elektronów w porównaniu do tkanek biologicznych, złożonych głównie z lekkich pierwiastków takich jak wodór, tlen i węgiel [?, 100]. W efekcie nanocząstki złota działają jak lokalne „wzmacniacze dawki”, co skutkuje większą gęstością jonizacji w ich bezpośrednim otoczeniu. Badania symulacyjne z wykorzystaniem metody Monte Carlo wykazały, że w obecności GNPs znacząco rośnie lokalna depozycja energii, a szczególnie istotna jest emisja elektronów Augera, które mają krótki zasięg i powodują wysoce zlokalizowane uszkodzenia DNA [?, ?].

Oprócz efektów fizycznych, istotne znaczenie mają mechanizmy biologiczne. Wykazano, że obecność GNPs w komórkach nowotworowych sprzyja nasilonej produkcji reaktywnych form tlenu (ROS), co dodatkowo zwiększa poziom stresu oksydacyjnego i prowadzi do uszkodzeń błon komórkowych, białek oraz materiału genetycznego [101, 102]. Dodatkowo nanocząstki złota mogą modyfikować odpowiedź komórek na promieniowanie, wpływając na cykl komórkowy i zwiększając prawdopodobieństwo indukcji apoptozy [103]. Te procesy biologiczne uzupełniają efekty fizyczne i sprawiają, że GNPs są postrzegane jako wielowymiarowe radiosensybilizatory.

W literaturze szeroko opisano zależność pomiędzy właściwościami nanocząstek a ich skutecznością w radioterapii. Rozmiar GNPs determinuje zarówno ich zdolność do absorpcji promieniowania, jak i sposób interakcji z układem biologicznym. Częstki o średnicy 10–100 nm najlepiej wykorzystują efekt przesiąkania i retencji (EPR, *enhanced permeability and retention*), umożliwiając ich gromadzenie się w obrębie guza nowotworowego [?]. Z kolei kształt nanocząstek (sferyczne, pręcikowe, gwiaździste) wpływa na właściwości powierzchniowe i stopień internalizacji przez komórki [?]. Istotnym parametrem jest również powłoka chemiczna GNPs, która decyduje o ich stabilności w środowisku biologicznym, biokompatybilności oraz możliwościach funkcjonalizacji, np. poprzez przyłączanie ligandów ukierunkowanych na receptory obecne w komórkach nowotworowych [104].

Teoretyczne modele radioterapii z użyciem nanocząstek złota obejmują przede wszystkim symulacje komputerowe z wykorzystaniem kodów Monte Carlo, takich jak GEANT4 czy MCNPX. Symulacje te pozwalają przewidzieć rozkład dawek w skali nano- i mikrometrycznej oraz oszacować współczynnik zwiększenia dawki (DEF, *dose enhancement factor*) [105]. Wyniki badań wskazują, że DEF może osiągać wartości powyżej 2 w zależności od energii promieniowania, koncentracji GNPs oraz ich rozmieszczenia w tkance [106]. Co więcej, w symulacjach uwzględniających warunki odpowiadające protonoterapii wykazano, że nanocząstki mogą znacząco zwiększać dawkę w obrębie piku Bragga, co otwiera nowe perspektywy dla terapii protonowej wspomaganej GNPs [107].

Zastosowanie GNPs w radioterapii ma również potencjalne znaczenie kliniczne. W teorii możliwe jest zwiększenie skuteczności leczenia guzów opornych na standardową radioterapię, przy jednoczesnym ograniczeniu toksyczności dla tkanek zdrowych. Nanocząstki złota mogą także pełnić podwójną rolę – jako radiosensybilizatory i kontrastowe środki obrazowe w tomografii komputerowej, umożliwiające precyzyjne planowanie leczenia [108]. Wciąż jednak pozostają pewne ograniczenia, wynikające z uproszczeń stosowanych w modelach teoretycznych. Symulacje zwykle zakładają jednorodne rozmieszczenie nanocząstek w guzie, co rzadko odpowiada warunkom *in vivo*, a także nie w pełni uwzględniają złożone procesy biologiczne zachodzące w tkankach [?].

Podsumowując, teoretyczne podstawy zastosowania nanocząstek złota w radioterapii wskazują na ich ogromny potencjał w zwiększaniu skuteczności leczenia nowotworów. Zarówno efekty fizyczne, jak i biologiczne sugerują, że GNPs mogą działać jako silne radiosensybilizatory, szczególnie w kontekście radioterapii precyzyjnej, takiej jak protonoterapia. Jednakże dalsze prace są konieczne, aby lepiej zrozumieć złożone interakcje pomiędzy nanocząstkami, promieniowaniem i tkankami biologicznymi oraz aby zweryfikować przewidywania teoretyczne w badaniach eksperymentalnych i klinicznych.

1.4 Oddziaływanie promieniowania z materią ze szczególnym uwzględnieniem protonów

Promieniowanie jonizujące odgrywa kluczową rolę w diagnostyce i terapii nowotworów. Jego efektywność kliniczna wynika z fundamentalnych procesów oddziaływania cząstek naładowanych i fotonów z materią biologiczną. Protony, ze względu na swoje unikalne właściwości fizyczne i biologiczne, są szczególnie interesujące w kontekście

radioterapii. Niniejsza sekcja przedstawia szczegółowe mechanizmy oddziaływania promieniowania z materią, ze szczególnym uwzględnieniem protonów, oraz ich implikacje biologiczne i kliniczne.

1.4.1 Podstawowe mechanizmy oddziaływania promieniowania jonizującego

Promieniowanie jonizujące oddziałuje z materią poprzez szereg procesów, w których energia cząstek lub fotonów przekazywana jest atomom i cząsteczkom ośrodka. Proces ten prowadzi do jonizacji, wzbudzenia elektronów oraz wtórnych efektów radiochemicznych, które w ostatecznym rozrachunku odpowiadają za obserwowane skutki biologiczne, takie jak uszkodzenia DNA, zmiany w białkach czy indukcję stresu oksydacyjnego [109, 110]. Mechanizmy oddziaływania można podzielić na dwie zasadnicze grupy:

- **Oddziaływania cząstek naładowanych (sprężyste i niesprężyste)** – obejmują one hamowanie Coulombowskie, jonizację i wzbudzenie atomów. W przypadku cięższych cząstek, takich jak protony czy jony węgla, efektywność przenoszenia energii na jednostkę długości toru (LET) jest znacznie wyższa niż w przypadku elektronów czy fotonów.
- **Oddziaływania elektromagnetyczne fotonów** – procesy związane z przenoszeniem energii kwantu promieniowania elektromagnetycznego na elektron lub jądro atomowe. Do podstawowych mechanizmów należą efekt fotoelektryczny, rozpraszanie Comptona oraz kreacja par elektron-pozyton.

W wyniku tych oddziaływań obserwuje się charakterystyczny rozkład depozycji energii. Dla protonów oraz ciężkich jonów występuje zjawisko *piku Bragga*, w którym energia zdeponowana gwałtownie wzrasta w końcowym odcinku toru cząstki. To zjawisko ma fundamentalne znaczenie dla radioterapii, gdyż pozwala na skoncentrowanie dawki w obrębie guza przy minimalnym uszkodzeniu tkanek zdrowych.

Foton, jako kwant promieniowania elektromagnetycznego, oddziałuje z materią w sposób pośredni – musi przekazać swoją energię cząstkom naładowanym, aby wywołać efekt biologiczny. Wyróżnia się trzy podstawowe procesy:

- **Efekt fotoelektryczny** – foton zostaje całkowicie pochłonięty, a energia przekazana elektronowi powłokowemu, który opuszcza atom. Proces dominuje przy niskich energiach (poniżej 100 keV) i w materiałach o dużej liczbie atomowej (Z).
- **Rozpraszanie Comptona** – częściowe przekazanie energii fotonu elektronowi, któremu towarzyszy zmiana kierunku i spadek energii fotonu. Proces ten dominuje w zakresie energii stosowanych w radioterapii megawoltowej.
- **Kreacja par elektron-pozyton** – w polu jądra atomowego foton o energii powyżej $2m_e c^2 = 1.022$ MeV może ulec konwersji w parę cząstek: elektron i pozyton. Proces ten staje się istotny przy wysokich energiach powyżej kilku MeV.

Znaczenie biologiczne oddziaływań

Efekty oddziaływań na poziomie atomowym i molekularnym mają konsekwencje w skali biologicznej. Wyróżnia się dwa mechanizmy uszkodzeń:

1. **Bezpośrednie** – energia promieniowania jest przekazywana bezpośrednio do cząsteczki DNA, prowadząc do złamań nici i zmian strukturalnych.
2. **Pośrednie** – dominujące w przypadku fotonów i elektronów, a także istotne przy protonach. Polegają na radiolizie wody i powstawaniu reaktywnych form tlenu (ROS), które uszkadzają DNA i inne struktury komórkowe [110, 109].

Delta-elektrony, powstające w wyniku jonizacji, mogą przemieszczać się na znaczne odległości (rzędu mikrometrów), powodując dodatkowe uszkodzenia w sąsiednich obszarach. Z kolei wysoka gęstość jonizacji w końcowym odcinku toru protonów prowadzi do powstawania tzw. uszkodzeń złożonych, które są trudne do naprawy przez mechanizmy komórkowe i często skutkują śmiercią komórki.

Podstawowe mechanizmy oddziaływania promieniowania z materią stanowią fundament zarówno dla zrozumienia radiobiologii, jak i dla zastosowań klinicznych w radioterapii. Zrozumienie tych procesów umożliwia optymalizację planowania leczenia, wybór odpowiedniego rodzaju promieniowania oraz prognozowanie efektów biologicznych. Szczególne znaczenie ma fakt, że protony, w przeciwieństwie do fotonów, wykazują wyraźną przewagę fizyczną związaną z obecnością piku Bragga, co czyni je jednym z najbardziej obiecujących narzędzi w leczeniu nowotworów.

1.4.2 Oddziaływania elektromagnetyczne protonów z materią

Protony, jako stosunkowo ciężkie cząstki naładowane dodatnio, tracą energię głównie poprzez oddziaływania z elektronami powłok atomowych. Straty energii w wyniku oddziaływań sprężystych z jądrami atomów są pomijalne w skali makroskopowej, choć mogą prowadzić do rozpraszania kąтового i zjawiska hadronowego.

Podstawowe procesy obejmują:

1. **Jonizacja atomów** – usunięcie elektronu i powstanie pary jon–elektron,
2. **Wzbudzenie atomów** – podniesienie elektronu na wyższy poziom energetyczny,
3. **Generacja wtórnych elektronów** – odpowiedzialnych za dalsze uszkodzenia biologiczne.

Specyficzną cechą protonów jest silne zwiększenie gęstości jonizacji w końcowym etapie toru cząstki, co prowadzi do powstania piku Bragga.

1.4.3 Straty energii i równanie Bethe–Blocha

Średnia strata energii na jednostkę drogi dla cząstki naładowanej opisywana jest równaniem Bethe–Blocha:

$$-\frac{dE}{dx} = \frac{4\pi e^4 z^2 N Z}{m_e v^2} \left[\ln \left(\frac{2m_e v^2}{I} \right) - \ln(1 - \beta^2) - \beta^2 \right], \quad (1.1)$$

gdzie:

- z – ładunek cząstki,
- N – gęstość atomowa ośrodka,
- Z – liczba atomowa,
- v – prędkość cząstki,
- I – średni potencjał jonizacji,
- $\beta = v/c$ – stosunek prędkości cząstki do prędkości światła.

Z równania wynika, że im mniejsza energia kinetyczna protonu, tym większa strata energii na jednostkę drogi. To wyjaśnia obecność pików Bragga, który stanowi podstawę zastosowania protonów w radioterapii.

1.4.4 Liniowy przekaz energii (LET) i względna skuteczność biologiczna (RBE)

Liniowy przekaz energii (LET, ang. Linear Energy Transfer) opisuje ilość energii zdeponowanej na jednostkę długości toru cząstki:

$$LET = \frac{dE}{dx}. \quad (1.2)$$

Wysoka wartość LET w końcowej fazie toru protonu odpowiada za lokalne uszkodzenia DNA w obszarze guza.

Względna skuteczność biologiczna (RBE, ang. Relative Biological Effectiveness) określa skuteczność biologiczną danego rodzaju promieniowania w porównaniu z promieniowaniem referencyjnym (np. promieniami X o niskiej energii):

$$RBE = \frac{D_{ref}}{D_{test}}, \quad (1.3)$$

gdzie D_{ref} jest dawką referencyjną wywołującą określony efekt biologiczny, a D_{test} dawką badanego promieniowania.

W przypadku protonów RBE wynosi średnio 1.1, co wskazuje na nieznacznie większą skuteczność biologiczną w porównaniu z promieniowaniem fotonowym.

1.4.5 Efekty mikroskopowe i radioliza wody

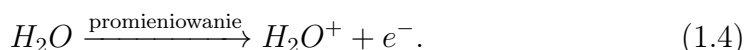
Interakcja promieniowania jonizującego z układami biologicznymi zachodzi na poziomie mikroskopowym poprzez złożone procesy fizyczne, chemiczne i biologiczne, które następują sekwencyjnie w czasie. W ujęciu radiobiologicznym wyróżnia się dwa główne mechanizmy odpowiedzialne za indukcję uszkodzeń w komórkach:

1. **Uszkodzenia bezpośrednie** – powstające w wyniku bezpośredniej depozycji energii w strukturach molekularnych, w szczególności w DNA. Protony, jako cząstki o wyższym liniowym przekazie energii (LET) niż promieniowanie fotonowe, charakteryzują się większą gęstością jonizacji wzdłuż toru, co zwiększa prawdopodobieństwo indukcji tego rodzaju uszkodzeń [109].

2. **Uszkodzenia pośrednie** – powstające w wyniku radiolizy wody, która stanowi około 70% masy komórki. Produkty radiolizy generują reaktywne formy tlenu (ROS), takie jak rodniki hydroksylowe ($\cdot\text{OH}$), anionorodniki ponadtlenkowe (O_2^-) czy nadtlenek wodoru (H_2O_2). To one odpowiadają za większość obserwowanych uszkodzeń molekularnych, w tym DNA [111, 112].

Radioliza wody przebiega wieloetapowo i można ją podzielić na trzy podstawowe fazy:

- **Faza fizyczna** ($\sim 10^{-15}$ s) – w wyniku oddziaływania promieniowania z wodą dochodzi do jonizacji i wzbudzenia cząsteczek:



- **Faza fizykochemiczna** (10^{-15} – 10^{-12} s) – jon wodny H_2O^+ ulega dysocjacji, a elektrony mogą zostać uwodnione:



- **Faza chemiczna** (10^{-12} – 10^{-6} s) – powstają wtórne produkty chemiczne, takie jak H_2O_2 , które mogą dyfundować i oddziaływać z biomolekułami:



Końcowym efektem radiolizy wody jest powstanie mieszaniny reaktywnych produktów, z których rodniki hydroksylowe mają największy potencjał do uszkodzania DNA. Szacuje się, że około 70% całkowitych uszkodzeń DNA w komórkach napromienianych protonami wynika właśnie z tego mechanizmu pośredniego [113].

Efektywność radiolizy zależy w dużej mierze od wartości LET. Dla protonów, szczególnie w obszarze piku Bragga, wzrasta gęstość jonizacji i powstają tzw. *track structures*, czyli ścieżki jonizacji i wzbudzeń ułożone wzdłuż toru cząstki. Zwiększona gęstość uszkodzeń prowadzi do powstawania uszkodzeń złożonych (clustered damage), których naprawa jest znacznie trudniejsza dla systemów komórkowych [114].

Ponadto, wyższy LET oznacza większą lokalną produkcję $\cdot\text{OH}$, co przekłada się na wzrost względnej skuteczności biologicznej (RBE) protonów w porównaniu z promieniowaniem fotonowym.

DNA jest uważane za główny cel molekularny radioterapii, ponieważ nawet niewielkie uszkodzenia w jego strukturze mogą skutkować poważnymi konsekwencjami biologicznymi. Interakcja promieniowania jonizującego z DNA zachodzi zarówno w wyniku bezpośredniej depozycji energii w nici DNA, jak i w wyniku działania reaktywnych produktów radiolizy wody.

Uszkodzenia DNA można podzielić na kilka podstawowych kategorii [115]:

- **Złamania pojedynczej nici (SSB)** – powstają w wyniku przzerwania wiązania fosfodiesterowego jednej nici DNA. Mogą być stosunkowo łatwo naprawiane przez mechanizmy komórkowe.

- **Złamania podwójnej nici (DSB)** – obejmują równoczesne przerwanie obu nici DNA w bliskiej odległości. Stanowią najpoważniejszy rodzaj uszkodzenia, którego naprawa jest trudna i często prowadzi do mutacji lub śmierci komórki.
- **Uszkodzenia zasad azotowych** – obejmują deaminację, oksydację lub alkiację zasad, co może prowadzić do błędów replikacyjnych.
- **Uszkodzenia złożone (clustered DNA damage)** – zestawy uszkodzeń w niewielkim fragmencie DNA, typowe dla promieniowania o wysokim LET, takiego jak protony w obszarze piku Bragga [116].

Konsekwencje uszkodzeń DNA zależą od:

- **Typu i lokalizacji uszkodzenia** – DSB są najbardziej letalne, szczególnie jeśli występują w genach krytycznych dla kontroli cyklu komórkowego.
- **Możliwości naprawy DNA** – komórki dysponują mechanizmami naprawy, takimi jak rekombinacja homologiczna (HR) czy niehomologiczne łączenie końców (NHEJ). Jednak mechanizmy te mogą być zawodne lub prowadzić do mutacji.
- **Czasu i gęstości uszkodzeń** – nagromadzenie wielu uszkodzeń w krótkim czasie lub w małej objętości DNA zwiększa ryzyko błędnej naprawy.

Badania eksperymentalne i symulacyjne wykazały, że protony, mimo niższego LET w porównaniu z cząstkami α , mogą indukować znaczny odsetek DSB, zwłaszcza w rejonie piku Bragga. To właśnie zjawisko decyduje o wysokiej skuteczności klinicznej terapii protonowej [117, 118].

Złamania podwójnych nici DNA, jeśli nie zostaną prawidłowo naprawione, mogą prowadzić do:

- apoptozy (programowanej śmierci komórki),
- mitotycznej katastrofy – śmierci w wyniku błędów podczas podziału komórkowego,
- senescencji komórkowej – trwałego zatrzymania cyklu komórkowego.

W kontekście radioterapii protonowej istotne są również efekty późne, takie jak możliwość indukcji wtórnych nowotworów w zdrowych tkankach. Ryzyko to pozostaje przedmiotem intensywnych badań, a modelowanie *in silico* interakcji promieniowania z DNA stanowi jedno z narzędzi pozwalających oszacować te zagrożenia [119].

Analiza molekularnych mechanizmów uszkodzeń DNA ma bezpośrednie przełożenie na praktykę kliniczną:

- pozwala na optymalizację dawek i schematów frakcjonowania,
- umożliwia lepsze zrozumienie różnic w odpowiedzi nowotworów i tkanek zdrowych,
- stanowi podstawę do badań nad radioczulaczami, w tym nanocząstkami złota, które mogą zwiększać lokalne uszkodzenia DNA.

1.5 Radioterapia i teleradioterapia ze szczególnym uwzględnieniem terapii protonowej

1.5.1 Wstęp

Radioterapia stanowi jedną z fundamentalnych metod leczenia nowotworów, stosowaną u ponad połowy pacjentów onkologicznych w różnych stadiach choroby. W ciągu ostatnich dekad nastąpił istotny rozwój zarówno w zakresie technologii, jak i biologii radiacyjnej, co pozwoliło na zwiększenie precyzji napromieniania i redukcję powikłań popromiennych. Szczególne znaczenie ma obecnie teleradioterapia wykorzystująca fotony, elektrony i cząstki ciężkie, w tym protony. W poniższym rozdziale omówiono podstawy radioterapii, unikalne cechy terapii protonowej, aspekty biologiczne i kliniczne, a także wyzwania i kierunki dalszego rozwoju.

1.5.2 Podstawy radioterapii i teleradioterapii

Radioterapia opiera się na wykorzystaniu promieniowania jonizującego do niszczenia komórek nowotworowych poprzez uszkodzenia DNA, prowadzące do zatrzymania cyklu komórkowego i apoptozy. W praktyce klinicznej stosuje się głównie teleradioterapię, w której źródło promieniowania znajduje się poza organizmem pacjenta, oraz brachyterapię, polegającą na bezpośrednim umieszczeniu źródła promieniowania w guzie lub jego pobliżu [120, 121].

W teleradioterapii tradycyjnie dominowały techniki wykorzystujące promieniowanie fotonowe (promieniowanie X oraz gamma), które dzięki dużej dostępności akceleratorów liniowych są szeroko stosowane na całym świecie. Rozkład dawki fotonów charakteryzuje się tym, że maksymalna dawka deponowana jest kilka milimetrów pod powierzchnią ciała, po czym stopniowo maleje wraz ze wzrostem głębokości. W konsekwencji tkanki położone za guzem otrzymują niepożądaną dawkę, co może ograniczać skuteczność terapeutyczną w przypadku nowotworów wrażliwych na napromienianie lub zlokalizowanych w pobliżu struktur krytycznych [122, 123].

Postęp technologiczny wprowadził zaawansowane techniki modulacji dawki, takie jak IMRT (intensity-modulated radiation therapy) oraz VMAT (volumetric modulated arc therapy), które umożliwiają kształtowanie rozkładu dawki z wysoką precyzją. Dzięki temu możliwe stało się zwiększenie dawki w guzie przy jednoczesnym ograniczeniu ekspozycji narządów krytycznych. Współczesna teleradioterapia opiera się również na wykorzystaniu obrazowania w czasie rzeczywistym (IGRT – image-guided radiotherapy), co pozwala na bieżąco korygować pozycję pacjenta i minimalizować błędy wynikające z ruchów narządów [124].

Mimo tych osiągnięć, ograniczenia fizyczne związane z charakterystyką oddziaływania fotonów z materią skłoniły do poszukiwania alternatywnych cząstek o bardziej korzystnych właściwościach fizycznych. Największe zainteresowanie wzbudziły protony i cięższe jony, które oferują możliwość precyzyjnego zdeponowania dawki w guzie przy znacznym oszczędzeniu tkanek zdrowych [125].

1.5.3 Fizyka terapii protonowej

Podstawą wyjątkowych właściwości terapii protonowej jest zjawisko znane jako pik Bragga. Protony penetrują tkanki, tracąc energię głównie w wyniku jonizacji, aż do

momentu gwałtownego zwiększenia deponowanej dawki na końcu swojego toru. To zjawisko umożliwia dostarczenie wysokiej dawki w określonej głębokości, odpowiadającej lokalizacji guza, przy minimalnym obciążeniu tkanek znajdujących się przed i za celem [126].

W praktyce klinicznej stosuje się SOBP (spread-out Bragg peak), uzyskiwany przez sumowanie wielu pików Bragga o różnych energiach. Dzięki temu możliwe jest równomierne pokrycie całej objętości guza dawką terapeutyczną. Precyzyjne planowanie wymaga uwzględnienia heterogeniczności tkanek, ruchów pacjenta oraz zmian anatomicznych w czasie leczenia [127].

Protony charakteryzują się wyższą masą niż elektrony, co skutkuje mniejszym rozpraszaniem bocznym i możliwością uzyskania ostrego gradientu dawki. W efekcie, terapia protonowa pozwala na lepsze dopasowanie objętości wysokiej dawki do kształtu guza. To sprawia, że znajduje szczególne zastosowanie w leczeniu nowotworów zlokalizowanych w pobliżu narządów krytycznych, np. nowotworów podstawy czaszki, gałki ocznej czy rdzenia kręgowego [128].

Kolejnym istotnym aspektem jest modelowanie interakcji protonów w ośrodkach biologicznych. Wymaga to zaawansowanych systemów obliczeniowych i symulacji Monte Carlo, które pozwalają przewidzieć zarówno rozkład dawki, jak i generację wtórnego promieniowania (m.in. neutronów). Właściwe odwzorowanie tych zjawisk stanowi klucz do dalszego doskonalenia terapii protonowej [118, 129].

1.5.4 Aspekty biologiczne i kliniczne

Biologiczna skuteczność promieniowania zależy od wielu czynników, takich jak liniowy transfer energii (LET), typ komórki nowotworowej czy zdolności naprawcze DNA. Protony, mimo że w większości swojego toru mają podobny LET do fotonów, charakteryzują się jego znacznym wzrostem w rejonie piku Bragga. To powoduje większe uszkodzenia subletalne i potencjalnie wyższą skuteczność w eliminacji komórek nowotworowych [125].

W praktyce klinicznej przyjmuje się standardowy względny współczynnik skuteczności biologicznej (RBE) równy 1,1 dla protonów. Jednak badania sugerują, że wartość ta może się różnić w zależności od głębokości w tkance, frakcjonowania dawki i charakterystyki guza [118]. To stanowi istotne wyzwanie dla planowania leczenia, ponieważ niejednorodność RBE może wpływać na rzeczywistą skuteczność i toksyczność terapii.

Z punktu widzenia klinicznego protonoterapia wykazała szczególne korzyści w leczeniu nowotworów pediatrycznych, gdzie redukcja dawki w tkankach zdrowych minimalizuje ryzyko wtórnych nowotworów oraz zaburzeń rozwojowych [128]. Ponadto, istnieją dowody na przewagę protonów w leczeniu nowotworów głowy i szyi, guzów mózgu czy nowotworów u pacjentów wymagających reirradiacji [127, 125].

Badania populacyjne i rejestry kliniczne, takie jak PTCOG (Particle Therapy Co-Operative Group), wskazują na dynamiczny wzrost liczby pacjentów leczonych terapią protonową na całym świecie. Do 2025 roku liczba ta przekroczyła pół miliona, a roczna dostępność nowych ośrodków stale rośnie [130].

1.5.5 Wyzwania i perspektywy

Pomimo swoich zalet, terapia protonowa napotyka liczne ograniczenia technologiczne i ekonomiczne. Budowa i utrzymanie ośrodków protonoterapii wymaga znacznych nakładów finansowych, związanych z koniecznością instalacji akceleratorów (cyklotronów lub synchrotronów) oraz infrastruktury klinicznej. To sprawia, że dostęp do tej technologii pozostaje ograniczony, szczególnie w krajach rozwijających się [126].

Kolejnym wyzwaniem jest niepewność w określeniu zasięgu wiązki protonowej w tkankach pacjenta. Nawet niewielkie błędy w estymacji gęstości tkanek mogą prowadzić do przesunięcia piku Bragga poza planowaną objętość. Rozwój technik obrazowania w czasie rzeczywistym, takich jak proton CT czy obrazowanie oparte na promieniowaniu wtórnym, ma na celu zmniejszenie tego ryzyka [129].

Perspektywy rozwoju terapii protonowej obejmują także badania nad nowymi modalnościami, takimi jak FLASH radioterapia protonowa. Technika ta polega na dostarczeniu ultrawysokich dawek w bardzo krótkim czasie (poniżej sekundy), co według wstępnych badań pozwala na zachowanie skuteczności w niszczeniu nowotworów przy jednoczesnym oszczędzeniu tkanek zdrowych [131]. Równolegle trwają prace nad terapią hybrydową, łączącą protony z nanocząstkami złota czy innymi radio-sensybilizatorami, co może dodatkowo zwiększyć skuteczność leczenia [132].

1.6 Analiza błędów statystycznych

Analiza niepewności i błędów statystycznych jest integralną częścią badań opartych na symulacjach Monte Carlo (MC). W kontekście obliczeń dawek w fizyce medycznej, w tym w symulacjach z wykorzystaniem oprogramowania GEANT4, rzetelna ocena niepewności decyduje o wiarygodności wniosków dotyczących różnic pomiędzy konfiguracjami czy modelem [133, 17, 16]. Niniejsza sekcja prezentuje szczegółowy opis źródeł błędów w symulacjach MC, metody ich oszacowania, matematyczne podstawy wnioskowania statystycznego oraz praktyczne zalecenia dotyczące stosowania testu t-Studenta i alternatywnych technik statystycznych w analizie wyników symulacyjnych.

1.6.1 Źródła błędów w symulacjach Monte Carlo

W symulacjach MC wyróżniamy przede wszystkim dwa główne typy niepewności:

- **Niepewności losowe (statystyczne)** — wynikają z losowego charakteru próbkowania procesu fizycznego. Dla skończonej liczby zdarzeń N estymatory średnich i wariancji są obarczone fluktuacjami o skali proporcjonalnej do $1/\sqrt{N}$. Zwiększenie N zmniejsza niepewność statystyczną, ale powoduje wzrost wymagań obliczeniowych.
- **Niepewności systematyczne** — pochodzą od przyjętych modeli fizycznych, parametrów przekrojów czynnych, przybliżeń geometrycznych, jakości danych wejściowych (np. rozkład energii źródła) i sposobu implementacji symulatora. Błędy systematyczne zwykle nie zmniejszają się z większym N i wymagają niezależnej oceny (walidacja eksperymentalna, porównanie modeli).

Istotną kategorią są także *błędy numeryczne* (zaokrąglenia, stabilność algorytmów) oraz błędy wynikające z ograniczeń geometrii (dyskretacja, granice segmentów). W praktyce, przed przystąpieniem do interpretacji wyników, należy oddzielić wpływ błędów statystycznych od ewentualnych błędów systematycznych.

1.6.2 Miary opisowe i estymatory niepewności

Dla serii pomiarów (np. wartości dawki w danym wolumenie w powtórzeniach symulacji) oznaczmy obserwacje przez $x_1, x_2, \dots, x_N$. Stosowane estymatory to:

- Średnia arytmetyczna:

$$\bar{x} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i.$$

- Wariancja empiryczna (estymator nieobciążony):

$$s^2 = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2.$$

- Odchylenie standardowe $s = \sqrt{s^2}$ oraz błąd standardowy średniej:

$$\text{SE}(\bar{x}) = \frac{s}{\sqrt{N}}.$$

- Współczynnik zmienności:

$$\text{CV} = \frac{s}{\bar{x}},$$

użyteczny do porównań względnych.

W symulacjach MC często analizuje się histogramy wartości energii zdeponowanej lub rozkłady lokalnych dawek; z nich estymuje się momenty wyższych rzędów (skośność, kurtoza), co pomaga wykryć odchylenia od normalności.

1.6.3 Centralne twierdzenie graniczne i jego praktyczne konsekwencje

Centralne twierdzenie graniczne (CTG) uzasadnia użycie klasycznych metod wnioskowania statystycznego: dla dużego N rozkład średnich cenionych obserwacji zbliża się do normalnego, nawet jeśli pojedyncze obserwacje nie są normalne. W praktyce symulacyjnej oznacza to, że przy wystarczającej liczbie zdarzeń można traktować estymator $\bar{x}$ jako zmienną o rozkładzie przybliżonym przez $\mathcal{N}(\mu, s^2/N)$ i stosować testy parametryczne oraz budować przedziały ufności. Warto jednak sprawdzić empirycznie (np. testem normalności lub analizą histogramu), czy N jest wystarczająco duże, szczególnie gdy rozkłady pojedynczych zdarzeń są silnie asymetryczne lub obciążone ogonami ciężkimi.

1.6.4 Test t-Studenta — teoria i zastosowanie

Test t-Studenta (Student, 1908) jest powszechnie wykorzystywany do porównywania średnich dwóch prób lub do oceny hipotezy o wartości średniej jednej próby [134]. Poniżej przedstawiono podstawowe warianty i ich zastosowanie w analizie wyników MC.

1.6.5 Test t dla jednej próby

Służy do weryfikacji hipotezy zerowej $H_0 : \mu = \mu_0$, gdzie μ_0 jest wartością referencyjną (np. oczekiwaną wartością dawki). Statystyka testowa:

$$t = \frac{\bar{x} - \mu_0}{s/\sqrt{N}},$$

która przy spełnieniu założeń (próbka z rozkładu normalnego, nieznana wariancja) ma rozkład t z $\nu = N - 1$ stopniami swobody. Dla dwustronnego testu odrzucamy H_0 jeżeli $|t| > t_{\alpha/2, \nu}$.

1.6.6 Test t dla dwóch prób niezależnych

Dla porównania dwóch niezależnych prób o rozmiarach N_1 i N_2 , średnich $\bar{x}_1$, $\bar{x}_2$ oraz odchyleniach s_1 , s_2 stosujemy statystykę:

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{s_1^2}{N_1} + \frac{s_2^2}{N_2}}}.$$

Jeżeli zakładamy równość wariancji w obu grupach (założenie homoscedastyczności), można zastosować *połączony estymator wariancji*:

$$s_p^2 = \frac{(N_1 - 1)s_1^2 + (N_2 - 1)s_2^2}{N_1 + N_2 - 2},$$

a następnie użyć statystyki

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s_p \sqrt{\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}}}$$

ze $\nu = N_1 + N_2 - 2$ stopniami swobody.

1.6.7 Test Welcha (t dla nierównych wariancji)

W sytuacji, gdy wariancje w grupach mogą się różnić, zaleca się użycie testu Welcha. Statystyka jest taka sama jak wcześniej podana, lecz stopnie swobody są aproksymowane (formuła Satterthwaite'a):

$$\nu \approx \frac{\left(\frac{s_1^2}{N_1} + \frac{s_2^2}{N_2}\right)^2}{\frac{(s_1^2/N_1)^2}{N_1 - 1} + \frac{(s_2^2/N_2)^2}{N_2 - 1}}.$$

1.6.8 Interpretacja wyników testu t w symulacjach MC

W kontekście porównania średnich dawek, test t pozwala ocenić, czy różnica $\Delta = \bar{x}_1 - \bar{x}_2$ jest większa niż oczekiwane fluktuacje statystyczne. Istotne jest, aby:

- sprawdzić założenia testu (normalność rozkładu średnich, niezależność próbek),
- wybrać odpowiedni wariant testu (Welch, połączony estymator),
- raportować wartość statystyki t , stopnie swobody oraz p -value,
- podawać przedział ufności dla różnicy średnich, np. 95% CI:

$$\Delta \pm t_{\alpha/2, \nu} \sqrt{\frac{s_1^2}{N_1} + \frac{s_2^2}{N_2}}.$$

1.6.9 Przykład liczbowy (schematyczny)

Założmy, że przeprowadziliśmy dwie niezależne serie symulacji (każda z $N = 10^5$ pierwotnymi cząstkami) i otrzymaliśmy średnie dawki w mikro-fantomie:

$$\bar{x}_{\text{GNP}} = 948.2 \text{ } \mu\text{Gy}, \quad s_{\text{GNP}} = 0.2 \text{ } \mu\text{Gy},$$

$$\bar{x}_{\text{noGNP}} = 942.4 \text{ } \mu\text{Gy}, \quad s_{\text{noGNP}} = 0.2 \text{ } \mu\text{Gy}.$$

Różnica średnich wynosi $\Delta = 5.8 \text{ } \mu\text{Gy}$. Błąd standardowy różnicy:

$$\text{SE}(\Delta) = \sqrt{\frac{s_{\text{GNP}}^2}{N} + \frac{s_{\text{noGNP}}^2}{N}} = \sqrt{\frac{0.2^2}{10^5} + \frac{0.2^2}{10^5}} \approx 8.94 \times 10^{-4} \text{ } \mu\text{Gy}.$$

Statystyka t :

$$t \approx \frac{5.8}{8.94 \times 10^{-4}} \approx 6488,$$

co wskazuje na skrajnie istotną statystycznie różnicę ($p \ll 0.001$).

1.6.10 Alternatywne metody i uzupełnienia analizy

Metody nieparametryczne

Jeśli rozkłady obserwacji są silnie odbiegające od normalności, warto rozważyć testy nieparametryczne, np. test U Manna–Whitneya dla dwóch niezależnych prób.

Bootstrap

Metoda bootstrapu (Efron) polega na generowaniu wielu replikacji próby przez losowe próbkowanie ze zwracaniem i estymowaniu rozkładu estymatora bez odwoływania się do konkretnych założeń parametrycznych [135].

Testy χ^2 i ANOVA

Do porównania wielu grup (>2) przydatny jest test jednoczynnikowej analizy wariancji (ANOVA). Dla histogramów rozkładów energii można korzystać z testu χ^2 .

1.6.11 Specyfika analizy w obliczeniach dawki

W obliczeniach dawek specyficzne zagadnienia to:

- wielkość efektu vs. istotność statystyczna,
- przestrzenna korelacja danych,
- ograniczenia modelu fizycznego,
- raportowanie niepewności (odchylenie standardowe, SE, CI).

1.6.12 Wnioski

Rzetelna analiza błędów statystycznych jest konieczna, aby symulacje Monte Carlo mogły dostarczać wiarygodnych wniosków w badaniach nad dawkowaniem i oddziaływaniem cząstek. Test t-Studenta jest wygodnym narzędziem do porównań średnich, lecz należy używać go świadomie (dobór wariantu testu, weryfikacja założeń). Metody uzupełniające, takie jak bootstrap czy testy nieparametryczne, zwiększają odporność analizy. Ostatecznie kluczem jest przejrzyste raportowanie niepewności (statystycznych i systematycznych) oraz porównania z danymi eksperymentalnymi [133, 136, 16, 135, 17].

Rozdział 2

Materiały i metody / Metodologia badań

2.1 Charakterystyka badań

Przeprowadzone badania miały charakter teoretyczny, a głównym źródłem danych były symulacje komputerowe z użyciem biblioteki Geant4 w wersji 11.1. Wybór takiego podejścia metodologicznego wynikał z szeregu ograniczeń związanych z prowadzeniem eksperymentów w skali nano. Głównym problemem w badaniach w nanoskali jest niepewność pomiarowa i przeszkody technologiczne, wynikające z ograniczeń dostępnych urządzeń pomiarowych. Standardowe detektory umieszczone w fantomie z nanocząstkami charakteryzowałyby się zbyt małą czułością, aby poprawnie odwzorować uzyskiwane wyniki, a bezpośredni pomiar dawki w całym fantomie wypełnionym radio-uczulaczami byłby niezwykle problematyczny.

W tym kontekście symulacje komputerowe stanowią rozwiązanie pozbawione takich ograniczeń, oferując wysoką powtarzalność, elastyczność projektową oraz możliwość analizy parametrów, które pozostają poza zasięgiem klasycznych eksperymentów [137, 17]. Liczne prace wskazują, że dokładność symulacji Monte Carlo w odniesieniu do wyników eksperymentalnych jest wystarczająca, aby uznać je za narzędzie referencyjne w badaniach nad oddziaływaniem promieniowania jonizującego z materią [138].

Badania typu *in silico* – prowadzone w całości przy użyciu symulacji komputerowych – odgrywają coraz większą rolę we współczesnej radioterapii i nanomedycynie. Pozwalają one nie tylko na odwzorowanie klasycznych scenariuszy klinicznych, ale także na analizę mechanizmów molekularnych, takich jak generacja rodników hydroksylowych czy lokalna intensyfikacja efektu radiacyjnego w obecności nanocząstek złota (GNPs) [139]. Co więcej, podejście to umożliwia testowanie dużej liczby konfiguracji eksperymentalnych – od zmiennych geometrii fantomów po różne energie wiązek protonowych – przy relatywnie niskim nakładzie czasowym i kosztowym w porównaniu z eksperymentami *in vitro* i *in vivo*.

Dodatkowym powodem wyboru symulacji było pojawienie się specjalistycznych bibliotek umożliwiających prowadzenie obliczeń w skali nanometrycznej, takich jak rozszerzenie G4DNA dostępne w ramach Geant4 [140]. Biblioteka ta została zaprojektowana z myślą o dokładnym odwzorowaniu zjawisk fizycznych, chemicznych i biologicznych zachodzących przy oddziaływaniu promieniowania jonizującego w zakresie nanometrowym. Dzięki temu możliwe było modelowanie procesów radiolizy

wody, generacji wolnych rodników oraz ich interakcji z biomolekułami, co jest kluczowe w badaniach nad radiosensybilizującą rolą nanocząstek złota.

Podsumowując, badania *in silico* prowadzone metodą Monte Carlo z wykorzystaniem Geant4 i G4DNA stanowią obecnie jedno z najbardziej efektywnych narzędzi do analizy mechanizmów radiobiologicznych w obecności nanostruktur. Ich potencjał badawczy umożliwia nie tylko odwzorowanie rzeczywistych eksperymentów, ale także badanie zjawisk trudnych lub niemożliwych do uchwycenia klasycznymi metodami laboratoryjnymi.

2.2 Opis symulacji

Schemat układu symulacyjnego został przedstawiony na Rys. 2.3. Kluczowym elementem jest sześcienny mikro-fantom (rys. 2.1), który może zostać wypełniony nanocząstkami złota (GNP) (Tab. 2.2). Mikro-fantom został umieszczony w dużym fantomie wodnym (rys. 2.2), którego wymiary zapewniają pełne rozproszenie protonów. Jego środek znajdował się na głębokości odpowiadającej maksimum dawki protonowej, czyli w obszarze piku Bragga. Jest to głębokość szczególnie istotna klinicznie, gdyż odpowiada ona maksymalnej depozycji energii w guzie nowotworowym [126]. W mikro-fantomie oraz w objętości oznaczonej jako V_2 obliczano wartości dawek w celu określenia, czy ewentualny wzrost dawki ogranicza się do obszaru docelowego, czy też rozciąga się na otaczające tkanki. W celu weryfikacji potencjalnego wpływu kształtu nanocząstek na wzrost dawki zasymulowano kilka kształtów (tab. 2.1) oraz różne ich stężenia w mikro-fantomie. Wielkości symulowanych brył zostały dobrane w taki sposób aby ich objętość była jak najbardziej zbliżona do siebie, jedynie z przyczyn braku wypełnienia pustej sferycznej nanocząstki jej objętość była odpowiednio mniejsza w stosunku do pozostałych brył.

Wpływ kształtu, ilości oraz rozkładu nanocząstek złota na zdeponowaną dawkę w radioterapii.

```
#-----
/gate/fantomWodny/daughters/name SDWoda
/gate/fantomWodny/daughters/insert box
/gate/SDWoda/geometry/setXLength 70. um
/gate/SDWoda/geometry/setYLength 70. um
/gate/SDWoda/geometry/setZLength 140. um
/gate/SDWoda/setMaterial Water
/gate/SDWoda/vis/forceWireframe
/gate/SDWoda/vis/setColor red
#-----
/gate/SDWoda/daughters/name nanoGold
/gate/SDWoda/daughters/insert sphere
/gate/nanoGold/geometry/setRmin 0. nm
/gate/nanoGold/geometry/setRmax 62.035 nm
/gate/nanoGold/setMaterial Gold
/gate/nanoGold/vis/setColor green
#-----Repeater-----
/gate/nanoGold/repeaters/insert cubicArray
/gate/nanoGold/cubicArray/setRepeatNumberX 25
/gate/nanoGold/cubicArray/setRepeatNumberY 25
/gate/nanoGold/cubicArray/setRepeatNumberZ 50
/gate/nanoGold/cubicArray/setRepeatVector 2.8 2.8 2.8 um
/gate/nanoGold/geometry/setPhiStart 0. deg
/gate/nanoGold/geometry/setDeltaPhi 360. deg
/gate/nanoGold/geometry/setThetaStart 0. deg
/gate/nanoGold/geometry/setDeltaTheta 360. deg
```

Rysunek 2.1: Kod źródłowy przedstawiający definicję objętości czynnej (detektor), wraz z wypełnieniem nanocząstkami sferycznymi złota.

Tabela 2.1: Kształty, rozmiary, objętości i masy symulowanych nanocząstek złota (GNP).

Kształt	Rozmiary [nm]	Objętość [μm^3]	Masa [ng]
Sześcian	$100 \times 100 \times 100$	0.001	$1.01 \cdot 10^{-5}$
Pełna sfera	$r = 62.035$	0.0009999997626	$1.01 \cdot 10^{-5}$
Walec	$h = 10, r = 178.412$	0.0009999997626	$1.01 \cdot 10^{-5}$
Pusta sfera	$r_{\text{max}} = 62.035, r_{\text{min}} = 61.891$	$6.948 \cdot 10^{-6}$	$1.341 \cdot 10^{-7}$

Wpływ kształtu, ilości oraz rozkładu nanocząstek złota na zdeponowaną dawkę w radioterapii.

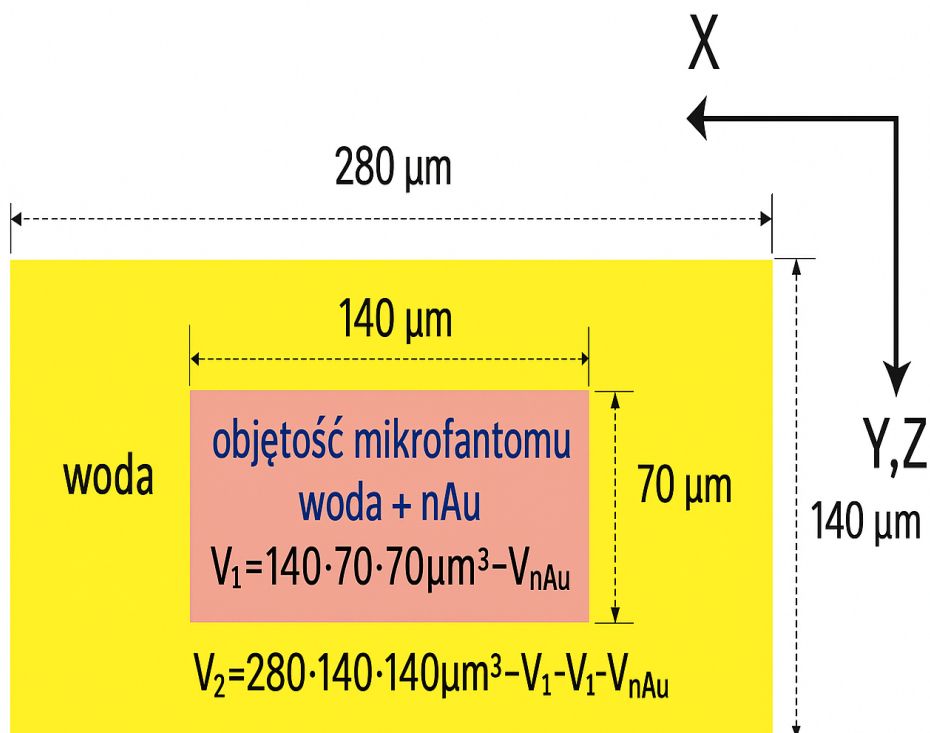
```
#-----Fantom-----
/gate/world/daughters/name fantomWodny
/gate/world/daughters/insert box
/gate/fantomWodny/geometry/setXLength 67.5 cm
/gate/fantomWodny/geometry/setYLength 64.5 cm
/gate/fantomWodny/geometry/setZLength 56. cm
/gate/fantomWodny/setMaterial Plexiglass
/gate/fantomWodny/placement/alignToZ
/gate/fantomWodny/vis/setColor yellow
/gate/fantomWodny/vis/forceWireframe
#-----
/gate/fantomWodny/daughters/name gornaCzesc
/gate/fantomWodny/daughters/insert box
/gate/gornaCzesc/geometry/setXLength 66. cm
/gate/gornaCzesc/geometry/setYLength 63. cm
/gate/gornaCzesc/geometry/setZLength 15. cm
/gate/gornaCzesc/setMaterial Air
/gate/gornaCzesc/placement/setTranslation 0. 0. 21. cm
/gate/gornaCzesc/vis/forceWireframe
/gate/gornaCzesc/vis/setColor white
#-----
/gate/fantomWodny/daughters/name woda
/gate/fantomWodny/daughters/insert box
/gate/woda/geometry/setXLength 66. cm
/gate/woda/geometry/setYLength 63. cm
/gate/woda/geometry/setZLength 41. cm
/gate/woda/placement/setTranslation 0. 0. -6.5 cm
/gate/woda/setMaterial Water
/gate/woda/vis/forceWireframe
/gate/woda/vis/setColor blue
```

Sekcja fantomu wodnego z pleksi

Wycięcie górnej warstwy pleski

Uzupełnienie fantomu wodą

Rysunek 2.2: Kod źródłowy przedstawiający definicję fantomu wodnego wraz z obudową z pleksi oraz wypełnieniem wodą.



Rysunek 2.3: Schemat objętości nanofantomu z określonymi wymiarami.

Tabela 2.2: Liczba symulowanych nanocząstek w mikro-fantomie, ich rozmieszczenie wzdłuż osi oraz odpowiadające stężenia.

Stężenie nanocząstek [mg/cm ³]		Liczba nanocząstek	Liczba cząstek wzdłuż jednej linii	
Pusta sfera	Wypełnione cząstki		Oś X	Osie Y,Z
0.01	0.5	31 250	25	50
0.05	3.7	250 000	50	100
0.20	15.1	1 024 000	80	160
0.28	21.5	1 458 000	90	180
0.39	29.5	2 000 000	100	200

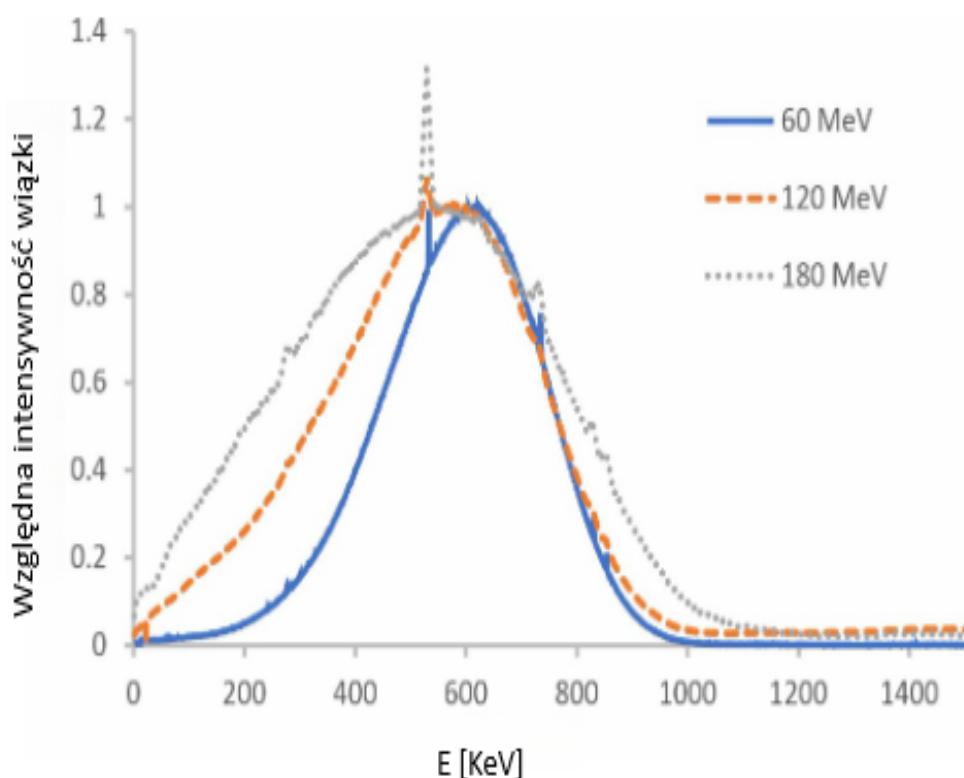
Badania zostały podzielone na dwie główne części:

1. generowanie plików przestrzeni fazowej,
2. obliczanie dawek w objętościach V_1 (mikro-fantom) i V_2 .

Obliczenia Monte Carlo przeprowadzono dla trzech energii protonów najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej: 60, 120 i 180 MeV (Rys. 2.4). Jako model wiązki przyjęto cyklotron Proteus C-235 pracujący w Centrum Cyklotronowym Bronowice w Krakowie. Protony początkowe w symulacjach miały rozkład Gaussa z wartościami średnimi równymi odpowiednio 60, 120 i 180 MeV oraz rozrzutem energii (FWHM) równym 1 MeV, co odpowiada charakterystyce rzeczywistych wiązek tego

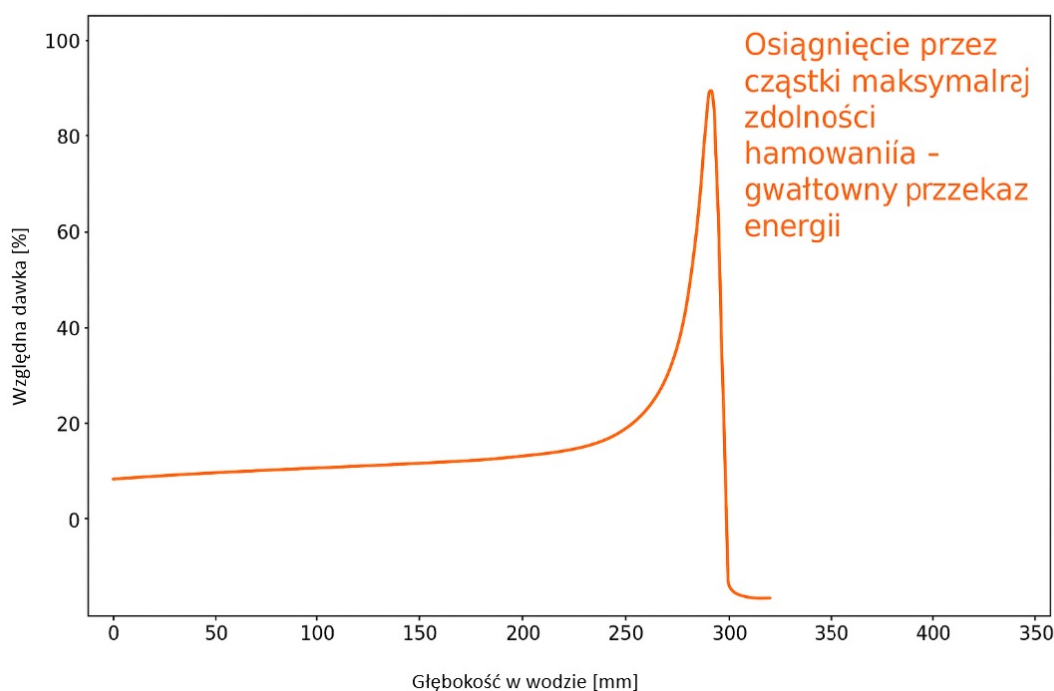
Wpływ kształtu, ilości oraz rozkładu nanocząstek złota na zdeponowaną dawkę w radioterapii.

cyklotronu [126]. Taki układ energii pozwolił na praktyczne odwzorowanie warunków klinicznych.



Rysunek 2.4: Spektrum energetyczne symulowanych wiązek protonowych.

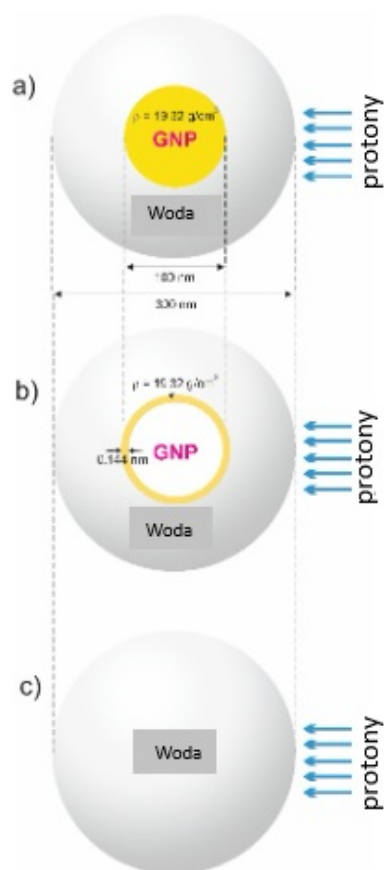
Dokładny opis kinematyki cząstek wiązki został uwzględniony w plikach przestrzeni fazowej osobno dla każdej energii. Pliki te zawierały informacje o energii, położeniu i kierunku ruchu protonów oraz promieniowania wtórnego (elektronów i fotonów), docierających do obszaru piku Bragga. Dane rejestrowano w płaszczyźnie prostopadłej do wiązki, w kole o średnicy 1 cm, umieszczonym na głębokości odpowiadającej górnej powierzchni objętości V_2 . W kolejnym etapie symulacji obliczano dawki w mikro-fantomie zarówno z obecnością GNP, jak i bez nich, co pozwoliło wyznaczyć współczynnik wzmocnienia dawki (DEF).



Rysunek 2.5: Schematyczne przedstawienie pik Bragga, wraz z głębokością oraz względną dawką procentową.

Pliki przestrzeni fazowej wygenerowano przy użyciu GEANT4, a obliczenia dawek wykonano w środowisku GATE, które w przeciwieństwie do GEANT4 nie wymaga programowania w C++. Ułatwiło to obsługę dużej liczby nanocząstek (np. 2 mln GNP przy najwyższym stężeniu). W obliczeniach DEF zastosowano dodatkowo modele GEANT4-DNA, umożliwiające symulacje w skali nanometrycznej [140, 137]. Zastosowanie tego podejścia pozwoliło nie tylko na skrócenie czasu symulacji, ale także na uzyskanie odpowiedniej dokładności statystycznej – odchylenie standardowe nie przekraczało dziesiątych części procenta przy 95% poziomie ufności.

Dodatkowo przeprowadzono symulacje uzupełniające mające na celu weryfikację spadku dawki w stosunku do wody przy pustych nanocząstkach sferycznych. W tym celu stworzono układ składający się z pojedynczej cząstki i ograniczonego obszaru wokół niej (rys. 2.6). Było to badanie niezbędne do jednoznacznego określenia pewnych zachowań.



Rysunek 2.6: Schemat układu wykorzystanego w symulacjach miał na celu wyjaśnienie mechanizmu wzrostu dawki wokół pojedynczej nanostruktury. a) Układ z całkowicie wypełnioną nanosferą, b) pustą sferą i c) układ bez nanocząstki.

2.3 Analiza niepewności i metody statystyczne

Dokładność obliczeń Monte Carlo zależy od liczby symulowanych zdarzeń oraz poprawności metod statystycznych użytych do oszacowania niepewności. W niniejszej pracy do analizy wyników zastosowano test t-Studenta, który umożliwia wyznaczenie przedziałów ufności dla średnich wartości dawek w poszczególnych konfiguracjach układu. Analiza była prowadzona na poziomie ufności 95%, co odpowiada standardowi w badaniach fizyki medycznej.

Każda konfiguracja symulacyjna (kombinacja energii protonów oraz stężenia i kształtu nanocząstek) była powtarzana trzykrotnie z różnymi wartościami parametru `seed`, który odpowiada za inicjalizację generatora liczb losowych w Geant4. Dzięki temu możliwe było wyeliminowanie efektów zależnych od konkretnej realizacji losowej oraz oszacowanie naturalnej zmienności wyników.

Dla każdej serii powtórzeń obliczano średnią wartość dawki oraz jej odchylenie standardowe, a następnie stosowano test t-Studenta do porównania wyników z różnych konfiguracji. Pozwoliło to określić, czy różnice obserwowane pomiędzy fantomem z nanocząstkami a fantomem kontrolnym (wypełnionym jedynie wodą) były istotne statystycznie. Szczególną uwagę zwrócono na wartości współczynnika wzmocnienia dawki (DEF), które w literaturze wskazywane są jako podstawowe narzędzie

ilościowej oceny radiosensybilizacji [141].

Podejście to jest zgodne z rekomendacjami w dziedzinie radiobiologii obliczeniowej, gdzie podkreśla się konieczność stosowania powtarzalnych symulacji oraz metod inferencji statystycznej w celu wiarygodnej oceny efektów związanych z nanostrukturami [142].

2.4 Otrzymywanie plików przestrzeni fazowej

W procesie prowadzenia obliczeń metodą Monte Carlo (MC) niezwykle istotnym elementem jest prawidłowe zdefiniowanie warunków początkowych dla torów cząstek. W przypadku symulacji z użyciem protonów takim zbiorem danych wejściowych są *pliki przestrzeni fazowej* (ang. *phase-space files*). Pliki te pełnią rolę „migawki” opisującej stan wszystkich cząstek w wybranej płaszczyźnie odniesienia w danym momencie symulacji. Dzięki nim możliwe jest odtworzenie rozkładów kinematycznych wiązki oraz szczegółowa analiza oddziaływań zachodzących w badanym układzie.

W niniejszych badaniach proces tworzenia plików przestrzeni fazowej oparto na modelu cyklotronu Proteus C-235, który pracuje w Centrum Cyklotronowym Bronowice w Krakowie. Urządzenie to jest wykorzystywane w praktyce klinicznej do napromieniania pacjentów, a więc stanowi realistyczny punkt odniesienia dla symulacji komputerowych. Analizowano trzy energie protonów odpowiadające typowym zastosowaniom terapeutycznym: 60 MeV, 120 MeV oraz 180 MeV. Każda z wiązek protonowych na wejściu do symulacji (tzw. protony pierwotne) charakteryzowała się rozkładem energii o kształcie Gaussa, z wartością średnią odpowiadającą jednej z rozważanych energii oraz z pełną szerokością połówkową (FWHM) równą 1 MeV. Parametry te odzwierciedlają rzeczywiste cechy wiązki generowanej przez cyklotron Proteus C-235. Dzięki temu uzyskane w symulacji dane zachowują wysoki stopień zgodności z warunkami panującymi w praktyce.

Pliki przestrzeni fazowej przygotowywano osobno dla każdej z analizowanych energii protonów. Każdy plik zawierał kompletny opis kinematyki cząstek docierających do obszaru zainteresowania, tj. do rejonu odpowiadającego położeniu tzw. piku Bragga. Rejestrowano w nim informacje o energii, położeniu oraz pędzie kątowym każdej cząstki. Uwzględniano nie tylko protony pierwotne, lecz również promieniowanie wtórne w postaci elektronów i fotonów powstających w wyniku oddziaływań z materiałem pośredniczącym. Włączenie tych danych było niezbędne, aby wiernie odtworzyć warunki, w jakich zachodzi transport energii w rejonie mikro-fantomu.

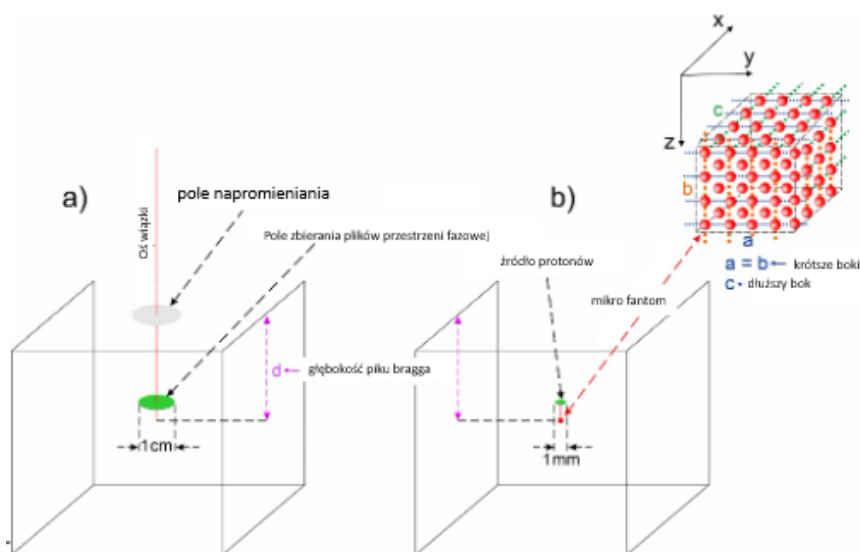
Dane zapisywano w płaszczyźnie prostopadłej do kierunku wiązki pierwotnej. Pole rejestracji ograniczono do okręgu o średnicy 1 cm, umieszczonego na głębokości odpowiadającej górnej powierzchni objętości V_2 (por. Rys. 2.7). Taki wybór geometrii zapewniał, że zbierane będą informacje o wszystkich protonach, które mają szansę dotrzeć do mikro-fantomu i potencjalnie wchodzić w interakcje z nanocząstkami złota (GNPs). Jednocześnie wykluczano dane pochodzące z obszarów poza tym zakresem, co pozwalało ograniczyć objętość plików oraz poprawić efektywność dalszej analizy.

Ważnym założeniem było przygotowanie plików przestrzeni fazowej w warunkach braku nanocząstek złota w mikro-fantomie. Gdyby zostały one uwzględnione na tym etapie, wystąpiłby efekt promieniowania wstecznie rozproszonego, który sztucznie wpływałby na rozkład zarejestrowanych cząstek. Eliminacja tego czynnika pozwoliła

Wpływ kształtu, ilości oraz rozkładu nanocząstek złota na zdeponowaną dawkę w radioterapii.

uzyskać czystsze i bardziej uniwersalne dane wejściowe, które następnie mogły być wykorzystane w kolejnych etapach symulacji, z uwzględnieniem lub bez uwzględnienia nanocząstek.

Stworzone pliki przestrzeni fazowej stanowią kluczowy element dalszych obliczeń metodą Monte Carlo. Dzięki nim możliwe jest wielokrotne odtwarzanie wiązki protonowej o zadanych parametrach bez konieczności każdorazowego modelowania pełnego toru cząstek od źródła. Zmniejsza to istotnie czas obliczeń, a jednocześnie zapewnia powtarzalność i spójność wyników. Ponadto posiadanie oddzielnych plików dla różnych energii umożliwia elastyczne prowadzenie analiz porównawczych, obejmujących m.in. rozkłady dawek w różnych materiałach, wpływ obecności nanostruktur czy też badanie efektów związanych z głębokością osadzania energii.



Rysunek 2.7: Geometria symulowanego systemu a) do tworzenia pliku przestrzeni fazowej oraz b) do obliczeń dawki. GNP ułożone wzdłuż tego samego kierunku tworzą sznury nanocząstek. Przerywane linie w kolorze niebieskim, pomarańczowym i zielonym reprezentują przykładowe kierunki sznurów nanocząstek, równoległe odpowiednio do boków a, b i c mikrofantomu. Dodatkowo linie niebieska, pomarańczowa i zielona różnią się grubością. Linia pomarańczowa jest najgrubsza, a niebieska – najcieńsza.

Podsumowując, proces otrzymywania plików przestrzeni fazowej polegał na realistycznym odwzorowaniu parametrów wiązki protonowej generowanej przez cyklotron Proteus C-235 oraz na precyzyjnym określeniu warunków rejestracji danych. Przyjęta metodologia pozwoliła na uzyskanie zestawów informacji opisujących kinematyczne własności cząstek w rejonie mikro-fantomu, które mogą być wykorzystywane do dalszych badań nad transportem energii i oddziaływaniami cząstek w obecno-

ści nanostruktur. Dzięki temu możliwe jest prowadzenie analiz ukierunkowanych na ocenę skuteczności potencjalnych terapii z użyciem protonów i nanocząstek złota, a także weryfikacja modeli fizycznych stosowanych w oprogramowaniu MC.

2.5 Oprogramowanie i infrastruktura obliczeniowa

Symulacje zostały wykonane przy użyciu biblioteki Geant4 (wersja 11.1), która jest światowym standardem w obliczeniach Monte Carlo dotyczących transportu cząstek przez materię. Szczególny nacisk położono na wykorzystanie rozszerzenia Geant4-DNA, dedykowanego do modelowania procesów zachodzących w skali nanometrycznej, takich jak jonizacja, ekscytacja i rekombinacja cząsteczek wody. Dzięki temu możliwe było realistyczne odwzorowanie oddziaływań protonów i elektronów wtórnych z nanocząstkami złota i ich otoczeniem biologicznym [9].

Obliczenia dawek w objętościach V_1 i V_2 przeprowadzono z użyciem platformy GATE, która rozszerza funkcjonalność Geant4 o narzędzia do medycyny nuklearnej i radioterapii. Środowisko GATE pozwala definiować złożone geometrie oraz źródła promieniowania poprzez skrypty tekstowe, co znacząco ułatwia przygotowanie wielkoskalowych symulacji, w tym modeli zawierających miliony nanocząstek.

Obliczenia były prowadzone na klastrze obliczeniowym złożonym z 64 węzłów wyposażonych w procesory wielordzeniowe, działającym w systemie kolejowania zadań (SLURM). Taki układ pozwolił na równoległe uruchamianie wielu konfiguracji, co znacząco skróciło całkowity czas trwania badań.

Dzięki wykorzystaniu tej infrastruktury możliwe było osiągnięcie wysokiej dokładności statystycznej (odchylenie standardowe poniżej 0.1 Gy dla większości konfiguracji), co stanowiło podstawę do rzetelnych analiz porównawczych.

2.6 Badania *in silico*

Badania *in silico* stanowią obecnie jeden z kluczowych filarów współczesnej medycyny obliczeniowej i radioterapii, a ich znaczenie systematycznie rośnie wraz z rozwojem mocy obliczeniowej komputerów oraz algorytmów symulacyjnych. Termin ten odnosi się do badań realizowanych w środowisku komputerowym, które w przypadku radioterapii wykorzystują przede wszystkim metody Monte Carlo do modelowania transportu cząstek w materii. Symulacje te pozwalają odtworzyć w sposób ilościowy i jakościowy zjawiska zachodzące podczas oddziaływania promieniowania jonizującego z tkankami i nanostrukturami, a także przewidywać skutki biologiczne, które w badaniach *in vitro* i *in vivo* byłyby trudne lub wręcz niemożliwe do zaobserwowania [142].

W radioterapii protonowej oraz jonowej kluczowym wyzwaniem jest dokładne odwzorowanie rozkładu dawki w guzie nowotworowym przy jednoczesnym zminimalizowaniu napromienienia zdrowych tkanek. Zastosowanie badań *in silico* umożliwia szczegółowe analizy przestrzenno-energetyczne, uwzględniające takie parametry jak liniowy przekaz energii (LET), spektrum energetyczne wtórnych elektronów czy rozkłady przestrzenne rodników hydroksylowych powstających w procesie radiolizy wody [141]. Dzięki symulacjom komputerowym możliwe jest również testowanie nowych koncepcji terapeutycznych, jak zastosowanie nanocząstek złota (GNP) w celu

radiosensybilizacji guzów, bez konieczności przeprowadzania kosztownych i czasochłonnych badań klinicznych na wczesnym etapie.

Jedną z głównych zalet badań *in silico* jest pełna kontrola nad parametrami wejściowymi, co pozwala na analizę wpływu pojedynczych zmiennych w sposób systematyczny i powtarzalny. W przeciwieństwie do badań eksperymentalnych, gdzie czynniki środowiskowe i biologiczne mogą znacząco wpływać na wyniki, w badaniach komputerowych możliwe jest precyzyjne odtworzenie warunków eksperymentu. Dodatkowo, badania takie eliminują ograniczenia związane z czułością detektorów w skali nano, co ma szczególne znaczenie w przypadku symulacji oddziaływań na poziomie DNA czy organelli komórkowych [9].

Kolejnym atutem badań *in silico* jest możliwość generowania dużych ilości danych w krótkim czasie. Dzięki zastosowaniu nowoczesnych klastrów obliczeniowych, obliczenia, które jeszcze dekadę temu zajmowałyby tygodnie, obecnie mogą być wykonane w ciągu godzin. Umożliwia to prowadzenie badań parametrycznych, obejmujących dziesiątki lub setki konfiguracji, co w praktyce laboratoryjnej byłoby niewykonalne.

Na szczególną uwagę zasługuje wykorzystanie badań *in silico* w analizie uszkodzeń DNA. Modele takie jak Geant4-DNA umożliwiają odwzorowanie interakcji promieniowania jonizującego z wodą i makrocząsteczkami w skali nanometrycznej. Umożliwia to prognozowanie ilości i rodzaju uszkodzeń, takich jak pęknięcia pojedynczej nici (SSB) czy podwójnej nici DNA (DSB), które są kluczowe dla zrozumienia mechanizmów radiobiologicznych [9]. Symulacje komputerowe pozwalają również na badanie wpływu różnych czynników radiosensybilizujących, w tym nanocząstek złota, które poprzez zwiększenie lokalnej depozycji energii mogą znacząco podnosić prawdopodobieństwo wystąpienia DSB.

Badania *in silico* nie zastępują całkowicie badań biologicznych, lecz stanowią ich istotne uzupełnienie. Dzięki nim możliwe jest wstępne testowanie hipotez, optymalizacja parametrów badań laboratoryjnych oraz redukcja liczby koniecznych doświadczeń na modelach zwierzęcych. W literaturze podkreśla się, że podejście to nie tylko zmniejsza koszty i czas badań, ale również wpisuje się w etyczne zasady ograniczania eksperymentów na zwierzętach [142, 143].

W przypadku nanomedycyny, gdzie niepewności dotyczące dystrybucji i biokompatybilności nanocząstek są wciąż duże, symulacje *in silico* stanowią nieocenione narzędzie predykcyjne. Mogą one wskazywać najbardziej obiecujące konfiguracje do dalszej weryfikacji eksperymentalnej, a także przewidywać potencjalne efekty uboczne związane z użyciem nanostruktur.

Przyszłość badań *in silico* wiąże się z integracją symulacji Monte Carlo z modelami biologicznymi i klinicznymi. Coraz większe zainteresowanie budzą badania hybrydowe, w których wyniki obliczeń komputerowych łączone są z danymi z badań *in vitro* oraz modelami matematycznymi opisującymi dynamikę komórek nowotworowych. Równolegle rozwijane są narzędzia sztucznej inteligencji, które pozwalają analizować i klasyfikować duże zbiory danych symulacyjnych, a także przyspieszać obliczenia poprzez zastosowanie algorytmów uczenia maszynowego.

Wszystko to sprawia, że badania *in silico* są obecnie nie tylko metodą wspomagającą eksperymenty, ale coraz częściej stanowią fundament nowoczesnych strategii terapeutycznych w onkologii, w tym terapii protonowej i jonowej.

Rozdział 3

Wyniki badań

3.1 Charakterystyka ogólna wyników

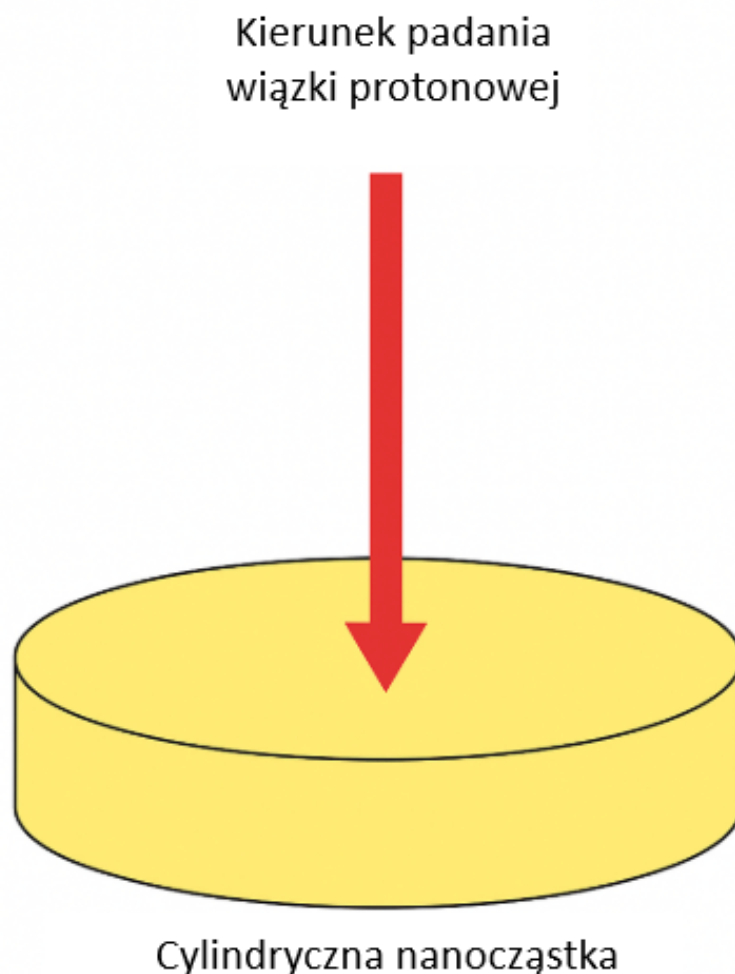
Symulacje Monte Carlo przeprowadzone w ramach niniejszych badań umożliwiły ocenę wpływu nanocząstek złota (GNP) na depozycję energii w mikro-fantomie oraz w objętości kontrolnej V_2 . Analizy obejmowały trzy energie protonów (60, 120, 180 MeV) oraz pięć stężeń GNP (0,01–0,39 mg/cm³). Dla każdej konfiguracji rozważano różne kształty nanocząstek: pełne kule, sześciany, cylindry oraz puste sfery w celu weryfikacji potencjalnego wpływu kształtu na wzrost dawki.

Wyniki zebrano w formie współczynnika wzmocnienia dawki (DEF) wyrażonego w %, który umożliwia bezpośrednie porównanie skuteczności różnych konfiguracji. DEF definiowano jako stosunek dawki w mikro-fantomie z nanocząstkami do dawki obliczonej przy objętości tarczowej wypełnionej samą wodą, bez obecności nanostruktur złota.

Analiza tabeli 3.1 pokazuje, że efekt radiosensybilizacyjny w umiarkowanym stopniu zależy od geometrii cząstek radiouczulacza, natomiast w większym stopniu zależy od ich stężenia w objętości tarczowej (guzie). Największe wartości DEF uzyskano dla pełnych sfer oraz sześcianów. Kształt cylindrycznych nanocząstek był spłaszczony, a ich ułożenie miało największą powierzchnię skierowaną w kierunku wiązki (Rys. 3.1).

Tabela 3.1: Współczynniki wzmocnienia dawki, DEF (%), w objętości V_1 dla dwóch najwyższych rozważanych stężeń masowych GNP i dla początkowych energii protonów 60, 120 i 180 MeV.

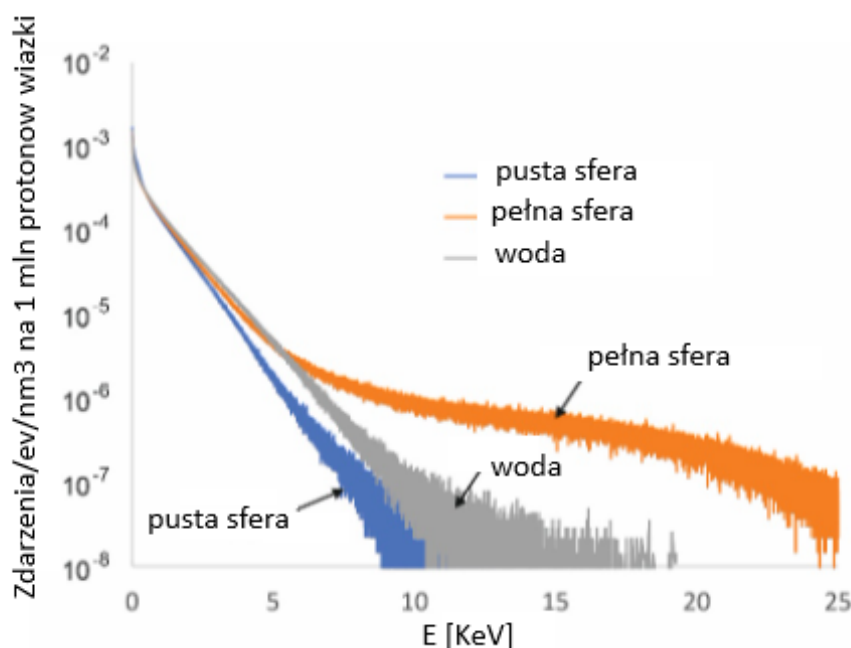
Energia [MeV]	Wzrost % dawki dla stężenia 21.5 mg/cm ³			Wzrost % dawki dla stężenia 0.28 mg/cm ³
	Pełna sfera	Sześcian	Cylinder	Pusta sfera
60	0.77 %	0.79 %	0.67 %	-0.09 %
120	0.77 %	0.77 %	0.64 %	-0.01 %
180	1.03 %	1.10 %	0.96 %	-0.02 %
Energia [MeV]	Wzrost % dawki dla stężenia 29.5 mg/cm ³			Wzrost % dawki dla stężenia 0.39 mg/cm ³
	Pełna sfera	Sześcian	Cylinder	Pusta sfera
60	0.73 %	0.73 %	0.30 %	-0.25 %
120	0.71 %	0.69 %	0.39 %	-0.17 %
180	1.21 %	1.25 %	0.90 %	-0.18 %



Rysunek 3.1: Wizualizacja kształtu oraz umieszczenia względem wiązki protonowej cylindrycznej nanocząstki złota.

Mimo uzyskanego w ten sposób zwiększenia powierzchni oddziaływania, nie zostały uzyskane większe wzrosty aniżeli w przypadku pełnej sfery oraz sześciangu. Oznacza to, że większy wpływ na dawkę ma głębokość, na jakiej wiązka terapeutyczna może oddziaływać z atomami złota oraz generacja dodatkowych elektronów wtórnych w wyniku oddziaływań z większą ilością materii. W przypadku sfer pustych w środku, gdzie zewnętrzna część składała się z jednej warstwy atomów złota zauważono spadek dawki. Oznacza to iż w takim przypadku dochodziło do depozycji energii elektronów w cząstkach złota przy proporcjonalnie mniejszym wytwarzaniu elektronów wtórnych z powłoki sferycznej. Potwierdza to również teorię, że większa odległość na której oddziałuje promieniowanie protonowe z materią złota generuje więcej wtórnych elektronów, które następnie przyczyniają się do zwiększenia zdeponowanej energii. Przeprowadzono również symulację sprawdzającą dokładnie przyczynę ujemnego wzrostu dawki w przypadku sfer. Wyniki przedstawione na rys. 3.2, jednoznacznie pokazują, że w przypadku pustej sfery mamy do czynienia z zmniejszaniem się zdeponowanej energii w obszarze wokół nanocząstki złota, jak

również znaczny wzrost depozycji dla równoważnej objętościowo sfery lecz w pełni wypełnionej atomami złota.



Rysunek 3.2: Widma energii zdeponowanej przez protony w wodzie bez nanocząstek (szary), w wodzie w pobliżu pojedynczej nanocząstki złota wypełnionej atomami (pomarańczowy) oraz w wodzie składającej się z warstwy powierzchniowej atomów złota o grubości 0,144 nm (niebieski).

3.2 Analiza wpływu energii protonów na wzrost zdeponowanej dawki

Badania przeprowadzone z wykorzystaniem metody Monte Carlo pozwoliły na określenie wpływu energii protonów na wartości współczynnika wzmocnienia dawki (DEF, ang. *Dose Enhancement Factor*) w mikro-fantomie wypełnionym nanocząstkami złota. Analiza obejmowała trzy charakterystyczne energie wiązki stosowane w praktyce klinicznej: 60 MeV, 120 MeV i 180 MeV. Wartości DEF zostały wyznaczone dla różnych kształtów nanocząstek oraz dla dwóch wyższych rozważanych stężeń masowych (21.5 oraz 29.5 mg/cm³), co pozwoliło uchwycić zarówno wpływ energii wiązki, jak i rolę geometrii oraz koncentracji GNP. Wyniki przedstawiono w tabeli 3.1.

W przypadku najniższej rozważanej energii, czyli 60 MeV, uzyskane wartości DEF dla pełnych sfer, sześcianów oraz cylindrów mieściły się w przedziale od 0.30% do 0.79%. Zauważalne jest tutaj stosunkowo niewielkie wzmocnienie dawki, co wskazuje, że przy niskich energiach protonów efekt radiosensybilizacji jest ograniczony. Wynika to z faktu, że protony o niskiej energii cechują się wysokim współczynnikiem liniowego przekazu energii (LET), jednak ich zasięg w materiale jest krótki. W praktyce oznacza to, że znaczna część energii zdeponowana jest już przed osiągnięciem centralnego obszaru mikro-fantomu, a liczba wtórnych elektronów generowanych bezpośrednio w obecności nanocząstek pozostaje stosunkowo niewielka. W efekcie, mimo wysokiego LET, wzrost dawki w obecności GNP nie jest duży [144].

Przy energii pośredniej, czyli 120 MeV, wartości DEF utrzymują się na podobnym poziomie co dla 60 MeV, mieszcząc się w przedziale od 0.39% do 0.77%. Analiza danych pokazuje, że różnice pomiędzy tymi dwiema energiami są niewielkie i dla niektórych kształtów praktycznie niezauważalne – przykładowo dla pełnej sfery wartość DEF pozostaje identyczna (0.77%) zarówno przy 60, jak i 120 MeV. Oznacza to, że w tym zakresie energetycznym efekt radiosensybilizacji pozostaje stabilny, a zwiększenie energii wiązki nie prowadzi jeszcze do istotnego wzmocnienia dawki. Można to tłumaczyć faktem, że protony o energii 120 MeV mają większy zasięg niż przy 60 MeV, ale jednocześnie ich LET jest niższy, przez co proces generacji wtórnych elektronów w bezpośrednim sąsiedztwie GNP nie jest znacząco intensyfikowany.

Najciekawsze wnioski pojawiają się dopiero przy energii 180 MeV. W tym przypadku wartości DEF dla pełnych sfer, sześciąt oraz cylindrów osiągają poziom od 0.90% do 1.25%. Oznacza to wyraźny wzrost w stosunku do niższych energii, rzędu 30–40% w zależności od kształtu nanocząstki. Na przykład dla pełnej sfery DEF rośnie z 0.77% (dla 60 MeV) do 1.03% (dla 180 MeV), co odpowiada przyrostowi o około 33%. Jeszcze wyraźniejszy wzrost można zaobserwować dla sześciąt – z 0.79% do 1.10% (ok. +39%) – oraz dla cylindrów, gdzie zmiana wynosi z 0.67% do 0.96% (ok. +43%). Taki trend świadczy o tym, że protony o wysokiej energii, docierając głębiej do obszaru fantomu, w którym umieszczono GNP, generują więcej wtórnych elektronów niskoenergetycznych. To właśnie te elektrony są odpowiedzialne za lokalne zwiększenie depozycji energii, co znajduje odzwierciedlenie w rosnących wartościach DEF [141, 9].

Warto podkreślić, że tendencja wzrostu DEF wraz z energią wiązki jest spójna zarówno dla stężenia 21.5 mg/cm³, jak i dla wyższego stężenia 29.5 mg/cm³. Przy wyższych koncentracjach efekt ten jest nawet bardziej wyraźny, szczególnie dla energii 180 MeV. Dla pełnej sfery DEF wzrasta wówczas z 1.03% (dla stężenia 21.5 mg/cm³) do 1.21% (dla stężenia 29.5 mg/cm³). Podobnie dla sześciatu obserwuje się wzrost z 1.10% do 1.25%. Pokazuje to, że w przypadku wysokich energii zwiększona liczba nanocząstek w obszarze tarczowym prowadzi do istotnego wzrostu prawdopodobieństwa interakcji skutkujących emisją wtórnych elektronów. Natomiast przy niższych energiach (60 i 120 MeV) zwiększenie stężenia nie ma już tak dużego znaczenia – wartości DEF pozostają na podobnym poziomie lub nawet nieznacznie maleją, co sugeruje istnienie efektu saturacji.

Osobną kwestią pozostają wartości uzyskane dla pustych sfer, które w badanych konfiguracjach wskazują na brak wzrostu, a nawet niewielki spadek zdeponowanej dawki (rzędu 0.01 do 0.25%). Zjawisko to może wynikać z efektów geometrycznych, takich jak osłabienie emisji elektronów wtórnych przez pustą strukturę, oraz z ograniczeń symulacyjnych przy wartościach DEF bardzo bliskich zeru. Co jednak istotne, trend energetyczny dla pustych sfer jest odmienny od tego obserwowanego dla pełnych kształtów, co podkreśla, jak duże znaczenie ma geometria nanocząstek w procesie radiosensybilizacji.

Podsumowując, wyniki jednoznacznie pokazują, że energia wiązki protonowej jest jednym z kluczowych czynników determinujących skuteczność wzmocnienia dawki przez nanocząstki złota. Przy niskich energiach (60 i 120 MeV) efekt radiosensybilizacji jest umiarkowany i względnie stabilny. Dopiero przy wysokiej energii (180 MeV) obserwuje się istotny wzrost DEF, który może sięgać nawet 40% w porównaniu z wartościami dla niższych energii. Z klinicznego punktu widzenia oznacza to, że wykorzystanie GNP w terapii protonowej może być szczególnie korzystne w

sytuacjach, gdy stosowane są wiązki o wysokiej energii, pozwalające na precyzyjne zdeponowanie dawki w obszarze piku Bragga. Wyniki te stanowią istotny argument za dalszymi badaniami nad synergicznym działaniem nanocząstek złota i terapii protonowej w zakresie wysokich energii, a także wskazują na konieczność dokładnej optymalizacji zarówno stężenia, jak i kształtu nanocząstek w przyszłych zastosowaniach klinicznych.

3.3 Analiza wpływu kształtu nanocząstek

Kształt nanocząstek złota (GNP) stanowi istotny czynnik wpływający na uzyskiwane wartości współczynnika wzmocnienia dawki (DEF). W przeprowadzonych symulacjach rozpatrywano cztery geometrie: pełne sfery, sześciany, cylindry oraz puste sfery. Każda z tych struktur charakteryzuje się odmiennym stosunkiem powierzchni do objętości oraz specyfiką rozkładu gęstości materiału, co bezpośrednio przekłada się na intensywność emisji elektronów wtórnych oraz mechanizmy deponowania energii w mikro-fantomie.

Uzyskane wyniki wskazują, że najkorzystniejsze wartości DEF odnotowano w przypadku pełnych sfer i sześcianów. Obie geometrie generowały porównywalne wartości wzrostu dawki, mieszczące się w zakresie od około 0.7% przy niższych energiach i stężeniach do ponad 1.2% przy energii 180 MeV i najwyższej gęstości nanocząstek (tab. 3.1). W szczególności sześciany osiągały maksymalne wartości DEF powyżej 1.25%, przewyższając tym samym pozostałe geometrie. Efekt ten można wiązać z obecnością ostrych krawędzi, które sprzyjają powstawaniu lokalnych obszarów o zwiększonej depozycji energii. Wyniki te są zgodne z obserwacjami z literatury, wskazującymi, że heterogeniczny rozkład pola elektrycznego wokół nanostruktur o ostrych kształtach może zwiększać emisję elektronów wtórnych i tym samym nasilać radiosensybilizację [141].

Cylindry wykazywały wartości DEF nieco niższe niż pełne sfery i sześciany. W większości przypadków mieściły się one w przedziale 0.3–0.9%, co oznacza o około 10–20% mniejsze wzmocnienie niż dla dwóch pierwszych geometrii. Wynik ten można interpretować jako konsekwencję mniej korzystnego stosunku powierzchni do objętości oraz kierunkowego charakteru oddziaływań, które redukują liczbę wtórnych elektronów docierających do centralnych obszarów mikro-fantomu. Niemniej jednak, uzyskane wartości wskazują, że cylindry mogą stanowić alternatywną geometrię w projektowaniu nanocząstek, oferując umiarkowane, lecz stabilne wzmocnienie dawki.

Odrębnym przypadkiem są puste sfery, które we wszystkich konfiguracjach energii i stężenia nanocząstek nie wykazywały wzrostu zdeponowanej energii, a nawet generowały niewielkie ujemne wartości DEF. Interpretacja tego zjawiska została szczegółowo przedstawiona w sekcji *Charakterystyka ogólna wyników*, gdzie omówiono mechanizmy związane z tym typem struktury. W niniejszej analizie należy jedynie podkreślić, że puste sfery stanowią najmniej efektywną geometrię w badanych układach, a ich zastosowanie w praktyce klinicznej nie znajduje uzasadnienia.

Podsumowując, uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują, że geometria nanocząstek złota istotnie wpływa na uzyskany efekt radiosensybilizacji. Największe wzmocnienie efektu terapeutycznego obserwuje się dla sześcianów i pełnych sfer, podczas gdy cylindry oferują umiarkowane wartości, a puste sfery nie wykazują praktycznych korzyści. Z punktu widzenia dalszych badań i potencjalnych zastosowań klinicznych,

kształt nanocząstek powinien być traktowany jako równie ważny parametr, jak ich stężenie oraz energia wiązki protonowej. Wyniki te potwierdzają także wcześniejsze doniesienia wskazujące, że dokładne modelowanie nanostruktur w symulacjach in silico jest kluczowe dla poprawnej oceny ich potencjału jako radiosensybilizatorów [9].

3.4 Analiza wpływu zastosowanego modelu obliczeniowego

Wyniki uzyskane w ramach niniejszej pracy pokazują, że wybór modelu obliczeniowego w środowisku GEANT4 ma istotny wpływ na wartości współczynnika wzmocnienia dawki (DEF) w mikro-fantomie zawierającym nanocząstki złota. Porównanie modeli GEANT4-DNA oraz Livermore ujawnia szereg różnic (tab. 3.2), które wynikają przede wszystkim ze sposobu opisu generacji oraz propagacji elektronów wtórnych o niskich energiach. Zagadnienie to ma kluczowe znaczenie, gdyż właśnie elektrony wtórne odpowiadają w największym stopniu za lokalną depozycję energii w otoczeniu nanocząstek, a tym samym za radiosensybilizujący charakter GNP.

W przypadku obliczeń prowadzonych z wykorzystaniem bibliotek GEANT4-DNA zaobserwowano, że dla nanokulek i nanokostek napromienianych protonami o energiach 60 i 120 MeV wartości DEF początkowo rosną wraz ze wzrostem stężenia nanocząstek do poziomu 21.5 mg/cm^3 , a następnie ulegają nieznacznemu spadkowi. Zjawisko to można wiązać z coraz większą absorpcją wtórnych elektronów w samych nanocząstkach przy wyższych stężeniach, co ogranicza ilość energii przekazywanej do otaczającego ośrodka. Dla energii 180 MeV, inaczej niż w opisanych wcześniej przypadkach, maksimum DEF obserwowane jest dla nanocylindrów, podczas gdy dla nanokulek i nanokostek DEF rośnie w całym badanym zakresie stężeń. Sugeruje to, że przy wyższych energiach efekt osłabienia depozycji związany z absorpcją elektronów wtórnych w nanostrukturach jest mniej istotny niż dla energii niższych, a kluczową rolę odgrywa całkowita liczba generowanych elektronów wtórnych.

Warto zwrócić uwagę na szczególną sytuację nanocylindrów. Przy niższych energiach protonów (60 i 120 MeV) zaobserwowano wstępny spadek wartości DEF. Wynika to z faktu, że w symulacjach cylindry były orientowane wzdłuż osi wiązki protonowej, co skutkowało wydłużeniem drogi, jaką musiały pokonywać protony i wtórne elektrony wewnątrz złotych nanostruktur. Zwiększona absorpcja w ich objętości prowadziła do redukcji energii przekazywanej dalej, do środowiska wodnego. W niskich stężeniach, gdzie dominującym mechanizmem powinno być przekazywanie energii do otoczenia, efekt „pułapkowania” elektronów wewnątrz nanocylindrów prowadził do lokalnego spadku dawki. Dopiero przy wyższych energiach, kiedy liczba wtórnych cząstek generowanych na jednostkę objętości rośnie, efekt ten ulega osłabieniu.

Porównanie wyników uzyskanych z użyciem modeli GEANT4-DNA i modeli Livermore pozwala zauważyć wyraźne różnice w odwzorowaniu procesów mikroskopowych. W modelach GEANT4-DNA śledzenie elektronów prowadzone jest do energii granicznej 10 eV, co oznacza, że elektrony o bardzo niskich energiach mogą być transportowane na znacznych dystansach, deponując energię zarówno w nanocząstkach, jak i w ich najbliższym otoczeniu. W konsekwencji przy wyższych stężeniach GNP obserwowany jest efekt nasycenia DEF, a nawet jego spadek, wynikający z dominującej absorpcji energii w samych nanocząstkach. Modele te są bardziej złożone

obliczeniowo, jednak pozwalają na wierniejsze odwzorowanie zjawisk zachodzących w skali nanometrycznej.

Z kolei modele Livermore przyjmują inną granicę energii dla śledzenia elektronów wtórnych. W tym przypadku elektrony o energiach poniżej 250 eV są absorbowane w miejscu swojego powstania i nie są dalej propagowane w symulacji. Takie uproszczenie powoduje, że elektrony generowane w atomach złota mają znacznie mniejsze szanse na penetrację środowiska otaczającego nanocząstkę i deponowanie tam energii. W praktyce prowadzi to do tego, że wartości DEF obliczane z użyciem modeli Livermore są generalnie wyższe niż w przypadku GEANT4-DNA, ponieważ energia nie jest „zatrzymywana” w strukturach nanocząstek, lecz przypisywana od razu do ośrodka. W rezultacie efekt wzrostu dawki w obecności GNP wydaje się bardziej wyraźny.

Różnice między obydwojema podejściami można również interpretować w kontekście ograniczeń fizycznych i obliczeniowych. Modele Livermore, poprzez stosowanie wyższego progu energii śledzenia elektronów, znacząco redukują liczbę kroków obliczeniowych w symulacji, co skutkuje krótszym czasem obliczeń. Z kolei GEANT4-DNA, oferując bardziej szczegółowy opis oddziaływań, wymaga znacznie większych zasobów obliczeniowych. Wybór modelu zależy zatem od celu badania: jeśli priorytetem jest odwzorowanie procesów w skali nano i mikro, konieczne jest zastosowanie GEANT4-DNA, natomiast jeśli badanie koncentruje się na efektach makroskopowych i wymaga dużej liczby powtórzeń symulacji, bardziej praktycznym rozwiązaniem mogą być modele Livermore.

Podsumowując, analiza wyników wskazuje, że wybór modelu obliczeniowego istotnie kształtuje interpretację uzyskanych wartości DEF. GEANT4-DNA pozwala uchwycić zjawiska związane z generacją i propagacją elektronów wtórnych o bardzo niskich energiach, co prowadzi do bardziej realistycznego, ale też bardziej złożonego obrazu depozycji energii. Modele Livermore, choć prostsze i mniej kosztowne obliczeniowo, mogą przeszacowywać wartości DEF, zwłaszcza przy wysokich stężeniach nanocząstek. W praktyce badawczej optymalnym podejściem wydaje się być wykorzystanie obu modeli w sposób komplementarny, co umożliwia zarówno szybką ocenę trendów ogólnych, jak i szczegółowe analizy procesów zachodzących w skali nanometrycznej.

3.5 Analiza błędów statystycznych i procesów fizycznych związanych z depozycją energii

W niniejszej pracy szczególną uwagę poświęcono dokładności przeprowadzonych symulacji oraz analizie procesów fizycznych prowadzących do wzrostu dawki w obecności nanocząstek złota (GNP) (tab. 3.3). W pierwszej kolejności należy omówić charakterystykę błędów statystycznych, a następnie przejść do opisu mechanizmów oddziaływania promieniowania protonowego w obszarze piku Bragga, który ma decydujące znaczenie dla interpretacji uzyskanych wyników.

Błąd statystyczny, zdefiniowany jako odchylenie standardowe przy poziomie ufności 0.95 i wyrażony w procentach, nie przekracza dziesiątych części procenta dla wyznaczonych wartości współczynnika wzmocnienia dawki (DEF). Tak niewielka wartość błędu świadczy o wysokiej powtarzalności otrzymanych wyników i stabilności charakterystyk opisujących zmiany dawek. Szczegółowe wartości błędów statystycznych dla poszczególnych przypadków, a także uzyskane dawki wyrażone w μGy ,

Wpływ kształtu, ilości oraz rozkładu nanocząstek złota na zdeponowaną dawkę w radioterapii.

Tabela 3.2: Współczynniki wzmocnienia dawki, DEF (%), w objętości V 1 dla dwóch najwyższych rozważanych stężeń masowych GNP i dla początkowych energii protonów 60, 120 i 180 MeV, wraz z porównaniem modeli fizycznych użytych do obliczeń.

Dane z obliczeń korzystających z modelu GEANT4-DNA				
Energia [MeV]	Wzrost % dawki dla stężenia 21.5 mg/cm ³			Wzrost % dawki dla stężenia 0.28 mg/cm ³
	Pełna sfera	Sześcian	Cylinder	Pusta sfera
60	0.77 %	0.79 %	0.67 %	-0.09 %
120	0.77 %	0.77 %	0.64 %	-0.01 %
180	1.03 %	1.10 %	0.96 %	-0.02 %
Energia [MeV]	Wzrost % dawki dla stężenia 29.5 mg/cm ³			Wzrost % dawki dla stężenia 0.39 mg/cm ³
60	0.73 %	0.73 %	0.30 %	-0.25 %
120	0.71 %	0.69 %	0.39 %	-0.17 %
180	1.21 %	1.25 %	0.90 %	-0.18 %
Dane z obliczeń korzystających z modelu Livermore				
Energia [MeV]	Wzrost % dawki dla stężenia 21.5 mg/cm ³			Wzrost % dawki dla stężenia 0.28 mg/cm ³
	Pełna sfera	Sześcian	Cylinder	Pusta sfera
60	1.08 %	1.11 %	1.13 %	0.06 %
120	0.95 %	0.95 %	0.98 %	0.11 %
180	1.03 %	1.05 %	1.02 %	0.08 %
Energia [MeV]	Wzrost % dawki dla stężenia 29.5 mg/cm ³			Wzrost % dawki dla stężenia 0.39 mg/cm ³
60	1.54 %	1.53 %	1.27 %	0.27 %
120	1.42 %	1.48 %	1.19 %	0.52 %
180	1.45 %	1.39 %	1.26 %	0.27 %

zostały zestawione w tabeli 4. Uzyskana precyzja pozwala na wiarygodne porównywanie zarówno wartości bezwzględnych zdeponowanych dawek, jak i obliczonych współczynników DEF. Oznacza to, że nawet niewielkie różnice w uzyskanych wynikach można traktować jako rzeczywisty efekt fizyczny, a nie artefakt numeryczny wynikający z niedokładności symulacji Monte Carlo. Wysoka dokładność jest również zgodna z wcześniejszymi doniesieniami literaturowymi, które wskazują, że zastosowanie bibliotek GEANT4 oraz GATE pozwala uzyskać odchylenia standardowe na poziomie poniżej 1% dla podobnych układów symulacyjnych.

Analiza wyników wskazuje, że niezależnie od początkowej energii wiązki protonowej (60, 120 oraz 180 MeV), obserwowane wzrosty dawek w badanym mikro-fantomie są zbliżone. Zjawisko to wynika z faktu, że w pobliżu piku Bragga widmo energetyczne protonów słabo zależy od energii cząstek pierwotnych (rys. 4). Bezpośrednio przed pikiem Bragga protony stanowią 99.4% całkowitego promieniowania w przypadku wiązki 60 MeV, 99.0% dla wiązki 120 MeV oraz 98.9% dla wiązki 180 MeV. Pozostała część promieniowania to elektrony i fotony powstające w wyniku procesów nieelastycznych z udziałem protonów w jądrach atomowych. Uwzględniając fakt, że liniowy współczynnik transferu energii (LET) dla protonów jest znacznie wyższy niż dla elektronów i fotonów, można stwierdzić, że wkład tych ostatnich do dawki pochłoniętej jest marginalny. Innymi słowy, to właśnie protony są dominującymi nośnikami energii w obszarze piku Bragga, a ich rola w procesie uszkodzania struktur biologicznych jest kluczowa.

Energia zdeponowana przez elektrony wtórne (powstające w wyniku jonizacji atomów przez protony) oraz fotony (pochodzące z procesów relaksacji atomowej) jest traktowana jako energia bezpośrednio przekazywana przez protony. Wynika to z faktu, że to właśnie procesy jonizacji atomów przez protony stanowią główny mechanizm przekazywania energii do napromienianego ośrodka. Elektrony wtórne, mimo że odgrywają istotną rolę w skali nano- i mikrometrycznej, stanowią efekt pośredni od-

Tabela 3.3: Dawki w μGy pochłonięte przez wodę w objętości V1 z nanocząstkami złota i bez nich oraz odchylenie standardowe z poziomem ufności 0,95, wyprowadzono z fluktuacji statystycznych. Dawki odpowiadają liczbie 10^5 protonów pierwotnych, która została zasymulowana w obliczeniach dawek dla maksymalnych rozważanych stężeń PNB pełnych i pustych nanocząstek. Dawki obliczono za pomocą obu zastosowanych modeli procesów fizycznych.

Dane z modelu GEANT4-DNA				
60 [MeV]	Cylinder	Sześcian	Pełna sfera	Pusta sfera
Z nanocząstkami	945.3±0.2	949.3±0.2	949.3±0.2	940.1±0.2
Bez nanocząstek	942.4±0.2			
120 [MeV]	Cylinder	Sześcian	Pełna sfera	Pusta sfera
Z nanocząstkami	447.0±0.1	448.3±0.1	448.4±0.1	444.5±0.1
Bez nanocząstek	445.3±0.1			
180 [MeV]	Cylinder	Sześcian	Pełna sfera	Pusta sfera
Z nanocząstkami	247.3±0.1	248.1±0.1	248.0±0.1	244.6±0.1
Bez nanocząstek	245.0±0.1			
Dane z modelu Livemore				
60 [MeV]	Cylinder	Sześcian	Pełna sfera	Pusta sfera
Z nanocząstkami	930.8±0.1	933.24±0.1	933.6±0.1	936.6±0.1
Bez nanocząstek	919.16±0.1			
120 [MeV]	Cylinder	Sześcian	Pełna sfera	Pusta sfera
Z nanocząstkami	408.3±0.1	409.46±0.1	593.34±0.1	405.6±0.1
Bez nanocząstek	403.5±0.1			
180 [MeV]	Cylinder	Sześcian	Pełna sfera	Pusta sfera
Z nanocząstkami	131.2±0.1	131.36±0.1	131.44±0.1	129.926±0.1
Bez nanocząstek	129.56±0.1			

działań protonów. Najwyższe pojedyncze piki obserwowane w widmie energii pochodzą od fotonów generowanych podczas anihilacji pozytonów. Pozytony powstają wskutek tworzenia par elektron–pozyton, których źródłem są wysokoenergetyczne fotony wytworzone w procesach nieelastycznych z udziałem protonów i neutronów. Szczególną rolę odgrywa tutaj reakcja (p, n) zachodząca w jądrach atomów tlenu, prowadząca do powstawania neutronów i wysokoenergetycznych kwantów promieniowania.

W procesie (p, pn) z udziałem izotopu tlenu-16 powstaje izotop tlenu-15, który następnie ulega rozpadowi poprzez wychwyt elektronowy oraz rozpad β^+ . Oba te procesy dostarczają dodatkowych pozytonów do napromienianego środowiska, które w procesie anihilacji z elektronami generują fotony o energii 511 keV. Obserwowane w widmie piki stanowią zatem dowód na zachodzenie reakcji jądrowych i przemian radioaktywnych, które towarzyszą oddziaływaniu wysokoenergetycznych protonów z ośrodkiem.

Wkład neutronów do dawki terapeutycznej w badanych warunkach jest marginalny, jednak ich obecność nie może być całkowicie pominięta. Neutrony powstają przede wszystkim w wyniku procesów nieelastycznych, takich jak reakcje (p, n) czy (p, pn) , które zachodzą w jądrach atomów lekkich, np. tlenu. Choć bezpośrednia depozycja energii przez neutrony jest stosunkowo niewielka, to ich obecność może wpływać na wtórne procesy radiacyjne, w tym generację nowych protonów wtórnych lub wtórnych reakcji jądrowych. Zagadnienie to zostało szerzej omówione w literaturze [?, 118], a uzyskane wyniki niniejszej pracy są z nimi zgodne, potwierdzając, że neutrony nie stanowią istotnego składnika dawki w terapii protonowej.

Podsumowując, przeprowadzone analizy wskazują na wysoką dokładność symulacji i dużą powtarzalność uzyskanych wyników, co umożliwia rzetelną interpretację efektów fizycznych. Wyniki jednoznacznie potwierdzają dominującą rolę protonów w obszarze piku Bragga oraz marginalny wpływ elektronów i fotonów wtórnych pochodzących z procesów nieelastycznych. Wkład neutronów, choć obecny, nie wpływa w istotny sposób na zdeponowaną dawkę terapeutyczną. Obserwowane zjawiska, takie jak obecność fotonów anihilacyjnych czy produkty reakcji jądrowych, wskazują na złożoność procesów towarzyszących oddziaływaniu protonów z materią, jednak ich znaczenie praktyczne w kontekście dawki pochłoniętej jest ograniczone. Ostatecznie, uzyskane wyniki potwierdzają, że terapia protonowa, dzięki właściwościom związanym z pikiem Bragga, pozwala na precyzyjną kontrolę nad depozycją energii w obszarze guza, przy jednoczesnej minimalizacji dawki w tkankach zdrowych. Wysoka dokładność symulacji Monte Carlo stanowi dodatkowe potwierdzenie skuteczności tego podejścia i jego użyteczności w badaniach *in silico*.

Rozdział 4

Dyskusja wyników

4.1 Wprowadzenie do dyskusji

Badania przeprowadzone w ramach niniejszej pracy koncentrowały się na ocenie potencjału nanocząstek złota (GNP) jako czynników radiosensybilizujących w protonoterapii. Wykorzystanie symulacji Monte Carlo, zrealizowanych w środowisku GEANT4 oraz GATE, pozwoliło na uzyskanie precyzyjnych danych dotyczących rozkładu dawki w obecności i przy braku nanostruktur w fantomie wodnym. Szczególną uwagę poświęcono analizie kształtu nanocząstek (kule, sześciany, cylindry), ich stężenia oraz energii wiązki protonowej (60, 120, 180 MeV). Równoległe zastosowanie dwóch różnych modeli fizycznych – GEANT4-DNA oraz GEANT4-Livermore – umożliwiło identyfikację rozbieżności wynikających z odmiennych założeń dotyczących transportu cząstek wtórnych.

Tego typu podejście ma charakter kompleksowy, ponieważ łączy aspekty geometryczne (kształt i rozmiar nanocząstek), fizyczne (energia wiązki i widmo cząstek wtórnych) oraz modelowe (różnice pomiędzy kodami Monte Carlo). Analiza wyników wskazuje jednoznacznie, że wpływ nanocząstek na depozycję energii w środowisku wodnym, modelującym tkanki miękkie, jest zauważalny, choć stosunkowo niewielki w skali makroskopowej. Jest to zgodne z hipotezami formułowanymi w literaturze [145, 100], które podkreślają, iż kluczową rolę odgrywają procesy zachodzące w bezpośrednim sąsiedztwie nanocząstek, natomiast efekt całkowity dla objętości makroskopowych jest ograniczony. W niniejszej dyskusji przedstawiono szczegółową interpretację uzyskanych wyników, ich odniesienie do badań eksperymentalnych oraz implikacje dla zastosowań klinicznych.

4.2 Wpływ kształtu i stężenia nanocząstek na DEF

Jednym z głównych celów badań było ustalenie, czy kształt nanocząstek złota ma istotny wpływ na wartości współczynnika wzmocnienia dawki (DEF). Wyniki wskazują, że niezależnie od kształtu (kule, sześciany, cylindry), DEF rośnie wraz ze wzrostem stężenia nanocząstek. Najwyższe wartości zanotowano przy stężeniach rzędu 29.5 mg/cm^3 , co potwierdza wyniki wcześniejszych symulacji i badań eksperymentalnych [146, 147]. Jednak charakter zależności nie jest liniowy – przy najwyższych stężeniach obserwuje się stabilizację lub nawet niewielki spadek wartości DEF, szczególnie w przypadku nanocylindrów.

Interpretacja tego zjawiska wskazuje na złożony mechanizm transportu wtórnych elektronów. Dla nanocylindrów orientacja ich dłuższej osi równoległe do kierunku wiązki protonowej powoduje wydłużenie dróg, jakie muszą pokonać elektrony wtórne, zanim opuszczą nanostrukturę. Skutkuje to zwiększoną absorpcją energii wewnątrz nanocząstki i ograniczoną emisją elektronów do otaczającego środowiska, co prowadzi do spadku DEF w makroskopowej objętości fantomu. Jest to zgodne z obserwacjami [148], które wskazują, że dla określonych konfiguracji geometria nanocząstki może sprzyjać pochłanianiu energii, a nie jej emisji.

W przypadku nanokulek i nanokostek zależności są prostsze – wartości DEF rosną stabilnie wraz ze stężeniem, a różnice pomiędzy kształtami są nieznaczne. Fakt ten można wytłumaczyć podobnymi objętościami i masami badanych nanostruktur, które determinują zbliżoną efektywność oddziaływania z protonami i wtórnymi elektronami. Wyniki wskazują zatem, że w skali makroskopowej wybór kształtu nanocząstki nie jest krytycznym parametrem, natomiast kluczowe znaczenie ma ich stężenie w tkankach nowotworowych.

4.3 Rola energii wiązki protonowej

Analiza wpływu energii protonów (60, 120, 180 MeV) na wartości DEF wykazała stosunkowo niewielkie różnice pomiędzy badanymi energiami. Obserwacje te można wytłumaczyć podobieństwem widm protonowych w rejonie piku Bragga, które w niewielkim stopniu zależą od energii początkowej wiązki [126]. Bezpośrednio przed maksimum dawki protony stanowią ponad 98% promieniowania, natomiast wkład elektronów i fotonów, pochodzących z procesów nieelastycznych, jest marginalny. W związku z tym, zmiany w wartościach DEF wynikają przede wszystkim z właściwości nanocząstek, a nie z energii protonów.

Należy jednak podkreślić, że przy energii 180 MeV zaobserwowano nieco wyższe wartości DEF w przypadku nanocylindrów. Może to wynikać z większej penetracji protonów oraz wyższego udziału wtórnych elektronów o średnich energiach, które są zdolne do opuszczania nanocząstki i depozycji energii w otoczeniu. W literaturze [?, ?] podkreśla się, że energia wiązki protonowej ma większe znaczenie w przypadku analiz mikro- i nanodosymetrycznych, natomiast w skali makroskopowej efekt ten jest mniej wyraźny.

4.4 Porównanie modeli obliczeniowych

Jednym z najistotniejszych elementów dyskusji jest porównanie wyników uzyskanych z użyciem modeli GEANT4-DNA i GEANT4-Livermore. Modele te różnią się przede wszystkim zakresem energii wtórnych elektronów, które są śledzone w trakcie symulacji. W GEANT4-DNA elektrony są śledzone do energii rzędu 10 eV, co pozwala na bardziej szczegółową analizę procesów na poziomie nanometrycznym. W modelu Livermore śledzenie kończy się dla energii poniżej 250 eV, co znacząco zmniejsza liczbę kroków obliczeniowych, ale jednocześnie ogranicza dokładność odwzorowania transportu cząstek niskoenergetycznych.

W konsekwencji, w modelu GEANT4-DNA większa liczba elektronów wtórnych jest absorbowana w nanocząstkach, co obniża wartości DEF w otaczającym ośrodku. Natomiast model Livermore, ignorując część tego transportu, przewiduje wyższe

wartości DEF. Różnice te zostały odnotowane także w innych badaniach [147, 148] i wskazują, że dobór modelu obliczeniowego ma kluczowe znaczenie dla wyników symulacji. W praktyce klinicznej oznacza to, że przewidywane wartości DEF mogą być zależne od przyjętych założeń modelowych, co utrudnia bezpośrednie porównania pomiędzy różnymi badaniami.

4.5 Zestawienie z wynikami eksperymentalnymi

Symulacje *in silico* wykazały, że wartości DEF w analizowanych warunkach nie przekraczają kilku procent, najczęściej oscylując wokół 1–2%. Są to wartości stosunkowo niskie w porównaniu z wynikami badań eksperymentalnych, w których obserwowano wzrosty rzędu kilkunastu czy nawet kilkudziesięciu procent [149, 150]. Rozbieżność ta sugeruje, że same procesy fizyczne nie tłumaczą w pełni efektu radiosensytyzacji indukowanej przez GNP.

Eksperymenty wskazują, że kluczowe znaczenie mogą mieć procesy chemiczne (generacja reaktywnych form tlenu) oraz biologiczne (lokalizacja nanocząstek wewnątrz komórek, ich interakcje z DNA). Jak podkreślono w [151], produkcja ROS w obecności nanocząstek może być wielokrotnie większa niż sugerują to same symulacje fizyczne, a efekty biologiczne – takie jak zaburzenie naprawy DNA czy indukcja apoptozy – dodatkowo wzmacniają efekt terapeutyczny.

4.6 Znaczenie procesów chemicznych i biologicznych

Zrozumienie efektu radiosensytyzacji wymaga integracji trzech etapów oddziaływania promieniowania: fizycznego, chemicznego i biologicznego [152]. Symulacje Monte Carlo wiernie odwzorowują etap fizyczny, jednak nie obejmują bezpośrednio późniejszych procesów. Etap chemiczny obejmuje powstawanie wolnych rodników i ROS, które odgrywają kluczową rolę w uszkodzaniu struktur biologicznych. Z kolei etap biologiczny dotyczy odpowiedzi komórki, w tym mechanizmów naprawy DNA, indukcji apoptozy czy nekrozy.

Brak pełnego uwzględnienia tych etapów w symulacjach może prowadzić do niedoszacowania efektów radiosensytyzacji. Dlatego też konieczne są dalsze badania łączące symulacje fizyczne z modelami biochemicznymi oraz walidacja wyników poprzez eksperymenty *in vitro* i *in vivo*. W ten sposób możliwe będzie stworzenie całościowego obrazu mechanizmów radiosensytyzacji i lepsze przewidywanie efektów klinicznych.

4.7 Implikacje kliniczne

Wyniki badań mają istotne znaczenie dla przyszłości radioterapii protonowej. Choć wartości DEF uzyskane w niniejszej pracy są stosunkowo niskie, należy pamiętać, że efekt radiosensytyzacji jest zjawiskiem lokalnym. Nawet niewielki wzrost depozycji energii w bezpośrednim otoczeniu nanocząstki może prowadzić do istotnych uszkodzeń struktur komórkowych, szczególnie DNA. Z tego względu, skuteczność kliniczna terapii z udziałem GNP zależy w dużej mierze od ich akumulacji w komórkach nowotworowych oraz od ich subkomórkowej lokalizacji [153, 154].

Wpływ kształtu, ilości oraz rozkładu nanocząstek złota na zdeponowaną dawkę w radioterapii.

Kolejnym aspektem jest możliwość łączenia nanocząstek złota z innymi strategiami terapeutycznymi, takimi jak immunoterapia czy terapia celowana. Nanocząstki mogą pełnić rolę nie tylko radiosensybilizatorów, lecz także nośników leków, co otwiera nowe perspektywy dla terapii skojarzonej. W tym kontekście, uzyskane wyniki stanowią istotny krok w kierunku dalszego rozwoju spersonalizowanej protonoterapii z udziałem nanotechnologii.

Rozdział 5

Konkluzje

W niniejszej pracy zaprezentowano wyniki badań symulacyjnych opartych na metodzie Monte Carlo, których celem było zrozumienie roli nanocząstek złota (GNP) w terapii protonowej. Szczególną uwagę poświęcono ocenie współczynników wzmocnienia dawki (DEF) w warunkach klinicznych, przy zróżnicowanych kształtach i stężeniach nanostruktur, a także przy użyciu dwóch odmiennych modeli obliczeniowych: GEANT4-DNA oraz GEANT4-Livermore. Uzyskane wyniki pozwalają sformułować kilka istotnych wniosków, które mają znaczenie zarówno w kontekście doskonalenia metod badawczych *in silico*, jak i w przyszłych zastosowaniach klinicznych.

Przeprowadzone symulacje potwierdzają, że metoda Monte Carlo stanowi niezwykle użyteczne narzędzie do analizy procesów związanych z radioterapią protonową, zwłaszcza w skali mikro- i nanometrycznej. Dzięki swojej zdolności do precyzyjnego odwzorowania torów cząstek i uwzględniania szerokiego spektrum procesów fizycznych, umożliwia ona analizę zjawisk trudnych lub wręcz niemożliwych do uchwycenia w badaniach eksperymentalnych. Dotyczy to w szczególności badania depozycji energii w obecności nanocząstek o zróżnicowanych właściwościach geometrycznych i materiałowych. W niniejszej pracy Monte Carlo umożliwiło przeprowadzenie symulacji, które były wolne od ograniczeń związanych z czułością detektorów czy trudnościami technologicznymi, a jednocześnie pozwoliły na porównanie wpływu różnych modeli obliczeniowych.

Jednym z kluczowych obserwacji jest fakt, że nanocząstki złota rzeczywiście prowadzą do wzrostu depozycji energii w rejonie piku Bragga, jednak wartości te są stosunkowo niewielkie. Maksymalne odnotowane wartości DEF sięgały około 1–1.5% w zależności od modelu i stężenia GNP, co jest znacząco mniejsze niż wartości obserwowane w przypadku innych rodzajów promieniowania wykorzystywanego w radioterapii, takich jak promieniowanie fotonowe czy elektronowe. Zjawisko to można tłumaczyć odmiennym charakterem oddziaływania protonów, dla których głównym mechanizmem transferu energii jest jonizacja, a udział wtórnych elektronów i fotonów w całkowitej dawce jest niewielki. W efekcie, możliwości zwiększenia dawki przez nanocząstki w terapii protonowej są ograniczone w porównaniu z technikami opartymi na promieniowaniu elektromagnetycznym.

Wyniki jednoznacznie potwierdzają, że współczynnik DEF zależy od stężenia nanocząstek złota w ośrodku. Największe wartości obserwowane były dla objętości całkowicie wypełnionych atomami złota, co wskazuje na dominującą rolę masy i gęstości nanostruktur w procesach oddziaływania. Jednak zależność ta nie jest ściśle liniowa – przy wyższych stężeniach pojawia się efekt nasycenia, a w niektórych

przypadkach nawet niewielki spadek wartości DEF. Zjawisko to można wiązać z ograniczoną możliwością emisji wtórnych elektronów z nanocząstek w przypadku wysokiej gęstości, co prowadzi do ich absorpcji wewnątrz nanostruktur, a nie do dodatkowej depozycji energii w otaczającym środowisku wodnym.

W analizie istotną rolę odegrał również kształt nanocząstek, jednak należy podkreślić, że jego wpływ był ograniczony. Dla sfer, sześciątów i cylindrów o podobnych objętościach różnice w wartościach DEF były stosunkowo niewielkie. W przypadku cylindrów orientacja ich osi względem kierunku wiązki miała pewne znaczenie, szczególnie dla niższych energii protonów, co wiąże się z wydłużonymi torami wtórnych elektronów wewnątrz struktury. Niemniej jednak, ogólny wniosek płynący z symulacji jest taki, że geometria nanocząstek, przy zbliżonych objętościach, ma mniejsze znaczenie niż ich stężenie. Wynik ten znajduje odzwierciedlenie w literaturze, gdzie podkreślano, iż kluczowym czynnikiem determinującym radiosensytyzację jest ilość złota zdeponowanego w guzie, a nie sam kształt cząstek.

Jednym z ważniejszych aspektów badań było porównanie dwóch modeli obliczeniowych: GEANT4-DNA i GEANT4-Livermore. Obserwowane różnice w przewidywanych wartościach DEF mają swoje źródło w odmiennej obsłudze transportu niskoenerygetycznych elektronów. Model GEANT4-DNA pozwala na śledzenie torów elektronów aż do energii rzędu 10 eV, co daje pełniejszy obraz procesów w skali nanometrycznej. Z kolei model Livermore zatrzymuje śledzenie poniżej 250 eV, co upraszcza obliczenia, ale prowadzi do przewidywania wyższych wartości DEF. Oznacza to, że wybór modelu ma bezpośredni wpływ na uzyskiwane wyniki, a tym samym porównania między różnymi pracami mogą być obarczone istotnymi różnicami metodologicznymi. W praktyce stanowi to wyraźne ograniczenie interpretacyjne i podkreśla potrzebę dalszej standaryzacji symulacji.

Analiza wpływu energii wiązki protonowej na wartości DEF nie wykazała znaczących różnic w badanym zakresie (60–180 MeV). Jest to zgodne z przewidywaniami teoretycznymi, według których widma protonów w rejonie pików Bragga charakteryzują się dużym podobieństwem, niezależnie od energii początkowej. Oznacza to, że w praktyce klinicznej zmiana energii wiązki nie będzie miała istotnego znaczenia dla stopnia radiosensytyzacji indukowanej przez nanocząstki złota. Wynik ten ma znaczenie praktyczne, ponieważ wskazuje, że potencjalne wykorzystanie GNP w protonoterapii może być rozważane niezależnie od energii stosowanej wiązki, co upraszcza planowanie leczenia.

Na podstawie przeglądu literatury oraz uzyskanych wyników można stwierdzić, że wciąż istnieje szereg nieścisłości i rozbieżności pomiędzy poszczególnymi badaniami *in silico*. Różnice te wynikają zarówno z przyjętych założeń modelowych, jak i złożoności procesów fizycznych, chemicznych i biologicznych towarzyszących interakcji promieniowania z nanocząstkami. Dotychczasowe symulacje różnią się pod względem przyjętych parametrów, takich jak rozmiary, stężenia czy kształty nanocząstek, a także warunki napromieniania. Dodatkowo, brak jednolitych protokołów symulacyjnych utrudnia porównywanie wyników i wyciąganie spójnych wniosków. W związku z tym, konieczne jest opracowanie standaryzowanych procedur badawczych, które uwzględniałyby możliwie szerokie spektrum parametrów i pozwalały na porównywalność wyników pomiędzy różnymi grupami badawczymi.

Podsumowując, niniejsze badania potwierdzają, że choć nanocząstki złota mogą wpływać na depozycję energii w protonoterapii, to efekt ten jest stosunkowo niewielki w skali makroskopowej. Wyniki wskazują jednak na istotną rolę procesów fizycznych

Wpływ kształtu, ilości oraz rozkładu nanocząstek złota na zdeponowaną dawkę w radioterapii.

zachodzących w bezpośrednim sąsiedztwie nanocząstek, co może mieć znaczenie dla radiosensytyzacji na poziomie komórkowym i molekularnym. Kluczowe znaczenie dla dalszego rozwoju tej dziedziny będą miały badania łączące symulacje *in silico* z eksperymentami *in vitro* i *in vivo*, a także modele integrujące etapy fizyczne, chemiczne i biologiczne. Tylko takie podejście pozwoli w pełni zrozumieć mechanizmy radiosensytyzacji i wykorzystać potencjał nanotechnologii w radioterapii protonowej.

Bibliografia

- [1] textitEvidence-based estimates of the demand for radiotherapy. Delaney GP, Barton MB Clin Oncol (R Coll Radiol). 2015 Feb; 27(2):70-6.
- [2] textitDNA double strand break repair: a radiation perspective. Kavanagh JN, Redmond KM, Schettino G, Prise KM Antioxid Redox Signal. 2013 Jun 20; 18(18):2458-72.
- [3] textitComputational approach for determining the spectrum of DNA damage induced by ionizing radiation. Nikjoo H, O'Neill P, Wilson WE, Goodhead DT Radiat Res. 2001 Nov; 156(5 Pt 2):577-83.
- [4] <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/linear-energy-transfer>. url<https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/linear-energy-transfer> textitDostęp:01.07.2019r.
- [5] textitKhlebtsov N, Dykman L. Biodistribution and toxicity of engineered gold nanoparticles. Chem Soc Rev. 2011.
- [6] Agostinelli S, Allison J, Amako K, Apostolakis J, Araujo H, Arce P, et al. GEANT4—a simulation toolkit. Nucl Instrum Methods Phys Res A. 2003;506(3):250–303.
- [7] Allison J, Amako K, Apostolakis J, Araujo H, Dubois PA, Asai M, et al. Geant4 developments and applications. IEEE Trans Nucl Sci. 2006;53(1):270–278.
- [8] Allison J, Amako K, Apostolakis J, Arce P, Asai M, Aso T, et al. Recent developments in Geant4. Nucl Instrum Methods Phys Res A. 2016;835:186–225.
- [9] Incerti S, Ivanchenko A, Karamitros M, Mantero A, Moretto P, Tran HN, et al. Comparison of GEANT4 very low energy cross section models with experimental data in water. Med Phys. 2010;37(9):4692–4708.
- [10] dos Santos G, Meylan S, Villagrasa C, Clairand I, Incerti S. Geant4-DNA simulations using complex DNA geometries generated by the DnaFabric tool. Comput Phys Commun. 2018;222:108–120.
- [11] Geant4 Collaboration. *Geant4 User Documentation*. CERN, 2023. <https://geant4-userdoc.web.cern.ch/>.

- [12] J. Allison, K. Amako, et al. *Geant4 User's Guide for Toolkit Developers*. CERN, 2023. <https://geant4-userdoc.web.cern.ch/UsersGuides/ForToolkitDeveloper/>.
- [13] <http://www.if.pw.edu.pl/~pluta/pl/dyd/mtj/zal1/pz03/klimaszewski/html/geant4.html>. url<http://www.if.pw.edu.pl/pluta/pl/dyd/mtj/zal1/pz03/klimaszewski/html/geant4.html> Dostęp tekst11.02.2018r.
- [14] Allison J, Amako K, Apostolakis J, Arce P, Asai M, Aso T et al. Recent developments in Geant4. *textitNucl Instrum Methods Phys Res A*. 2016;835:186–225.
- [15] J. Allison, L. Goosens, S. Agostinelli, J. Apostolakis, L. Urban, et al. Geant4 visualization system. *Computer Physics Communications*, 97:180–220, 1997.
- [16] T. Basaglia et al. Optimizing geometry navigation in geant4 with hierarchical smart voxels. *Journal of Physics: Conference Series*, 2438(1):012019, 2024.
- [17] Agostinelli S, Allison J, Amako K, Apostolakis J, Araujo H, Arce P, et al. GEANT4 — a simulation toolkit. *textitNucl Instrum Methods Phys Res A*. 2003;506(3):250–303.
- [18] M. Augelli, G. Chiarelli, C. Donato, S. Guatelli, M. G. Pia, et al. Evaluation of geant4 hadronic models in the energy range 20 mev to 200 mev. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 56(4):2397–2404, 2009.
- [19] J. Apostolakis et al. Experiences with geant4 in high energy physics. In *Proceedings of the International Conference on Computing in High Energy and Nuclear Physics (CHEP)*, pages 123–130. IEEE, 2004.
- [20] Incerti S, Champion C, Ivanchenko A, Karamitros M, Mantero A, Moretto-Capelle P, et al. The Geant4-DNA project. *Int J Model Simul Sci Comput*. 2018;9(2):1840004.
- [21] Lei F, Truscott P, Dyer C, Hands A, Quaghebeur B, Heynderickx D. Applications of Geant4 to space radiation dosimetry and effects. *IEEE Trans Nucl Sci*. 2002;49(6):2788–2793.
- [22] Tran HN, Bardeau JF, Bordage MC, Incerti S. Application of Geant4 in material analysis: A review. *Nucl Instrum Methods Phys Res B*. 2016;383:4–18.
- [23] McMahon SJ, Paganetti H, Prise KM. Nanoscale radiation biology and oncology. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;13(10):627–642.
- [24] Okada S, Asai M, Sasaki T, Murakami K. Geant4 towards GPU acceleration. *J Phys Conf Ser*. 2019;1194:032027.
- [25] Paganini M, de Oliveira L, Nachman B. Machine learning for particle simulation in high energy physics. *Ann Rev Nucl Part Sci*. 2019;69:175–197.
- [26] Schuemann J, McNamara AL, Ramos-Méndez J, Perl J, Held KD, Paganetti H, et al. Radiotherapy physics and biology using Geant4-DNA. *Radiat Prot Dosimetry*. 2019;183(1-2):240–245.

- [27] Katz R, Villagrasa C, Francis Z, Incerti S. The Geant4-DNA chemistry extension: overview and recent developments. *Radiat Prot Dosimetry*. 2019;183(1-2):222–229.
- [28] Okada S, Sasaki T, Murakami K. Applications of Geant4-DNA in radiobiology and space science. *J Radiat Res*. 2020;61(2):143–152.
- [29] Perales Á, Sánchez-Parcerisa D, Udías JM. Proton dose calculations using Geant4 and the influence of nuclear models. *Phys Med Biol*. 2016;61(11):4361–4376.
- [30] Janssens G, Souris K, Bolst D, Tran LT, Guatelli S, Rosenfeld AB, et al. A Geant4 study of out-of-field dose in proton therapy: secondary neutrons and photons. *Phys Med Biol*. 2018;63(9):095007.
- [31] McMahon SJ, Hyland WB, Muir MF, Coulter JA, Jain S, Butterworth KT, et al. Nanodosimetry of gold nanoparticles in radiotherapy: Monte Carlo simulations using Geant4-DNA. *Nanoscale*. 2016;8(1):581–589.
- [32] Jan S, Benoit D, Becheva E, Carlier T, Cassol F, Descourt P, et al. GATE V6: a major enhancement of the GATE simulation platform enabling modelling of radiation physics, biology and imaging. *Phys Med Biol*. 2011;56(4):881–901.
- [33] Favaudon V, Caplier L, Monceau V, Pouzoulet F, Sayarath M, Fouillade C, et al. Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice. *Sci Transl Med*. 2014;6(245):245ra93.
- [34] Jan S, Santin G, Strul D, Staelens S, Assié K, Autret D, et al. GATE: a simulation toolkit for PET and SPECT. *textitPhys Med Biol*. 2004;49(19):4543–4561.
- [35] Simulations in emission tomography using GATE – I Buvat presentation (CERN) — short history, time modeling, collaboration growth. *citeBuvat-GateTiming*.
- [36] “Introduction – GATE documentation.” *OpenGATE ReadTheDocs*. Accessed [date]. Available: GATE ... *citeOpenGATEDocumentation*.
- [37] “Publications — Project GATE.” *OpenGATE official website*. Accessed [date]. *citeOpenGATEPublications*.
- [38] OpenGATE collaboration. “OpenGATE collaboration (official site).” *cite-OpenGATEOfficial*.
- [39] Jan S, Benoit D, Becheva E, Carlier T, Cassol F, Descourt P, et al. GATE V6: a major enhancement of the GATE simulation platform enabling modelling of radiation physics, biology and imaging. *textitPhys Med Biol*. 2011;56(4):881–901.
- [40] Sarrut D, Bardiès M, Buvat I, Ferrer L, Ginovart N, Groves RM, et al. A review of the use and potential of the GATE Monte Carlo simulation code for radiation therapy and dosimetry applications. *textitMed Phys*. 2014;41(6):064301.

- [41] Daniel MC, Astruc D. Gold nanoparticles: assembly, supramolecular chemistry, quantum-size-related properties, and applications toward biology, catalysis, and nanotechnology. *Chem Rev.* 2004;104(1):293–346.
- [42] Dreaden EC, Alkilany AM, Huang X, Murphy CJ, El-Sayed MA. The golden age: gold nanoparticles for biomedicine. *Chem Soc Rev.* 2012;41(7):2740–79.
- [43] Boisselier E, Astruc D. Gold nanoparticles in nanomedicine: preparations, imaging, diagnostics, therapies and toxicity. *Chem Soc Rev.* 2009;38(6):1759–82.
- [44] https://commons.wikimedia.org/wiki/File:TEM_image_of_gold_nanoparticles_and_nanorods.jpg. Wikimedia Commons. *emph*: TEM image of gold nanoparticles and nanorods. Dostępne online: [urlhttps://commons.wikimedia.org/wiki/File:TEM_image_of_gold_nanoparticles_and_nanorods.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:TEM_image_of_gold_nanoparticles_and_nanorods.jpg) (S44.0).
- [45] <https://www.nisenet.org/catalog/scientific-image-gold-nanoparticles>. NISE Network. *emph*: Gold Nanoparticles TEM Image. Dostępne online: [urlhttps://www.nisenet.org/catalog/scientific-image-gold-nanoparticles](https://www.nisenet.org/catalog/scientific-image-gold-nanoparticles) (licencja CC BY-NC-SA 3.0 US).
- [46] Freestone I, Meeks N, Sax M, Higgitt C. The Lycurgus Cup – a Roman nanotechnology. *Gold Bull.* 2007;40(4):270–7.
- [47] Faraday M. The Bakerian lecture: experimental relations of gold (and other metals) to light. *Philos Trans R Soc Lond.* 1857;147:145–81.
- [48] Brust M, Walker M, Bethell D, Schiffrin DJ, Whyman R. Synthesis of thiol-derivatised gold nanoparticles in a two-phase liquid–liquid system. *J Chem Soc Chem Commun.* 1994;7:801–2.
- [49] Jain PK, Huang X, El-Sayed IH, El-Sayed MA. Noble metals on the nanoscale: optical and photothermal properties and some applications. *Acc Chem Res.* 2008;41(12):1578–86.
- [50] Huang X, Jain PK, El-Sayed IH, El-Sayed MA. Plasmonic photothermal therapy (PPTT) using gold nanoparticles. *Lasers Med Sci.* 2008;23(3):217–28.
- [51] Ghosh P, Han G, De M, Kim CK, Rotello VM. Gold nanoparticles in delivery applications. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008;60(11):1307–15.
- [52] Sperling RA, Rivera Gil P, Zhang F, Zanella M, Parak WJ. Biological applications of gold nanoparticles. *Chem Soc Rev.* 2008;37(9):1896–908.
- [53] Connor EE, Mwamuka J, Gole A, Murphy CJ, Wyatt MD. Gold nanoparticles are taken up by human cells but do not cause acute cytotoxicity. *Small.* 2005;1(3):325–7.
- [54] Chithrani BD, Ghazani AA, Chan WC. Determining the size and shape dependence of gold nanoparticle uptake into mammalian cells. *Nano Lett.* 2006;6(4):662–8.

- [55] Hainfeld JF, Slatkin DN, Smilowitz HM. The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice. *textitPhys Med Biol.* 2004;49(18):N309–15.
- [56] McMahon SJ, Mendenhall MH, Jain S, Currell FJ. Radiotherapy in the presence of contrast agents: a general figure of merit and its application to gold nanoparticles. *textitPhys Med Biol.* 2008;53(20):5635–51.
- [57] Butterworth KT, McMahon SJ, Currell FJ, Prise KM. Physical basis and biological mechanisms of gold nanoparticle radiosensitization. *textitNanoscale.* 2012;4(16):4830–8.
- [58] Lechtman E, Chattopadhyay N, Cai Z, Mashouf S, Reilly R. Implications on clinical scenario of gold nanoparticle radiosensitization. *textitPhys Med Biol.* 2011;56(15):4631–47.
- [59] Khlebtsov N, Dykman L. Biodistribution and toxicity of engineered gold nanoparticles: a review of in vitro and in vivo studies. *textitChem Soc Rev.* 2011;40(3):1647–71.
- [60] Link S, El-Sayed MA. Size and temperature dependence of the plasmon absorption of colloidal gold nanoparticles. *textitJ Phys Chem B.* 1999;103(21):4212–7.
- [61] Jain PK, Lee KS, El-Sayed IH, El-Sayed MA. Calculated absorption and scattering properties of gold nanoparticles of different size, shape, and composition: applications in biological imaging and biomedicine. *textitJ Phys Chem B.* 2006;110(14):7238–48.
- [62] Kreibig U, Vollmer M. *textitOptical Properties of Metal Clusters.* Berlin: Springer; 1995.
- [63] Maier SA. *textitPlasmonics: Fundamentals and Applications.* New York: Springer; 2007.
- [64] Oldenburg SJ, Averitt RD, Westcott SL, Halas NJ. Nanoengineering of optical resonances. *textitChem Phys Lett.* 1998;288(2–4):243–7.
- [65] Henglein A. Small-particle research: physicochemical properties of extremely small colloidal metal and semiconductor particles. *textitChem Rev.* 1989;89(8):1861–73.
- [66] El-Sayed MA. Some interesting properties of metals confined in time and nanometer space of different shapes. *textitAcc Chem Res.* 2001;34(4):257–64.
- [67] Bond GC, Louis C, Thompson DT. *textitCatalysis by Gold.* London: Imperial College Press; 2006.
- [68] Hashmi ASK, Hutchings GJ. Gold catalysis. *textitAngew Chem Int Ed Engl.* 2006;45(47):7896–936.
- [69] Turkevich J, Stevenson PC, Hillier J. A study of the nucleation and growth processes in the synthesis of colloidal gold. *textitDiscuss Faraday Soc.* 1951;11:55–75.
- [70] Frens G. Controlled nucleation for the regulation of the particle size in monodisperse gold suspensions. *textitNature Phys Sci.* 1973;241:20–2.

- [71] Oliveira A.E.F., Pereira A.C., Resende M.A.C., Ferreira L.F. Gold Nanoparticles: A Didactic Step-by-Step of the Synthesis Using the Turkevich Method, Mechanisms, and Characterizations. *textitAnalytica*, 2023; 4(2): 250-263. DOI:10.3390/analytica4020020.
- [72] Hostetler MJ, Wingate JE, Zhong CJ, Harris JE, Vachet RW, Clark MR, et al. Alkanethiolate gold cluster molecules with core diameters from 1.5 to 5.2 nm: core and monolayer properties as a function of core size. *textitLangmuir*. 1998;14(1):17–30.
- [73] Huang X, El-Sayed IH, Qian W, El-Sayed MA. Cancer cell imaging and photothermal therapy in the near-infrared region by using gold nanorods. *textitJ Am Chem Soc*. 2006;128(6):2115–20.
- [74] Love JC, Estroff LA, Kriebel JK, Nuzzo RG, Whitesides GM. Self-assembled monolayers of thiolates on metals as a form of nanotechnology. *textitChem Rev*. 2005;105(4):1103–69.
- [75] Zhang X-D, Wu D, Shen X, Chen J, Sun Y-M, Liu P-X, et al. Size-dependent in vivo toxicity of PEG-coated gold nanoparticles. *textitInt J Nanomedicine*. 2011;6:2071–81.
- [76] Ramasamy T, Ruttala HB, Gupta B, Poudel BK, Choi H-G, Yong CS, et al. Smart chemistry-based nanosized drug delivery systems for systemic applications: a comprehensive review. *textitJ Control Release*. 2014;193:51–70.
- [77] Liu W, Rose J, Plantevin S, Auffan M, Bottero JY, Vidaud C. Protein corona formation for nanomaterials and its biological consequences. *textitNat Nanotechnol*. 2007;2(9):577–83.
- [78] Huang X, Jain PK, El-Sayed IH, El-Sayed MA. Gold nanoparticles: interesting optical properties and recent applications in cancer diagnostics and therapy. *textitNanomedicine*. 2007;2(5):681–93.
- [79] El-Sayed IH, Huang X, El-Sayed MA. Surface plasmon resonance scattering and absorption of anti-EGFR antibody conjugated gold nanoparticles in cancer diagnostics: applications in oral cancer. *textitNano Lett*. 2005;5(5):829–34.
- [80] Durr NJ, Larson T, Smith DK, Korgel BA, Sokolov K, Ben-Yakar A. Two-photon luminescence imaging of cancer cells using molecularly targeted gold nanorods. *textitNano Lett*. 2007;7(4):941–5.
- [81] El-Sayed IH, Huang X, El-Sayed MA. Selective laser photo-thermal therapy of epithelial carcinoma using anti-EGFR antibody conjugated gold nanoparticles. *textitCancer Lett*. 2006;239(1):129–35.
- [82] Lal S, Clare SE, Halas NJ. Nanoshell-enabled photothermal cancer therapy: impending clinical impact. *textitAcc Chem Res*. 2008;41(12):1842–51.
- [83] Li J, Wang Y, Zhu Y, Oupický D. Recent advances in delivery of drug–nucleic acid combinations for cancer treatment. *textitJ Control Release*. 2013;172(2):589–600.
- [84] Khlebtsov N, Dykman L. Optical properties and biomedical applications of plasmonic nanoparticles. *textitJ Quant Spectrosc Radiat Transf*. 2010;111(1):1–35.

- [85] Her S, Jaffray DA, Allen C. Gold nanoparticles for applications in cancer radiotherapy: mechanisms and recent advancements. *textitAdv Drug Deliv Rev.* 2017;109:84–101.
- [86] Haume K, Rosa S, Grellet S, Śmiałek MA, Butterworth KT, Solov'yov AV, et al. Gold nanoparticles for cancer radiotherapy: a review. *textitCancer Nanotechnol.* 2016;7(1):8.
- [87] Dykman LA, Khlebtsov NG. Gold nanoparticles in biology and medicine: recent advances and prospects. *textitActa Naturae.* 2011;3(2):34–55.
- [88] Pan Y, Leifert A, Ruau D, Neuss S, Bornemann J, Schmid G, et al. Gold nanoparticles of diameter 1.4 nm trigger necrosis by oxidative stress and mitochondrial damage. *textitSmall.* 2009;5(18):2067–76.
- [89] Pan Y, Neuss S, Leifert A, Fischler M, Wen F, Simon U, et al. Size-dependent cytotoxicity of gold nanoparticles. *textitSmall.* 2007;3(11):1941–9.
- [90] Chen YS, Hung YC, Liao I, Huang GS. Assessment of the in vivo toxicity of gold nanoparticles. *textitNanoscale Res Lett.* 2009;4(8):858–64.
- [91] Murphy CJ, Gole AM, Stone JW, Sisco PN, Alkilany AM, Goldsmith EC, et al. Gold nanoparticles in biology: beyond toxicity to cellular imaging. *textitAcc Chem Res.* 2008;41(12):1721–30.
- [92] Albanese A, Tang PS, Chan WC. The effect of nanoparticle size, shape, and surface chemistry on biological systems. *textitAnnu Rev Biomed Eng.* 2012;14:1–16.
- [93] Perrault SD, Walkey C, Jennings T, Fischer HC, Chan WC. Mediating tumor targeting efficiency of nanoparticles through design. *textitNano Lett.* 2009;9(5):1909–15.
- [94] Wang X, Li J, Wang Y, Koenig K, Gjyzezi A, Giannakakou P, et al. A folate receptor-targeting nanoparticle minimizes drug resistance in a human cancer model. *textitProc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(16):6850–5.
- [95] Cho WS, Cho M, Jeong J, Choi M, Han BS, Shin HS, et al. Size-dependent tissue kinetics of PEG-coated gold nanoparticles. *textitToxicol Appl Pharmacol.* 2009;236(1):16–24.
- [96] Sonavane G, Tomoda K, Makino K. Biodistribution of colloidal gold nanoparticles after intravenous administration: effect of particle size. *textitColloids Surf B Biointerfaces.* 2008;66(2):274–80.
- [97] Seymour LW, Duncan R. The promiscuous nature of nanoparticles for drug delivery: when specificity is not desired. *textitJ Control Release.* 2013;172(1):334–5.
- [98] Shalaby T, Grotzer MA. Oxidative stress and novel antioxidant approaches in pediatric neuro-oncology. *textitAntioxid Redox Signal.* 2016;25(7):374–93.
- [99] Goodman CM, McCusker CD, Yilmaz T, Rotello VM. Toxicity of gold nanoparticles functionalized with cationic and anionic side chains. *textitBioconjug Chem.* 2004;15(4):897–900.

- [100] McMahon SJ, Hyland WB, Muir MF, et al. Biological consequences of nano-scale energy deposition near irradiated heavy atom nanoparticles. *Sci Rep*. 2011;1:18.
- [101] Kong T, Zeng J, Wang X, Yang X, Yang J, McQuarrie S, et al. Enhancement of radiation cytotoxicity in breast-cancer cells by localized attachment of gold nanoparticles. *Small*. 2008;4(9):1537–43.
- [102] Her S, Jaffray DA, Allen C. Gold nanoparticles for applications in cancer radiotherapy: Mechanisms and recent advancements. *Adv Drug Deliv Rev*. 2017;109:84–101.
- [103] Zhang XD, Wu D, Shen X, et al. Size-dependent radiosensitization of PEG-coated gold nanoparticles for cancer radiation therapy. *Biomaterials*. 2012;33(27):6408–19.
- [104] Dykman L, Khlebtsov N. Gold nanoparticles in biology and medicine: recent advances and prospects. *Acta Naturae*. 2011;3(2):34–55.
- [105] Sotiropoulos M, Simões S, Pispirigos K, et al. The impact of gold nanoparticles on radiation dose distribution: Monte Carlo study. *Med Phys*. 2017;44(7):3432–42.
- [106] Roeske JC, Nunez L, Hoggarth M, Labay E, Weichselbaum RR. Characterization of the theoretical radiation dose enhancement from nanoparticles. *Technol Cancer Res Treat*. 2007;6(5):395–401.
- [107] Polf JC, Bronk LF, Driessen WH, Arap W, Pasqualini R. Enhanced relative biological effectiveness of proton radiotherapy in tumor cells with internalized gold nanoparticles. *Appl Phys Lett*. 2011;98(19):193702.
- [108] Hainfeld JF, Slatkin DN, Focella TM, Smilowitz HM. Gold nanoparticles: a new X-ray contrast agent. *Br J Radiol*. 2006;79(939):248–53.
- [109] Goodhead DT. Initial events in the cellular effects of ionizing radiations: clustered damage in DNA. *Int J Radiat Biol*. 1994;65(1):7–17.
- [110] Nikjoo H, Uehara S, Emfietzoglou D. Interaction of radiation with matter. In: *Radiation Biophysics*. CRC Press; 2001. p. 31–79.
- [111] Ward JF. DNA damage produced by ionizing radiation in mammalian cells: identities, mechanisms of formation, and reparability. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*. 1988;35:95–125.
- [112] Spinks JWT, Woods RJ. *An Introduction to Radiation Chemistry*. 3rd ed. Wiley; 1990.
- [113] von Sonntag C. *Free-Radical-Induced DNA Damage and Its Repair*. Springer; 2006.
- [114] Nikjoo H, Uehara S, Emfietzoglou D. Interaction of radiation with matter on an atomic and nanometer scale: DNA damage and radiation quality. *Radiat Prot Dosimetry*. 2016;166(1-4):19–23.

- [115] Ward JF. The complexity of DNA damage: relevance to biological consequences. *Int J Radiat Biol.* 1994;66(5):427–432.
- [116] Goodhead DT. Energy deposition stochastics and track structure: what about the target? *Radiat Prot Dosimetry.* 2006;122(1-4):3–15.
- [117] Durante M, Loeffler JS. Charged particles in radiation oncology. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010;7(1):37–43.
- [118] Paganetti H. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;87(1):25–35.
- [119] Brenner DJ, Hall EJ. Secondary neutrons in clinical proton radiotherapy: A charged issue. *Radiother Oncol.* 2008;86(2):165–170. *endthebibliography.*
- [120] Joiner M, van der Kogel A. *Basic Clinical Radiobiology.* 5th ed. CRC Press; 2016.
- [121] Hall EJ, Giaccia AJ. *Radiobiology for the Radiologist.* 8th ed. Lippincott Williams Wilkins; 2018.
- [122] Bortfeld T. An analytical approximation of depth-dose distributions for therapeutic proton beams. *Phys Med Biol.* 2006;51(8):1379–1391.
- [123] Webb S. *Intensity-modulated radiation therapy.* Bristol: Institute of Physics Publishing; 2001.
- [124] Otto K. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med Phys.* 2008;35(1):310–317.
- [125] Durante M, Paganetti H. Nuclear physics in particle therapy: a review. *Rep Prog Phys.* 2016;79(9):096702.
- [126] Paganetti H. *Proton Therapy Physics.* CRC Press; 2012.
- [127] Lomax AJ. Intensity modulated proton therapy and its sensitivity to treatment uncertainties. *Phys Med Biol.* 2013;53(4):1043–1056.
- [128] Patel SH, et al. Clinical outcomes of proton vs photon therapy in pediatric CNS tumors: a systematic review. *Neuro Oncol.* 2020;22(10):1504–1516.
- [129] Parodi K. In vivo range verification in proton therapy by prompt gamma monitoring: A review. *Phys Med Biol.* 2017;62(3):R151–R196.
- [130] <https://www.ptcog.ch/>. Particle Therapy Co-Operative Group. PTCOG Patient Statistics 2025. Available: [urlhttps://www.ptcog.ch/](https://www.ptcog.ch/) [accessed 2025-09-25].
- [131] Favaudon V, et al. Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases differential response between normal and tumor tissue. *Sci Transl Med.* 2014;6(245):245ra93.
- [132] Kim JK, et al. Gold nanoparticles as a potent radiosensitizer in proton therapy. *Phys Med Biol.* 2016;61(12):4547–4560.
- [133] M. H. Kalos and P. A. Whitlock. *Monte Carlo Methods.* Wiley-VCH, 2nd edition, 2008.

- [134] Student. The probable error of a mean. *Biometrika*, 6(1):1–25, 1908.
- [135] B. Efron. Bootstrap methods: Another look at the jackknife. *The Annals of Statistics*, 7(1):1–26, 1979.
- [136] F. Salvat. *Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport*, volume 944 of *Lecture Notes in Physics*. Springer, 2019.
- [137] Schuemann J, McNamara AL, Ramos-Méndez J, Perl J, Held KD, Paganetti H, Incerti S. TOPAS-nBio: An extension to the TOPAS simulation toolkit for cellular and sub-cellular radiobiology. *Radiat Res.* 2019;191(2):125–138.
- [138] Incerti S, Ivanchenko A, Karamitros M, Mantero A, Moretto P, Tran HN, et al. Comparison of GEANT4 very low energy cross section models with experimental data in water. *Med Phys.* 2010;37(9):4692–4708.
- [139] McNamara AL, Kam W, Scarpelli M, Paganetti H, Held KD, Schuemann J. Incorporating DNA damage and repair models into Monte Carlo simulations of radiation-induced cell death. *Phys Med Biol.* 2016;61(2):646–672.
- [140] Incerti S, Baldacchino G, Bernal MA, Capra R, Champion C, Francis Z, et al. The Geant4-DNA project. *Int J Model Simul Sci Comput.* 2010;1(2):157–178.
- [141] McMahon SJ, et al. Biological consequences of nanoscale energy deposition near irradiated heavy atom nanoparticles. *textitScientific Reports.* 2016;6:22077. doi:10.1038/srep22077.
- [142] Verhaegen F, et al. Monte Carlo dose calculations in radiotherapy: The state of the art. *textitPhysics in Medicine Biology.* 2020;65(21):21TR01. doi:10.1088/1361-6560/abbf6f.
- [143] Brouwer A, et al. Advancing in silico medicine through high performance computing. *textitFront Med Technol.* 2021;3:696276. doi:10.3389/fmedt.2021.696276.
- [144] Paganetti H. Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations. *textitPhys Med Biol.* 2012;57(11):R99–117. doi:10.1088/0031-9155/57/11/R99.
- [145] Mesbahi A. A review on gold nanoparticles radiosensitization effect in radiation therapy of cancer. *textitRep. Pract. Oncol. Radiother.,* 2010; 15: 176–180.
- [146] Konefał A, et al. Influence of a shape of gold nanoparticles on the dose enhancement in the wide range of gold mass concentration for high-energy X-ray beams. *textitRep. Pract. Oncol. Radiother.,* 2020; 25: 579–585.
- [147] Rajabpour S, et al. Comparing Geant4 physics models for proton-induced dose deposition and radiolysis enhancement from a gold nanoparticle. *textitSci. Rep.,* 2022; 12: 1779.
- [148] Engels E, et al. Advances in modelling gold nanoparticle radiosensitization using new Geant4-DNA physics models. *textitPhys. Med. Biol.,* 2020; 65: 225017.

- [149] Smith CL, et al. Determination of dose enhancement caused by gold nanoparticles irradiated with proton, X-rays and electron beams. *textitRadiat. Meas.*, 2015; 82: 122–128.
- [150] Jeynes JC, et al. Investigation of gold nanoparticle radiosensitization mechanisms using protons of different energies. *textitPhys. Med. Biol.*, 2014; 59(21): 6431–6443.
- [151] Lo CY, et al. Gold-nanoparticles-enhanced production of reactive oxygen species in cells at spread-out Bragg peak under proton beam radiation. *textitACS Omega*, 2023; 8(20): 17922–17931.
- [152] Gerken LRH, et al. Prospects of nanoparticle-based radioenhancement for radiotherapy. *textitMater. Horiz.*, 2023; 10(10): 4059–4082.
- [153] Cui L, et al. Radiosensitization by gold nanoparticles: will they ever make it to the clinic? *textitRadiother. Oncol.*, 2017; 124: 344–356.
- [154] Penninckx S, et al. Gold nanoparticles as a potent radiosensitizer: a transdisciplinary approach from physics to patient. *textitCancers*, 2020; 12(8): 2021.

Spis rysunków

1.1	Schemat klas i ich połączeń między sobą [13].	5
1.2	Obraz TEM przedstawiający nanocząstki złota oraz nanopręty (nanorods). Różnorodność kształtów cząstek pozwala na analizę ich wpływu na radiosensytyzację w protonoterapii. Źródło: Wikimedia Commons, licencja CC BY-SA 4.0 [44].	14
1.3	Obraz TEM nanocząstek złota o większych rozmiarach (~80 nm). Widoczna jest różnorodność wielkości oraz kształtu cząstek, co ma znaczenie w badaniach nad zależnością efektywności radiosensytyzacji od rozmiaru i powierzchni cząstki. Źródło: NISE Network, licencja CC BY-NC-SA 3.0 US [45].	15
1.4	Schemat syntezy nanocząstek złota metodą Turkevicha: redukcja chlo-roaurianu cytrynianem sodu, formowanie nanocząstek i obserwacja zmiany barwy, charakterystyka. Źródło: Oliveira A.E.F., Pereira A.C., Resende M.A.C., Ferreira L.F., „Gold Nanoparticles: A Didactic Step-by-Step of the Synthesis Using the Turkevich Method, Mechanisms, and Characterizations”, MDPI, licencja CC BY 4.0 [71].	18
2.1	Kod źródłowy przedstawiający definicję objętości czynnej (detektor), wraz z wypełnieniem nanocząstkami sferycznymi złota.	38
2.2	Kod źródłowy przedstawiający definicję fantomu wodnego wraz z obudową z pleksi oraz wypełnieniem wodą.	39
2.3	Schemat objętości nanofantomu z określonymi wymiarami.	40
2.4	Spektrum energetyczne symulowanych wiązek protonowych.	41
2.5	Schematyczne przedstawienie pików Bragga, wraz z głębokością oraz względną dawką procentową.	42
2.6	Schemat układu wykorzystanego w symulacjach miał na celu wyjaśnienie mechanizmu wzrostu dawki wokół pojedynczej nanostruktury. a) Układ z całkowicie wypełnioną nanosferą, b) pustą sferą i c) układ bez nanocząstki.	43
2.7	Geometria symulowanego systemu a) do tworzenia pliku przestrzeni fazowej oraz b) do obliczeń dawki. GNP ułożone wzdłuż tego samego kierunku tworzą sznury nanocząstek. Przerywane linie w kolorze niebieskim, pomarańczowym i zielonym reprezentują przykładowe kierunki sznurów nanocząstek, równoległe odpowiednio do boków a, b i c mikrofantomu. Dodatkowo linie niebieska, pomarańczowa i zielona różnią się grubością. Linia pomarańczowa jest najgrubsza, a niebieska – najcieńsza.	45

- 3.1 Wizualizacja kształtu oraz umieszczenia względem wiązki protonowej cylindrycznej nanocząstki złota. 49
- 3.2 Widma energii zdeponowanej przez protony w wodzie bez nanocząstek (szary), w wodzie w pobliżu pojedynczej nanocząstki złota wypełnionej atomami (pomarańczowy) oraz w wodzie składającej się z warstwy powierzchniowej atomów złota o grubości 0,144 nm (niebieski). 50

Spis tabel

2.1	Kształty, rozmiary, objętości i masy symulowanych nanocząstek złota (GNP).	38
2.2	Liczba symulowanych nanocząstek w mikro-fantomie, ich rozmieszczenie wzdłuż osi oraz odpowiadające stężenia.	40
3.1	Współczynniki wzmocnienia dawki, DEF (%), w objętości V 1 dla dwóch najwyższych rozważanych stężeń masowych GNP i dla początkowych energii protonów 60, 120 i 180 MeV.	48
3.2	Współczynniki wzmocnienia dawki, DEF (%), w objętości V 1 dla dwóch najwyższych rozważanych stężeń masowych GNP i dla początkowych energii protonów 60, 120 i 180 MeV, wraz z porównaniem modeli fizycznych użytych do obliczeń.	55
3.3	Dawki w μGy pochłonięte przez wodę w objętości V1 z nanocząstkami złota i bez nich oraz odchylenie standardowe z poziomem ufności 0,95, wyprowadzono z fluktuacji statystycznych. Dawki odpowiadają liczbie 10^5 protonów pierwotnych, która została zasymulowana w obliczeniach dawek dla maksymalnych rozważanych stężeń PNB pełnych i pustych nanocząstek. Dawki obliczono za pomocą obu zastosowanych modeli procesów fizycznych.	56