

KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS

EVELINA JASELSKĖ

**POLIMERINIŲ DOZIMETRINIŲ GELIŲ FORMAVIMAS IR
FUNKCIONALIZAVIMAS NAUDOJANT FOTONŲ IR
ELEKTRONŲ SPINDULIUOTE**

Daktaro disertacijos santrauka
Technologijos mokslai, medžiagų inžinerija (T 008)

2021, Kaunas

Disertacija rengta 2015–2021 metais Kauno technologijos universiteto Matematikos ir gamtos mokslų fakulteto Fizikos katedroje. Dalis mokslinių tyrimų atlikta Elektros ir elektronikos fakulteto Elektronikos inžinerijos katedroje, Metrologijos institute bei LSMUL Kauno klinikų Onkologijos ir hematologijos klinikoje, Spindulinės terapijos skyriuje bei Neurochirurgijos klinikos Gama peilio sektoriuje. Mokslinius tyrimus rėmė Lietuvos mokslo taryba.

Mokslinė vadovė:

prof. dr. Diana ADLIENĖ (Kauno technologijos universitetas, technologijos mokslai, medžiagų inžinerija, T 008).

Redagavo: Inga Kvietkauskienė

Medžiagų inžinerijos mokslo krypties disertacijos gynimo taryba:

prof. habil. dr. Arvidas GALDIKAS (Kauno technologijos universitetas, technologijos mokslai, medžiagų inžinerija, T 008) – **pirmininkas**;

vyr. m. darb., dr. Viktoras GRIGALIŪNAS (Kauno technologijos universitetas, technologijos mokslai, medžiagų inžinerija, T 008);

dr. Gunta KIZANE (Latvijos universitetas, Cheminės fizikos institutas, gamtos mokslai, chemija, N 003);

prof. dr. Saulius MICKEVIČIUS (Vytauto Didžiojo universitetas, gamtos mokslai, fizika, N 002);

prof. pr. Jolita OSTRAUSKAITĖ (Kauno technologijos universitetas, technologijos mokslai, medžiagų inžinerija, T 008).

Disertacija bus ginama viešame Medžiagų inžinerijos mokslo krypties disertacijos gynimo tarybos posėdyje 2021 m. gruodžio 16 d. 14.00 val. Kauno technologijos universiteto Disertacijų gynimo salėje.

Adresas: K. Donelaičio g. 73-(403), 44249 Kaunas, Lietuva.

Tel. (370) 37 300 042; faks. (370) 37 324 144; el. paštas doktorantura@ktu.lt

Disertacijos santrauka išsiųsta 2021 m. lapkričio 16 d.

Su disertacija galima susipažinti interneto svetainėje <http://ktu.edu> ir Kauno technologijos universiteto bibliotekoje (K. Donelaičio g. 20, 44239 Kaunas).

TURINYS:

1. ĮVADAS	4
1.1. Darbo tikslas ir uždaviniai	5
1.2. Mokslinis naujumas	5
1.3. Autoriaus indėlis	6
2. LITERATŪROS APŽVALGA	7
2.1. Sudėtinių dalių įtaka dozimetrinių gelių jautrumui	7
2.2. Apšvitos parametrų įtaka dozimetrinių gelių savybėms	8
3. TYRIMO METODAI, ĮRANGA IR MEDŽIAGOS	9
3.1. Polimerinių dozimetrinių nPAG ^F ir VIPAR nd gelių ruošimas ir apšvitos metodika	9
<i>nPAG^F dozimetrinio gelio gamyba</i>	10
<i>VIPARnd dozimetrinio gelio gamyba</i>	11
<i>Dozimetrinių gelių apšvitos metodika</i>	11
3.2. Dozimetrinių gelių analizė taikant medžiagų charakterizavimo metodus 14	
3.3. Dozimetrinių gelių analizė naudojant medicininius nuskaitymo įrenginius	15
4. REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS	16
5. IŠVADOS	30
LITERATŪROS SĄRAŠAS	32
MOKSLINIŲ PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS	36
TRUMPA INFORMACIJA APIE DISERTACIJOS AUTORE	40
SUMMARY	41
CONCLUSIONS	43

1. ĮVADAS

Šių dienų medicinoje jonizuojančioji spinduliuotė padeda aptikti vėžinius susirgimus ir, esant poreikiui, kontroliuoti vėžinių ląstelių dauginimąsi. Efektyviausias onkologinių ligų gydymo būdas yra sudėtinių chirurgijos, chemoterapijos ir radioterapijos (radiochirurgijos) procedūrų derinys.

Spindulinės terapijos ar radiochirurgijos procedūros gali būti realizuojamos skirtingų tipų įrenginiais, tačiau dirbant kiekvienu iš jų dozimetrija yra privaloma.

Patikros procesui vykti reikalingi dozimetrai gaminami iš jonizuojančiajai spinduliuotei jautrių medžiagų, kurių cheminės ir fizinės savybės lemia perduotos energijos kiekį (sugertąją dozę) pasirinktam taikiniui. Jonizacinės kameros, optškai stimuliuojamos liuminescencijos (OSL) ar termoliuminescenciniai (TLD), cheminiai, puslaidininkiniai dozimetrai yra naudotini sugertosios dozės matavimams 2D projekcijoje, tačiau nepakankamai efektyvūs norint vertinti dozes tūryje. Dozimetrai, pagaminti polimerinių gelių pagrindu, yra tinkami vaizdinti integruotą dozės pasiskirstymą trimatėje erdvėje bei išgauti tūrinį dozės pasiskirstymo vaizdą. Polimerinio gelio sudėtis nesunkiai keičiama, pritaikant pagal poreikius radioterapijoje, brachiterapijoje, protonų, neutronų surinkimo terapijose, radiochirurgijoje ir kt. [1].

Pažymima, kad polimerinis dozimetrinis gelis nėra kasdieninis metodas gydymo įstaigose, tačiau tinkamas įrankis kryžminei gydymo planų, teorinių planavimų sistemų duomenų ar įrangos patikrai, mokslinių tyrimų tikslais, kai reikalinga dozimetrinė kontrolė keletu metodų laikantis Tarptautinės radiologinės saugos rekomendacijų (ICRP) [2, 3].

Dideli neapibrėžtumai, susidedantys iš atskirų komponentų, bei specialių dozimetriją atliekančio asmens žinių poreikis riboja polimerinių gelių, kaip kasdieninio patikros metodo, taikymą gydymo įstaigose.

Daugelyje atliktų tyrimų [4-8] gaminant polimerinius dozimetrus, derinant įvairias jonizuojančiajai spinduliuotei jautrias medžiagas, pabrėžiama, kad didelę įtaką galutiniam gamybos rezultatui bei dozometro jautrumui spinduliuotei turi fizinės medžiagų savybės, tikslumas ir preciziškumas gamybos metu bei gaminio laikymo sąlygos iki apšvitos.

Polimerizacijos intensyvumas geliniame dozimetre yra tiesiogiai susijęs su sugertosios dozės (energijos) kiekiu ir gali būti vertinamas taikant branduolių magnetinio rezonanso (BMR), kompiuterinės tomografijos (KT), Ramano spektroskopijos, ultragarso (UG) ar kitas vaizdinimo technologijas. Polimeriniai dozimetrai yra tinkamas įrankis vizualizuoti dozės sklaidą tūryje. Disertacijoje analizuojami modifikuoti normoksiniai PAG (nPAG) bei vinilpirolidono pagrindu (VIPAR) pagaminti dozimetriniai geliai, taip pat pristatyta tvarių polimerinių gelių koncepcija mechaniškai atskiriant apšvitintą bei neapšvitintą tūrius bei siekiant palyginti teoriškai sumodeliuotus ir eksperimento metu dėl jonizuojančiosios spinduliuotės poveikio suformuotus tūrius [9-10].

Pritaikius įvairius medžiagų analizės bei dozimetrinius/nuskaitymo metodus buvo pasiūlytas individualios dozimetrijos metodas onkologinėms ligomis sergančių pacientų planų patikrai, sukurti tvarūs polimeriniai dozimetriniai geliai (3D spausdinimo metodas). Tyrimai atlikti realizuojant didelės energijos gama fotonų bei elektronų pluoštus.

Darbo santraukoje glaustai aptariami gauti rezultatai pritaikius minėtus analizės bei nuskaitymo metodus ir pateiktos išvados pagal suformuotus uždavinius.

1.1. Darbo tikslas ir uždaviniai

Disertacijos darbo tikslas – suformuoti, išanalizuoti bei funkcionalizuoti dozimetrinius gelius mažų taikinių gydymui didele doze ir pasiūlyti jonizuojančiąja spinduliuote paremto 3D spausdinimo dozimetrijos koncepciją individualių gydymo planų patikrai radioterapijoje ir radiochirurgijoje.

Šiam tikslui pasiekti suformuoti uždaviniai:

1. parinkti ir pagaminti polimerinių gelių rinkinius, tinkamus didelės dozės mažų taikinių dozimetrijai, bei atlikti jų analizę;
2. ištirti bei įvertinti dozimetrinių gelių nuskaitymo metodus ir jų tinkamumą praktiniam naudojimui klinikinėje aplinkoje;
3. išvystyti bei realizuoti 3D spausdinimo jonizuojančiosios spinduliuotės pagrindu tvarių polimerinių gelių koncepciją;
4. atlikti bandomąją polimerinių dozimetrinių gelių pritaikymo ir funkcionalizavimo individualizuotai pacientų dozimetrijai tyrimą didelių dozių mažų taikinių radioterapijoje/radiochirurgijoje.

Dalis darbo rezultatų buvo gauti vykdant Lietuvos mokslo tarybos projektus: projektą MIP 17-104 „3D fantomo individualizuotai dozimetrijai spindulinėje terapijoje kūrimas“, (2017-2019) bei programos „Sveikas senėjimas“ projektą P-SEN-20-10 „Neurochirurginio Parkinsono ligos gydymo galimybių plėtra pritaikant molekulinis žymenis, Gama peilio technologiją ir individualizuotą dozimetriją“ (2020-2022). Ramano sklaidos matavimai spektrometru buvo atlikti KTU Medžiagų mokslo institute.

1.2. Mokslinis naujumas

Disertacijoje pademonstruoti modifikuoti normoksiniai hidrogeliai (nPAG ir VIPAR) yra pakankamai jautrūs užregistruoti didelės energijos jonizuojančiosios spinduliuotės sukeltus optinių savybių pokyčius polimerinėje gelio struktūroje mažuose ($\leq 1\text{cm}^3$) taikiniuose. Didžiausias nustatytas dozimetrinis jautris mažų dozių (iki 10 Gy) intervale buvo $0,081\text{ Gy}^{-1}\text{s}^{-1}$ nPAG^F ir $0,121\text{ Gy}^{-1}\text{s}^{-1}$ VIPARnd (⁶⁰Co apšvitos šaltinis). VIPARnd pasižymėjo pakankamu jautrumu ($0,035\text{ Gy}^{-1}\text{s}^{-1}$)

ir didelių (10-40 Gy) dozių, intervale. nPAG^F gelio sudėtyje buvo 3 wt % akrilamido (Aam), 3 wt % *N,N'* metileno bisakrilamido (Bis), 3-5 wt% želatinos, (89-91 wt%) distiliuoto vandens uo, 10 mM (THPC) su priedais; VIPARnd gelis buvo sudarytas iš 7,5 wt% želatinos, 4% *N,N'* metileno bisakrilamido (Bis), 32 mM vario sulfato pentahidrato $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 0,0007 wt% askorbo rūgšties (ASC), 8% *N*-vinilpirolidono ir distiliuoto vandens). Taip pat buvo sukurtos tvarių polimerinių gelių struktūros ir pirmą kartą pasiūlytas tūrinio 3D spausdinimo naudojant jonizuojančiąją spinduliuotę metodas.

Vykdam bandomąjį projektą suformuota individualizuotos dozimetrijos metodo naudojant polimerinius gelius koncepcija, kuri buvo išbandyta vykdam onkologinių pacientų gydymą taikant brachiterapiją bei gama peilio radiochirurgiją.

1.3. Autoriaus indėlis

Disertacijos autorė atrinko bei suformavo polimerinius nPAG bei VIPAR dozimetrinius gelius bei įvertino jų dozimetrines charakteristikas; parinko dozimetrinių gelių nuskaitymo metodus ir optimizavo parametrus. Autorė prisidėjo prie jonizuojančiąja spinduliuote paremto 3D spausdinimo koncepcijos kūrimo eksperimentiniu būdu tiriant sukibimo jėgas tarp apšvitintos bei neapšvitintos dozimetrinio gelio dalių ir sukūrė jų atskyrimo metodą.

Disertantė atliko visus klinikinius eksperimentus, susijusius su polimerinių gelių pritaikymu dozimetrijai radioterapijoje bei radiochirurgijoje.

Dvi su disertacijos tema susijusios publikacijos parengtos bendradarbiaujant su kitais doktorantais. Neringa Šeperienė savo disertacijoje kūrė padidintu jautrumu pasižyminčius polimerinius gelius ir kompozitus mažų dozių (nuo 0 iki 10 Gy) apšvitos, o Benas Gabrielis Urbonavičius sukūrė plazmoninius jutiklius su polimeriniais geliais, skirtus mažoms apšvitos dozėms (< 10 Gy) registruoti.

Disertacijos struktūra

Disertacija sudaryta iš 5 skyrių. Pirmajame skyriuje išdėstyta įžanga, tyrimo tikslas bei uždaviniai, autoriaus indėlis, rezultatų aprobacija. Antrajame skyriuje pateikta literatūros analizė dozimetrinių gelių tema, kartu apimanti ir naujausios informacijos apie polimerinių gelių taikymą tyrimuose apžvalgą. Tyrimo metodika, eiga ir matavimų įranga aprašyti trečiajame skyriuje. Ketvirtasis skyrius skirtas darbo rezultatų apžvalgai ir interpretacijai, o penktajame yra pateikiamos tyrimo išvados. Disertacija sudaryta iš 130 puslapių, įskaitant 2 priedus, 81 paveikslą, 15 lentelių, 143 literatūros šaltinius.

Rezultatų aprobacija

Disertacijos rezultatai paskelbti 10-yje mokslinių publikacijų: iš jų 3 su disertacijos tema susiję straipsniai publikuoti *Web of Science Clarivate Analytics* duomenų bazėje esančiuose leidiniuose, turinčiuose citavimo indeksą. 7 straipsniai publikuoti konferencijų, turinčių *CPCI* statusą, medžiagoje.

Tyrimo rezultatai taip pat buvo pristatyti 15 tarptautinių ir nacionalinių konferencijų.

Disertacijoje aptariamų nPAG polimerinių gelių sudėtis yra sudedamoji LT išradimo Nr. A61B 6/00 (paraiškos NR. 2019 538) „Spinduliuotės dozių, tenkančių pacientui išorinės spindulinės terapijos procedūrų metu, vizualizacijos sistema ir jos gamybos būdas“ dalis.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

Dozimetriniai hidro- ir polimeriniai geliai yra sudaryti iš jonizuojančiajai spinduliuotei jautraus monomero, susiuvėjo (ne visais atvejais), deguonies rišiklio, vandens bei želatinos. Tokios sudėties geliai dėl jonizuojančiosios spinduliuotės inicijuotos vandens radiolizės proceso bei laisvųjų radikalų formavimosi, jiems sąveikaujant su monomeru, linkę polimerizuotis [11]. Apšvitos sąlygotų cheminių procesų intensyvumas priklauso nuo sugertosios energijos kiekio (dozės dydžio) [12], o gelinio dozometro jautrumas dozei – nuo jo cheminės sudėties, spinduliuotės tipo, dozės galios. Dėl šios priežasties polimerinio gelio sudėties parinktis labai priklauso nuo to, kuriame įrenginyje ir kokiais dozimetrinei patikrai jis bus reikalingas.

Polimeriniai dozimetrai dėl juos sudarančio vandens kiekio (>80%) yra artimi hidrogeliams savo ekvivalentiškumu, o tankiu atitinka biologinius (žmogaus) minkštuosius audinius.

Dozimetriniais tikslais dažnai naudojami poliakrilamido pagrindu pagaminti PAG geliai. Jų jautris dozei sąlyginai nedidelis (0,08-1,10), tačiau paprastas gamybos procesas kambario temperatūroje, nepriklausomumas nuo dozės galios bei temperatūros pokyčių gamybos ir stingimo laikotarpiu suteikia pranašumo lyginant su kitais dozimetriniais geliais [13]. *N*-inilpirolidono pagrindu pagaminti VIPAR geliai siūlomi naudoti tuo atveju, kai iškyla gydymo planų patikros poreikis esant didelėms (daugiau ne 10 Gy) dozėms [14, 15], tačiau šie geliai mažiau jautrūs nedidelėms apšvitos dozėms (<10 Gy).

2.1. Sudėtinių dalių įtaka dozimetrinių gelių jautrumui

Apšvitinant polimerinius dozimetrus gali būti sukurtos skirtingos polimerinės struktūros, o jų dydis kinta priklausomai nuo gautinos dozės.

Pavyzdžiui, santykinai didelis susiuvėjo kiekis PAG tipo dozimetre geba sukurti tinkle poliakrilamido fragmentus, kurie gali būti matomi kaip mikro-gelio dalelės želatinos matricoje, o santykinai didelis monomero kiekis tirpale nulemia ilgų, linijinių grandinėlių formavimąsi be polinkio jungtis į tinklines struktūras.

Dėl šios priežasties PAG tipo geliuose rekomenduojamas vienodas monomero ir susiuvėjo kiekis [16], kad būtų užtikrintos monomero suvartojimas ir polimero formavimasis. Anot Jirasek ir Duzeli [17], minėtų komponentų kiekiai neturėtų nutolti nuo 3% vertės. VIPAR geliams šie kiekiai turi skirtis (didesnis procentinis susiuvėjo kiekis bendrame tūryje) dėl sudėtyje esančios askorbo rūgšties įtakos polimero formacijai.

Želatinos pagrindu sukurta matrica atlieka fizinę stabilumo funkciją gelyje ir išlaiko polimerizuotą struktūrą bendrame tūryje [18-19]. Jos procentinis kiekis tirpale gali lemti susiformavusio polimero dydį bei kiekį, nuo to priklauso ir dozimetrinio gelio jautris. Yra žinoma [20], kad procentinis želatinos kiekis tūryje turi poveikį relaksuojamumui R2 vaizdinant BMR metodu: mažesnis jos kiekis lemia silpniau išreikštą, tačiau platesnį R2 verčių intervalą.

Tetrakis hidroksimetil fosfonio chloridas (THPC) yra skirtas pašalinti reaktyvų deguonį iš gelio tirpalo. THPC koncentracija dozimetriniame gelyje turi įtakos dozės atsakai, ypač srityse, kur dozės gradientas yra didelis, todėl šio komponento procentinis kiekis gali kisti tik esant labai mažam intervalui nuo optimalios vertės [21]. Per mažas deguonies rišiklio kiekis tirpale neužtikrina pakankamo reaktyvaus deguonies pašalinimo ir sąlygoja silpną dozometro atsaką sugertajai dozei.

2.2. Apšvitės parametrų įtaka dozimetrinių gelių savybėms

Apšvitintų dozimetrinių gelių jautris ir dozės atsakas priklauso nuo sugertojo energijos tipo bei kiekio, dozės galios, temperatūros, gelio struktūros vientisumo bei stabilumo. Idealus 3D polimerinis dozimetras turėtų užtikrinti aukštą erdvinę skyrą bei nepriklausyti nuo dozės galios bei temperatūros pokyčių. Erdvinę skiriamąją gebą riboja vokselio dydis (tipiškai 1 mm³), o metakrilo rūgštis sudėtyje turinčių gelių jautris dozei slopsta didinant dozės galią [22].

Elektronų pluoštu apšvitintuose polimeriniuose geliuose vyksta tiesioginė jonizacija dėl tiesioginės elektronų sąveikos su monomero molekulėmis, todėl sukuriama skirtingo dydžio polimerinės struktūros [23]. Fotonai pirmiausiai sąveikauja vandeniu hidrogelelyje, taip sukurdami aktyviusius radikalus, kurie antriniame etape sąveikauja su monomero molekulėmis (netiesioginė jonizacija). Dėl šios priežasties jonizacija prasideda tada, kai sukuriamas pakankamas radikalų kiekis.

Dozimetriniai geliai gali būti nuskaitomi parenkant skirtingas technikas, o nuo pasirinkimo priklauso erdvinė skyra bei dozės jautrio įvertis. Anot literatūros

šaltinių [24-26], BMR yra tinkamiausias polimerinių gelių nuskaitymo metodas, suteikiantis ne vieną erdvinės skyros ir dozės jautrio įvertinimo būdą.

Radiacijos sukelti pokyčiai polimerinio gelio struktūrose dažnai vertinamo Ramano spektroskopijos metodu, o jautris dozei bei erdvinė skyra taip pat vertinami optiniais metodais.

3. TYRIMO METODAI, ĮRANGA IR MEDŽIAGOS

Šiame skyriuje aptariama dozimetrinių gelių gamybos metodika, detalizuota gelių cheminė sudėtis, parinkti apšvitos gama fotonų bei elektronų spinduliuote būdai bei parametrai.

3.1. Polimerinių dozimetrinių nPAG^F ir VIPARnd gelių ruošimas ir apšvitos metodika

Remiantis KTU mokslinės grupės „Radiacinė ir medicinos fizika“ sukaupta patirtimi, tolimesniems tyrimams pasirinkti nPAG bei VIPAR dozimetriniai geliai. Šie geliai gaminami esant normalioms kambario temperatūros sąlygoms, abiejų polimerinių gelių sudėtinė dalis yra susiuvėjas (kryžminis agentas) *N,N'* metileno bisakrilamidas (Bis), naudojamas kuriant polimerinius ryšius, abu polimerinių gelių tipai yra pakankamai jautrūs jonizuojančiosios spinduliuotės poveikiui, todėl tinkami dozimetrijai.

Siekiant padidinti polimerinių gelių jautrį jonizuojančiajai spinduliuotei ir sukurti tvarias struktūras, gebančias išlaikyti stabilią apšvitinto tūrio formą (tvarus polimeras), pirminiai abiejų tipų dozimetrinių gelių receptai buvo modifikuoti, koreguojant jų sudedamųjų dalių kiekius. Korekcijos atliekamos remiantis faktu [27], jog cheminiai pokyčiai ir polimerizacijos procesai geliuose priklauso nuo atskirų komponentų koncentracijos bendrame tūryje. Monomero ir susiuvėjo koncentracija lemia susidarančio polimero tinklo dydį ir tankį, taip pat nuo jos priklauso polimerinio dozimetrinio gelio jautris [28, 29].

Pažymėtina, kad didesnė susiuvėjo (Bis) koncentracija tiesiogiai susijusi su relaksacijos parametru R_2 BMR vaizdinime – jis taip pat didėja. Tolimesnis *N,N'* metileno bisakrilamido koncentracijos didinimas įgalina polimerizacijos greičio slopinimą, kuris galimai susijęs su monomero difuziškumo mažėjimu [16]. Polimerizuotų struktūrų Ramano spektrometrija [17] taip pat parodė susiuvėjo koncentracijos įtaką relaksuojamumui, todėl gelio sudedamųjų dalių koncentracijos buvo pasirinktos remiantis didesnio reaktyvaus susiuvėjo poreikiu, taip pat didesne želatinos koncentracija. Tai užtikrina mechaninį polimero stabilumą, reikalingą kuriant tvarias struktūras.

nPAG^F ir VIPARnd dozimetrinių gelių procentinių sudėčių variacijos pateiktos 1 lent.

1 lentelė. Polimerinių dozimetrinių gelių sudėtis

	Funkcija	Kiekis*	
		nPAG ^F	VIPAR nd
Želatina (iš kiaulės odos, A/300 bloom stiprumo, Sigma Aldrich)	Dozimetrinio gelio stabilumas, matrica	2-5 wt%	7-7,5-8 wt%
<i>N,N'</i> metileno bisakrilamidas (grynumo laipsnis $\geq 98\%$, Sigma Aldrich)	Susiuvėjas	3-3,5 wt%	4-5 wt%
Akrilamidas (grynumo laipsnis $\geq 99\%$, Sigma Aldrich)	Monomeras	3-3,5 wt%	
(Hidroksimetilo) fosfonio chloridas, THPC + hidrochinonas	Deguoies rišiklis	10-11 mM	
<i>N</i> -vinilpirolidonas (grynumo laipsnis $\geq 99\%$, Sigma Aldrich)	Monomeras		8-9 wt%
CuSO ₄ ·5H ₂ O (grynumo laipsnis $\geq 99\%$, Sigma Aldrich)			32 mM
Askorbo rūgštis (Sigma Aldrich)	Deguoies rišiklis		0,0007 wt%
Vanduo (distiliuotas)		~87-89 wt%	~80 wt%

*galutiniai naudotų cheminių komponentų kiekiai paryškinti. Želatinos procentinis kiekis koreguotas 1,0%, monomero ir susiuvėjo – 0,5% žingsniu.

nPAG^F dozimetrinio gelio gamyba

Kambario temperatūroje želatina sumaišoma su ½ viso kiekio vandens ir paliekama brinkti apie 20 minučių. Išbrinkus želatinai, supilamas likęs vandens kiekis ir visas mišinys šildomas iki ~40 °C nuolat maišant magnetiniu maišytuvu „Heidolph MR 3001K“ (300–500 aps./min.), kol želatina visiškai ištirps ir mišinys taps skaidrus.

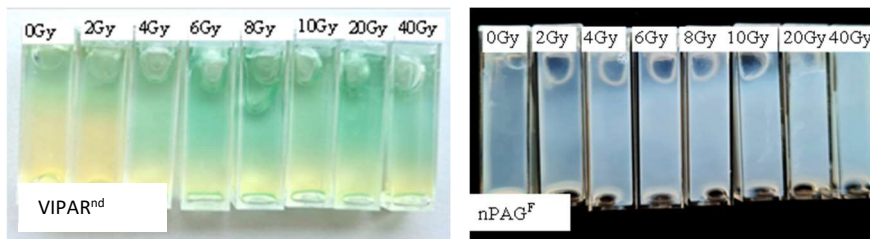
Atitinkami akrilamido monomero ir susiuvėjo *N,N'* metileno bisakrilamido kiekiai paeilui įmaišomi į paruoštą želatinos tirpalą, palaikant 35 °C temperatūrą bei nuolat maišant maišykle. Ištirpus sudėtiniam komponentams, visas mišinys atvėsinamas iki ~30 °C ir kitas 5 minutes, nuolat maišant, įlašinamas tam tikras kiekis deguoies rišiklio – hidroksimetilo fosfonio chlorido su hidrochinonu (tetrakis). Paruošti dozimetriniai geliai buvo pilstomi į borosilikatinius stiklinius indus (DIN 12 331. ISO 3819; plotis = 4,8 cm, aukštis = 8,0 cm) arba specialius buteliukus/kiuvetes. Talpos buvo užsandarinamos ir laikomos mažiausiai 24 valandas tamsioje vietoje. Pagaminti *nPAG^F* dozimetriniai geliai (*1 pav.*) būna beveik skaidrūs.

VIPARnd dozimetrinio gelio gamyba

Modifikuoto VIPARnd (dvigubo normoksinio) dozimetrinio gelio, turinčio santykinai didelę želatinos kiekį, gamybos procedūra šiek tiek skiriasi nuo taikytos nPAG^F polimeriniams dozimetriniams geliams gaminti. Ruošiant VIPARnd [30], dalis vandens buvo naudota želatinai išbrinkinti, o likusi dalis – *N,N'* metileno bisakrilamidui ištirpinti. Palikus želatiną brinkti ~30min., likęs vanduo buvo pašildytas iki ~40° C ir jame ištirpintas *N,N'* metileno bisakrilamidas. Išbrinkus želatinai, tirpalas buvo maišomas magnetine maišykle (300–500 aps./min.) palaikant ~40° C temperatūrą, kol mišinys tapo skaidrus. Abiejų mišinių temperatūra buvo sumažinta iki 30-33 °C, tada abi dalys sumaišytos. Po papildomų 5 min., nuolat maišant į tirpalą, paeiliui sudėti visi kiti gamybai reikalingi dozimetrinio gelio komponentai.

Paruošti dozimetriniai geliai buvo supilstyti į borosilikatines stiklines (DIN 12 331. ISO 3819; D = 4,8 cm, H = 8,0 cm) arba standartines vienkartinės PMMA kiuvetes, sandariai uždaryti ir laikomi tamsoje 24 valandas.

Paruošti VIPARnd turi geltonos / mėlynos / žalios spalvos atspalvį ir yra mažiau skaidrūs lyginant su nPAG^F polimeriniais geliams. Supilstytų ir apšvitintų dozimetrinių gelių pavyzdžiai pateikti 1 pav.



1 pav. Supilstyti ir apšvitinti dozimetriniai geliai PMMA kiuvetėse

Dozimetrinių gelių apšvitos metodika

Jonizuojančioji apšvita realizuota Lietuvos Sveikatos Mokslų Universiteto Ligoninėje Kauno Klinikose (LSMUL KK) bei Onkologijos ligoninėje fotonine bei elektronine spinduliuote, apšvitai atitinkamai naudojant teleterapijos įrenginį Rokus M su ⁶⁰Co šaltiniu, gama peilio įrenginį Lexell IconTM (⁶⁰Co šaltiniai); linijinį greitintuvą Varian TrueBeam 2.7 bei didelės dozės galios brachiterapijos įrenginius MicroSelectron v2 ir Flexitron HDR su ¹⁹²Ir šaltiniu. Detalesnė naudotų įrenginių charakteristika pateikta 2 lent.

2 lentelė. Apšvitos įranga ir parametrai

Parametrai	Įrenginys			
	Teleterapijos įrenginys Rokus M	Lexell Gamma knife Icon™	Microselectron V2 ir Flexitron Icon™	Linac Truebeam 2.7
Spinduoelis / šaltinis	⁶⁰ Co	⁶⁰ Co	¹⁹² Ir	Elektronai
Aktyvumas, Bq	4,28*10 ¹³	189-244 *10 ¹² (<1,3*10 ¹² vienam šaltiniui)	0,35*10 ¹² ir 0,39*10 ¹²	-
Dozės galia, Gy/min.	0,25	3,45	0,73 ir 0,82	1-6
Energija, MeV	γ1 = 1,17 MeV, γ2 = 1,34 MeV	γ1 = 1,17 MeV, γ2 = 1,34 MeV	γ = 0,37 MeV, β = 1,454 MeV	6-20
Fracijos dozė, Gy	iki 40	iki 40	iki 13	iki 40
Geometrija	Apšvitos laukas (10 x10 cm)	Taškinis šaltinis	Taškinis šaltinis	Apšvitos laukas (10 x10 cm)

Atsižvelgiant į faktą, kad darbinė gama peilio įrenginio apkrova yra didelė, buvo priimtas sprendimas kalibraciniams matavimams bei nPAG^F ir VIPARnd dozimetrinių gelių jautrio gama spinduliuotei vertinimui iki 40 Gy naudoti **teleterapijos įrenginį Rokus M**. Polimeriniu geliu užpildyti mėginiai švitinti juos uždengus 0,5 cm struktūriniu elementu (bolusu) taip norint pasiekti didžiausią apšvitos dozę bandinio paviršiuje (0,5 cm gylyje įvertinus boluso storį). Taškinė dozė buvo papildomai išmatuota jonizacine kamera PTW Semiflex C31010. Faktinis ⁶⁰Co šaltinio aktyvumas apskaičiuotas bandinių apšvitos dieną.

Lexell gama peilis Icon™ naudotas mikrodozimetrijos eksperimentams atlikti. Jį sudaro 192 ⁶⁰Co šaltiniai, suskirstyti į aštuonis sektorius po 24 vienetus kiekviename.

Visais atvejais dozimetriniai polimeriniai geliai buvo dedami ant specialaus gafrominių filmų laikiklio, taip užtikrinant stabilią bei tikslią padėtį ekspozicijos metu.

Dozimetrinių gelių apšvitai taip pat naudoti didelės dozės galios brachiterapijos įrenginiai su ¹⁹²Ir šaltiniu. **MicroSelectron v2** įrenginys naudotas individualizuotos kateterinės brachiterapijos koncepcijos įgyvendinimui, kuri

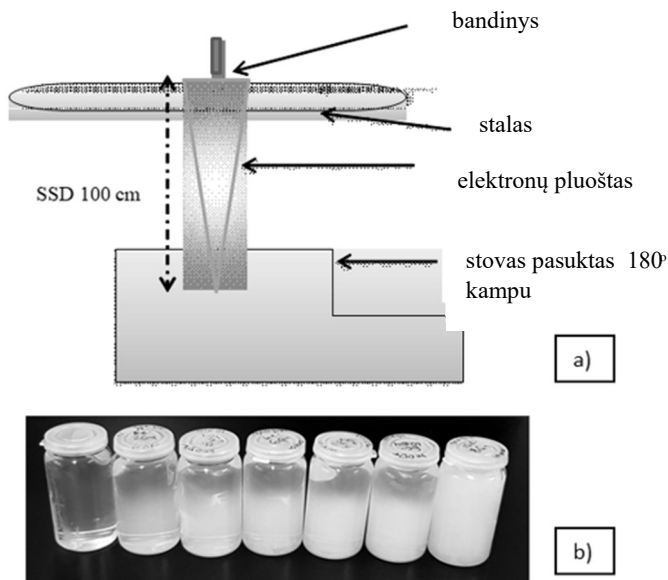
pagrįsta dozės matavimu specialiai išdėstytuose polimeriniu geliu užpildytuose Fr6 (D = 2 mm) kateteriuose [31].

Flexitron HDR įrenginiu apšvitintuose bandiniuose išgautos tvarios polimerinės struktūros, galinčios registruoti tiek dozę, tiek apšvitintą tūrį bei jo formą. Šiuo pagrindu sukurtas jonizuojančiąja spinduliuote parentas tūrinio spausdinimo metodas. ^{192}Ir šaltinio aktyvumas, švitinant kiekvienu įrenginiu, apskaičiuotas bandinių apšvitos dieną.

Linijinis greitintuvas Varian Truebeam 2.7 su integruota gydymo planavimo sistema (TPS) „Eclipse 15.5“ buvo naudotas polimeriniams geliams apšvitinti 6 MeV elektronų pluoštu su tikslu įvertinti gelių dozimetrinį jautrį.

Bandinių švitinimas buvo atliekamas naudojant atvirojo lauko (10x10cm) geometriją, kai dozės galia 3 Gy/min. Linijinio greitintuvo stovas buvo pasuktas 180 laipsnių kampu, išlaikant 100 cm nuo šaltinio iki bandinio atstumą (SSD).

Greitintuve elektromagnetinės bangos yra generuojamos klystronu ir nukreipiamos į įgreitinimo liniją, kurioje elektronų generatoriumi gautas elektronų pluoštas yra taip pat įleidžiamas į greitinimo liniją ir įgreitinamas sąveikos su elektromagnetiniu lauku metu. Elektronai iš įgreitinimo linijos išlekia 3 mm pločio pluoštu.



2 pav. Bandinių apšvitos elektronais principinė schema a) ir elektronų pluoštu apšvitinti nPAGF bandiniai b)

Greitintuve įmontuotas specialus lenkimo magnetas elektronų pluošto trajektoriją išlenkia 90 arba 270 laipsnių kampu, taip veikdamas kaip filtras. Radioterapijai skirtuose įrenginiuose prieš pasiekdami gydymo taikinį elektronai keliauja pro foliją, kuri išsklaido pluoštą.

nPAG^F dozimetriniu geliu užpildyti bandiniai buvo pozicijuoti apšvitos lauko centre ir paveikti elektronais skirtingomis apšvitos dozėmis (0 Gy, 2 Gy, 4 Gy, 6 Gy, 8 Gy, 10 Gy). Vienas papildomas dozimetrinio gelio bandinys buvo apšvitintas 12 MeV elektronais 8 Gy doze, kad būtų galima pamatyti/įvertinti elektronų pluošto energijos įtaką polimerizacijos procesui gelio tūryje (2 pav.) [32].

3.2. Dozimetrinių gelių analizė taikant medžiagų charakterizavimo metodus

Nagrinėtuose literatūros šaltiniuose [33-37] teigiama, kad atskirų sudėtinių elementų (monomero, susiuvėjo, želatinos, deguonies rišiklio) koncentracijų kiekiai bendrame polimerinio gelio tūryje lemia jo jautrį jonizuojančiajai spinduliuotei bei susidaranti polimerinės struktūros savybes.

Tyrimo tikslas buvo atrasti tinkamus nPAG ir VIPAR gelių rinkinius esant 0-40 Gy dozei mažų taikinių ($\leq 1\text{cm}^3$) dozimetrijai bei įvertinti polimerinių gelių savybių pokyčius, paveikus juos fotonine ir daleline spinduliuotėmis.

Polimerinių gelių struktūrinės savybės bei jonizuojančiosios spinduliuotės sukelti pokyčiai buvo tirti Ramano spektroskopu „Reinshaw inVia“ bandinius apšviečiant diodiniu lazeriu 532 nm bangos ilgio 600-3200 cm^{-1} banginio skaičiaus intervale.

Duomenų interpretacijai ir Ramano smailių aptikimui pritaikytas normalinis skirstinys. Analizė atlikta „OriginPro2021“ programa ir „RStudio“ papildiniu „Chemospec“.

Lūžio rodiklis tiesiogiai priklauso nuo tiriamų medžiagų optinio tankio [24], jo matavimai gali suteikti papildomos informacijos apie jonizuojančiosios spinduliuotės nulemtą polimerizaciją bandiniuose. Kadangi gelių gamybos ir laikotarpio iki bandinių apšvitos neapibrėžtys gali lemti fizinių parametrų gelyje pokyčius, buvo pagamintos dvi nPAG^F polimerinių gelių serijos, po 5 mėginus kiekvienoje jų. Dozimetrinio gelio optinio tankio pokyčiai vertinti KRÜSS AR3 refraktometru matuojant skirtingų mėginių serijų bandinių lūžio rodiklius pradinėje stadijoje (kietos būsenos mėginiai) ir po jų suskystinimo (pašildžius 30 min.). Išmatuotų verčių skirtumai buvo statistiškai nereikšmingi.

Yra žinoma [37], kad polimerinius gelius paveikus jonizuojančiąja spinduliuote jie geba išlaikyti tūrinę polimerinę struktūrą. Vienas iš tyrimo tikslų buvo sukurti tvirus stabilias polimerines struktūras, atkartojančias taikinio tūrį bei formą apšvitinus juos pagal įrenginio planavimo sistemoje sukurtus pacientų gydymo planus.

Kad būtų išvystyta jonizuojančiąja spinduliuote paremta 3D spausdinimo koncepcija [38], tiriant mechanines savybes buvo pasiūlyti polimerizuotos struktūros atskyrimo nuo likusio tūrio metodai: reguliuojamojo šildymo bei džiovavimo sausu oru.

Apšvitinti nPAG^F ir VIPARnd polimeriniai geliai buvo 30 minučių kaitinami Ametek JOFRA RTC - 158 termostate palaikant 40°C temperatūrą. Po pusvalandžio neapšvitinta viso dozimetrinio gelio mėginio dalis suskystėja, o apšvitinta (polimerizuota) mėginio dalis išlaiko savo formą (yra tankesnė dėl radiacijos sukeltos polimerizacijos) ir gali būti atskirta iš likusio gelio tūrio.

Susipolimerizavusi struktūra atskirta naudojant dinamometrinių matavimo stendą „Sauter TVM 5000N230N“ su kalibruotu dinamometru „Sauter F1k“ (skiriamoji geba – 1mN). Išmatuota atskyrimo jėga (sankabos, adhezijos jėga) priklausė nuo temperatūros taikant 45-308 N diapazoną.

Taikant džiovavimo sausu oru metodą mėginiai laikyti 30% santykinės oro drėgmės sąlygomis. Po 72 valandų didžioji dalis neapšvitinto turinio gelyje (jį sudaro >80% vandens) išgaruoja, o polimerizuota dalis gali būti atskirta.

Bandinių vaizdinimas kompiuterinėje tomografijoje buvo atliktas siekiant įvertinti dozimetrinių gelių lygiavertiškumą biologiniam audiniui, kuris yra būtinas analizuojant fotonų/elektronų silpimą eksperimentinėse struktūrose. Gauti rezultatai vertinti kiekybiškai naudojant Haunsfildo vienetų skalę [39].

Šioje disertacijoje eksperimentų metu atliekami matavimai buvo kartojami mažiausiai tris kartus kiekvienam bandiniui, jei tai buvo įmanoma dėl paties metodo specifiškumo.

3.3. Dozimetrinių gelių analizė naudojant medicininius nuskaitymo įrenginius

Dozimetriniai polimeriniai geliai yra svarstytinas metodas atlikti klinikinių radioterapijos ir radiochirurgijos procedūrų dozimetriją, kai reikalinga vizualizuoti apšvitos tūrius (3D dozimetrija).

Vienas paprasčiausių metodų registruoti jonizuojančiosios spinduliuotės sukeltus pokyčius polimeriniuose geliuose yra optinės spektrofotometrijos metodas. Šiame tyrime naudotas UV-VIS spektrometras Ocean Optics USB4000 ir dvimatė dozių žemėlapių vaizdinimo fotospektrometrinė sistema Ocean Optic USB650. Analizuoti UV-VIS pralaidumo ir sugerties spektrai esant 250-850 nm bangų intervalui. Gelių pavyzdžiai apšviesti ne anksčiau nei 24 valandos po apdorojimo jonizuojančiąja spinduliuote.

Branduolių magnetinio rezonanso (BMR) įrenginys yra dažniausiai naudojamas polimerinių dozimetrinių gelių nuskaitymui, todėl gelių bandinių dozimetrinės charakteristikos vertintos analizuojant DICOM formato vaizdus, gautus nuskaičius Siemens MAGNETOM Avanto 1,5T įrenginiu. Nuskaitymui pasirinkta T2 seka, galvos ritė (HE 3,4) ir optimizuoti, pritaikyti polimeriniams

dozimetriniams geliams nuskaitymo parametrai (šiek tiek skyrėsi priklausomai nuo siekiamo rezultato).

Bandiniai buvo centruoti galvos ritės viduje magnetinio lauko ribose, kad būtų užtikrintas tinkamas signalas, o DICOM vaizdai analizuoti atvirojo kodo programine įranga Weasis v2.5.0 ir ImageJ2. Dozių žemėlapiai sumodeliuoti Matlab R2016B programa.

Remiantis ICRP rekomendacijomis dėl privalomojo kelių dozimetrijos metodų taikymo, dozių patikrai buvo pasirinktas gafrominių filmų metodas RTQA2 ir Kodak X-OmatV filmai. Kadangi gafrominiai filmai yra vienas iš standartizuotų dozimetrijos metodų atlikti metiniams kokybės kontrolės matavimams gama peilyje, yra jų apšvitai skirtas specialus laikiklis.

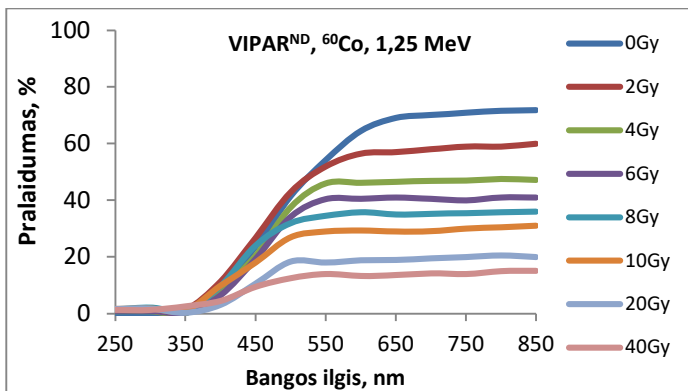
Gafrominiai filmai buvo sukarchyti 27x27 mm kvadratais ir centruoti laikiklyje (100 100 100) mm erdvinėmis koordinatėmis. Šios kordinatės ir minėtas laikiklis taip pat naudotas polimerinių gelių apšvitai. Skirtingomis dozėmis apšvitinti filmai nuskaityti nemokama programine įranga NAPS2 6.1.2.25834 (24 bitų ir 1200 dpi) ir analizuoti ImageJ 1.52p. Gauti duomenys lyginti su dozimetriinių gelių nuskaitymo BMR metodu rezultatais.

4. REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

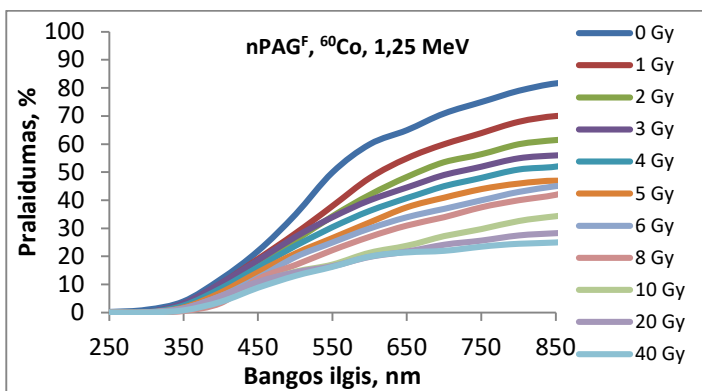
Yra žinoma [40], kad vienas svarbiausių parametų, rodančių polimerinio gelio tinkamumą dozimetrijai, yra jautrumas apšvitai. Jis priklauso nuo spinduliuotės tipo bei pasirinkto vertinimo metodo ir gali būti išreikštas signalo intensyvumo pokyčiu, tenkančiu 1 Gy, arba gelio atsako į sugertosios energijos kiekį kreivės nuolydžio pokyčiais.

Yra nustatyta [29], kad nPAG dozimetrom jautris vertinant UV-VIS metodu taikant mažų dozių intervalą (0-8 Gy) yra 0,03-0,11 Gy⁻¹, VIPAR – 0,01-0,06 Gy⁻¹, to pakanka išorinei spindulinei terapijai, tačiau ne radiochirurgijai, kur realizuojamos didelės dozės (>40 Gy). Siekiant padidinti polimerinių dozimetrom jautrumą, buvo koreguota nPAG ir VIPAR polimerinių gelių sudėtis. Modifikuoti nPAG^F (akrilamidas – 3 wt%, N,N' metileno bisakrilamidas – 3 wt%, želatina – 5 wt%, 10 mM tetrakis su priedais, distiliuotas vanduo ~89 wt% ir VIPARnd (N-vinilpirolidonas – 8 wt%, želatina – 7,5 wt%, N,N' metileno bisakrilamidas – 8 wt%, 32 mM vario sulfato pentahidratas CuSO₄x5H₂O, 0,0007% askorbo rūgštis) buvo pasirinkti tolimesniam dozimetriinių savybių vertinimui.

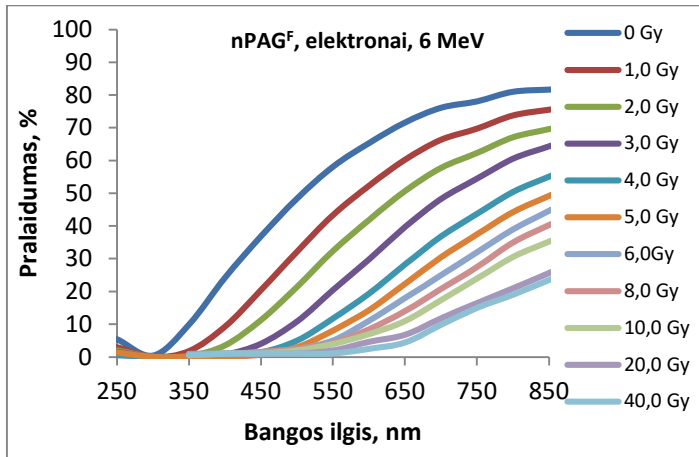
Buvo pagamintos 22 kiuvetės nPAG^F, iš kurių 11 apšvitintos 6MeV elektronų pluoštu taikant dozę iki 40 Gy, likusios 11 nPAG^F bei 11 VIPARnd – gama peilio įrenginyje (1,25MeV, ⁶⁰Co, iki 40Gy), naudojant 16 mm atvirojo lauko spindulio ribotuvą. Apšvitinti bandiniai buvo analizuojami naudojant UV-VIS spektrometrijos metodą (3-5 pav).



3 pav. VIPARnd apšvitinto gama fotonais pralaidumo spektras



4 pav. nPAG^F apšvitinto gama fotonais pralaidumo spektras



5 pav. nPAG^F apšvitinto elektronais pralaidumo spektras

Iš eksperimentinių UV-VIS spektroskopijos rezultatų matyti, kad polimerizacijos vyksmas elektronais ir fotonais apšvitintuose bandiniuose skirtingas, t.y. pralaidumas mažėja didinant apšvitos dozę. Elektronų apšvitos atveju pralaidumo kreivės pokytis labiau susijęs su konkrečia apšvitos doze, tai gali būti paaiškinama skirtingais elektronų bei gama fotonų sąveikos procesais hidrogelyje. Elektronai tiesiogiai sąveikauja su monomeru (tiesioginė jonizacija), o fotonai – su vandeniu hidrogelyje, taip sukuriant radikalus, kurie antriniame etape sąveikauja su monomero molekulėmis (netiesioginė jonizacija).

Buvo įvertintas polimerinių gelių jautrumas dozei analizuojant optinio tankio (OT) pokyčius taikant 0-10 Gy ir 10-40 Gy dozes esant 750 nm bangos ilgiui po apšvitos fotonine ir daleline spinduliuotėmis bei nustatyta, kad dozimetriniai geliai pakankamai jautrūs esant 0-10 Gy dozėms, tačiau tiesinė optinio tankio ir dozės priklausomybė stebėta tik ⁶⁰Co apšvitos atveju. Apšvitinus nPAG^F gelius elektronais tiesinė OT/dozės priklausomybė iki 6 Gy parodė 0,0667 Gy⁻¹ jautrį.

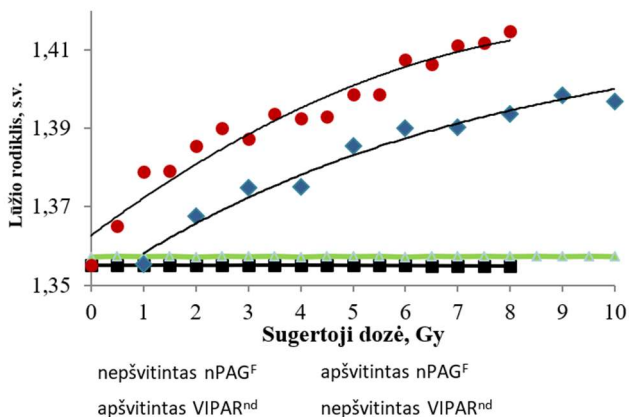
Gama fotonais apšvitintų gelių jautrumas buvo panašus: VIPARnd – 0,0357 Gy⁻¹, o nPAG^F – 0,0516 Gy⁻¹.

VIPARnd apšvitinto didele doze (10-40 Gy) įvertintas jautris yra 0,0075 Gy⁻¹, tai leidžia spręsti apie galimybę jį pritaikyti dozimetriškai tikrinant pacientų planus radiochirurgijoje. Didelėmis dozėmis apšvitinto nPAG^F jautrumas buvo mažesnis už priimtinas ribas.

Jonizuojančiosios spinduliuotės nulemtas polimerizacijos procesas geliuose priklauso nuo sugertosios dozės kiekio ir yra pagrįstas cheminių ryšių persitvarkymu dėl energijos persikirstymo molekulėje. Polimerizacijos proceso išraiška yra optinio tankio pokytis, kuris gali būti vetinamas tiriant medžiagų lūžio

rodiklį, taip gaunant papildomos informacijos apie radiacijos sukeltą polimerizaciją bandiniuose.

Lūžio rodiklio matavimai atlikti gama peiliu iki 10 Gy apšvitintuose nPAG^F ir VIPARnd bandiniuose. Apšvitinti mėginiai buvo apdoroti reguliuojamojo šildymo metodu siekiant suskystinti jonizuojančiosios spinduliuotės nepaveiktą tūrio dalį. Išmatavus lūžio rodiklį nenustatyta reikšmingų pokyčių neapšvitintoje gelio tūrio dalyje.



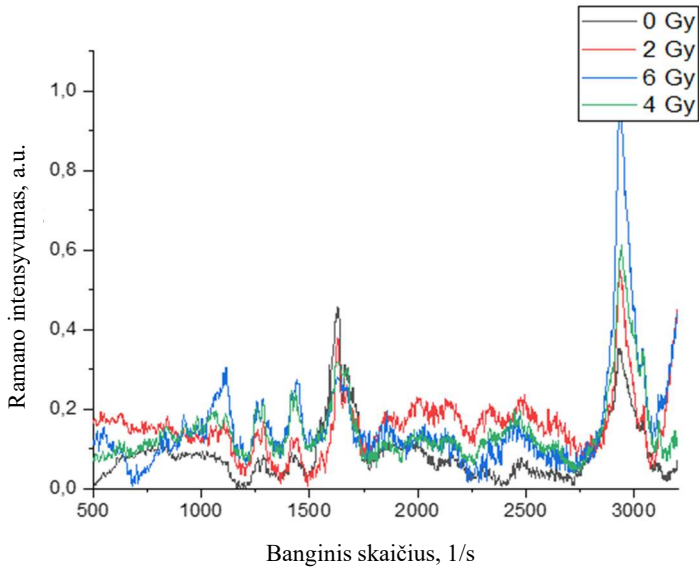
3 pav. Sugertosios dozės nulemtas lūžio rodiklis gama fotonais apšvitintuose polimeriniuose geliuose

Susipolimerizavusios gelio struktūros buvo suskystintos papildomai pakaitinus ir taip pat atlikti lūžo rodiklio matavimai. Gautos vertės didėjo sulig didėjančia sugertųjų dozių verte (netiesiškai). Apdorojus rezultatus, buvo nustatytas (3 pav.) didesnis nPAG^F jautrumas lyginant su VIPARnd, taip patvirtinant OT analizės UV-VIS metodu rezultatus.

Netiesinę lūžio rodiklio priklausomybę nuo sugertosios dozės galėjo lemti gelio suskystinimui taikytas reguliuojamojo šildymo metodas. Panašias lūžio rodiklio pokyčių tendencijas pastebėjo ir kiti autoriai [41, 42].

Jonizuojančiosios spinduliuotės sukelti molekulinės struktūros pokyčiai polimeriniuose geliuose buvo analizuoti Ramano spektroskopijos metodu. Analizei naudojami normalizuoti duomenys ir iš gautų spektrų po apšvitos buvo išskirtos nPAG^F dozimetrinio gelio charakteringos smailės.

Apšvitinus rentgeno fotonais Ramano smailės išskirtos ties 1114 cm⁻¹ (νC-C, poliakrilamidas), 1249 cm⁻¹ (vinil δCH, Bis); 1284 cm⁻¹ (vinil δCH, akrilamidas); 1440 cm⁻¹ (δCH2+ νC-N, želatina/poliakrilamidas); 1630 cm⁻¹ (νC=C, Bis), 1639 cm⁻¹ (νC=C, akrilamidas) ir 2940 cm⁻¹ (alkyl νCH, želatina/poliakrilamidas) (4 pav.).

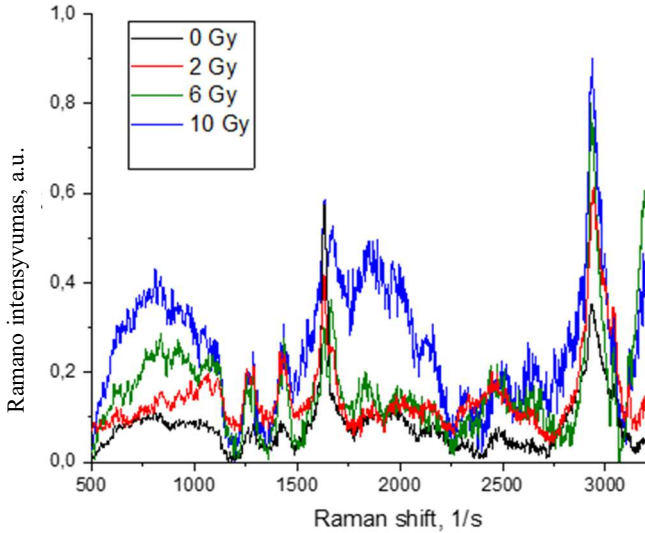


4 pav. nPAG^F Ramano spektras po apšvitos rentgeno fotonais

Po nPAG^F dozimetrinių gelių apšvitos elektronais atitinkamai stebėti intensyvumai ties 1113 cm^{-1} ($\nu\text{C-C}$, poliakrilamidas), 1263 cm^{-1} (vinil δCH , Bis); 1288 cm^{-1} (vinil δCH , akrilamidas), 1436 cm^{-1} (δCH_2^+ $\nu\text{C-N}$, želatina/poliakrilamidas), 1631 cm^{-1} ($\nu\text{C=C}$, Bis), 1639 cm^{-1} ($\nu\text{C=C}$, akrilamidas) ir 2936 cm^{-1} (alkyl νCH , želatina/poliakrilamidas) banginiais skaičiais (5 pav.).

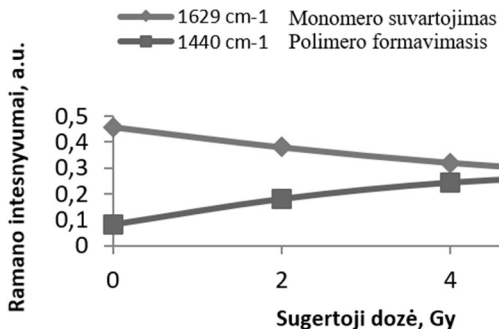
Smailės intensyvumas yra susijęs su polimerinių gelių chemine sudėtimi ir priklauso nuo sudedamųjų dalių koncentracijos bendrame gelio tūryje. Vertinant nPAG^F Ramano spektrą po apšvitos rentgeno fotonais ir elektronais, intensyvumo padidėjimas ties $> 3200\text{ cm}^{-1}$ susijęs su vandens radikalais, o smailės, esančios tarp 600 ir 1100 cm^{-1} verčių, rodo sudėtinį THPC komponento egzistavimą [43].

Ramano smailių intensyvumo pokyčių tendencijos žymi polimerizacijos procesų vyksmą gelyje. Apšvitos dozė lemia šių procesų intensyvumą, taip pat – smailės aukščio pokyčius Ramano spektruose. Polimerizacijos lygis priklauso nuo spinduliuotės sukeltų grandininų reakcijų, kurių metu nutraukiamos C=C jungtys, charakteringos monomerams, ir susiformuoja C-C jungtys (polimerai) [44].

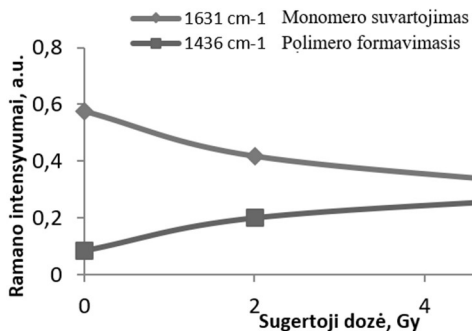


5 pav. nPAG^F Ramano spektras po apšvitos elektronais

Disertacijoje intensyvumo padidėjimas, siejamas su akrilamido C=C dvigubo ryšio jungtimis, buvo stebimas ties 1285 cm⁻¹ ir 1639 cm⁻¹ rentgeno spinduliais apšvitintuose ir ties 1288 cm⁻¹ – elektronais paveiktuose geliuose. Bis (Bis-akrilamido) komponentas gelio sudėtyje daro įtaką smailių intensyvumo pokyčiams ties 1260 cm⁻¹ ir 1629 cm⁻¹ rentgeno ir ties 1631 cm⁻¹ elektronų pluoštu paveiktuose nPAG^F geliuose. Didinant apšvitos dozę, monomerus charakterizuojančių Ramano smailių intensyvumas mažėjo (monomero suvartojimas), polimerus charakterizuojančių smailių intensyvumas didėjo (polimerinių struktūrų formavimasis) (6 pav. ir 7 pav.).



6 pav. nPAG^F dozimetriinių gelių polimerizacija po apšvitos 6MeV rentgeno fotonais



7 pav. nPAG^F dozimetriinių gelių polimerizacija po apšvitos 6MeV elektronais

Ramano smailių intensyvumo padidėjimas ties 1440 cm⁻¹ ir ypač ties 2940 cm⁻¹ rentgeno spinduliais apšvitintuose bei ties 1436 cm⁻¹ ir 2936 cm⁻¹ elektronais apšvitintuose bandiniuose nuolat didėjo dėl vinilo grupės (C-C ryšių polimerizuotose struktūrose) formavimosi želatinos matricoje.

Kadangi elektronams sąveikaujant su medžiaga vyksta tiesioginė jonizacija, polimerizacijos procesas elektronais apšvitintuose nPAG^F bandiniuose vyko sparčiau. Taip pat nustatyta, kad charakteringos Ramano smailės elektronų spinduliuote apšvitintuose geliuose nepersidengė esant mažų dozių iki 6 Gy intervalui, tačiau dėl tiesioginės jonizacijos sąlygotos monomero radikalų susidarymo ir galimos jų sąveikos su želatina, bandinius apšvitinus didesne nei 6 Gy doze monomerų Ramano smailių persidengimas su želatiną charakterizuojančiomis smailėmis buvo žymus. Gauti rezultatai patvirtino UV-

VIS spektroskopijos metodu (5 pav.) nustatytą dozės jautrio tiesiškumą intervale iki 6 Gy.

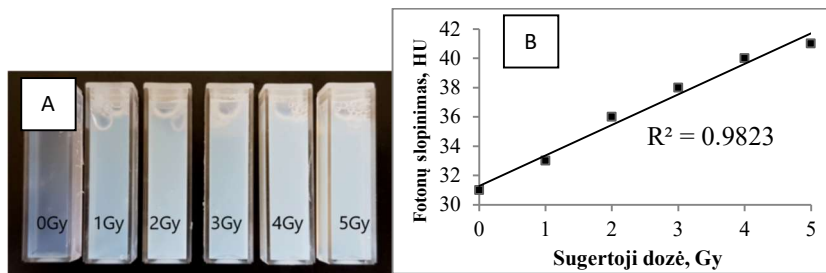
Siekiant įvertinti polimerizacijos nulemtus pokyčius esant didesnėms, iki 40 Gy, dozėms, Ramano spektroskopijos metodu analizuoti VIPARnd dozimetrinių gelių bandiniai. Rezultatai aptarti disertacijos 4.2.3. poskyryje.

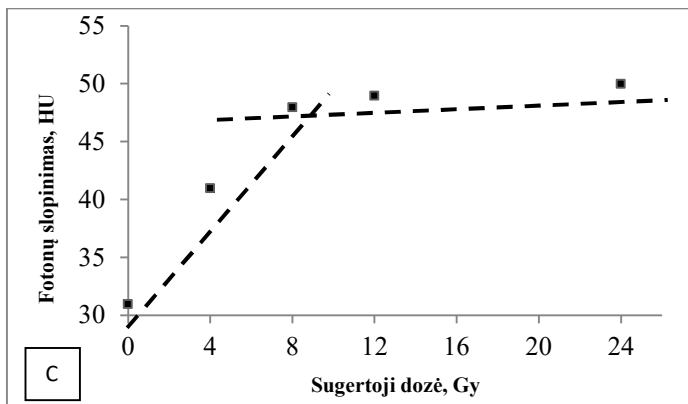
Polimerinių gelių tinkamumas dozimetriškai vertinamas jų jautrumu dozei bei lygiavertiškumu biologiniam audiniui, kurį charakterizuoja tankis. Yra žinoma, kad polimeriniai geliai savo tankiu atitinka minkštuosius žmogaus audinius. Siekiant patikrinti lygiavertiškumą biologiniam audiniui, fotonais linijiniame greitintuve (0- 5 Gy) (8 a pav.) bei naudojant gama peilio įrangą (iki 24 Gy) apšvitinti nPAG^F bandiniai buvo vaizdinami kompiuteriniu tomografu Siemens MAGNETOM Avanto 1,5T, parinkus standartinį protokolą: 120-140 kV, 100 A. Vaizdo taškų intensyvumas buvo vertinamas Hounsfieldo vienetais, kurių matematinė išraiška pateikiama 1 formulėje:

$$HU = 1000 \times \frac{\mu - \mu_w}{\mu_w} \quad (1)$$

kur μ yra ilginis silpimo koeficientas, išmatuotas atitinkamai gelyje bei vandenyje [33].

Iš gautų rezultatų matyti (8 b pav.), kad KT vienetais išreikšta rentgeno spindulių sugertis kito tiesiškai, didinant apšvitos dozę, ir atitiko minkštojo audinio KT vertes [+30 - +80] HU, tai rodo polimerinių gelių pritaikymą dozimetriniais tikslais radioterapijoje. Gauti dozės jautrio skaičiavimų rezultatai (0,0425 Gy⁻¹, >12 Gy) koreliavo su kitų autorių tyrimais [45, 46].





8 pav. Fotonais apšvitinti nPAG^F geliai: A- rentgeno fotonais apšvitintų gelių nuotrauka; B- rentgeno fotonų slopinimo tendencijos apšvitintame polimeriniame gelyje; C- gama fotonų slopinimo tendencijos apšvitintame polimeriniame gelyje

Kadangi radiochirurgijoje realizuojamos dozės yra >10 Gy, apšvitęs gama fotonais atveju buvo vertinamas gelio dozimetrinis jautris, esant 12-24 Gy dozėms. Šiame intervale nustatytas labai mažas - 0,005 Gy⁻¹ - nPAG gelio dozimetrinis jautris.

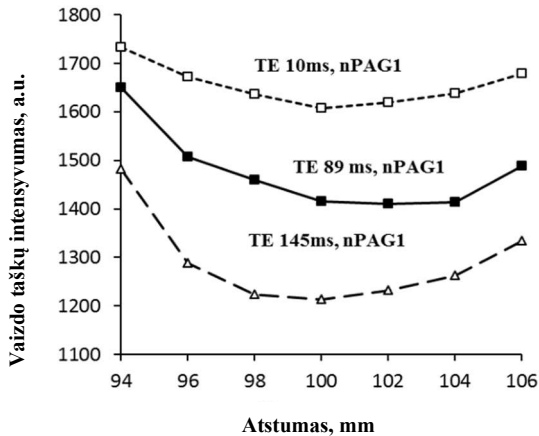
Norint išsiaiškinti jautriausią sukurtų gelių įvertinimo metodą, dozimetriniai geliai buvo nuskaityti branduolių magnetiniu rezonansu (BMR) ir iš gautų vaizdų vertinti spinduliuotės sukelti pokyčiai geliuose. nPAG^F geliai buvo apšvitinti gama peilio įrenginyje 1, 2, 4, 6 ir 8 Gy dozėmis, dozės galia – 3,182 Gy/min. ir praėjus ne mažiau 24 val. po apšvitęs nuskaityti BMR metodu. Buvo pasirinkta daugialypė 64 aidų seka T2, o bandiniai patalpinti galvos ritėje. Nuskaitymas vyko dviem etapais, pasirenkant skirtingus 89 ms ir 145 ms aido trukmės bei vienodus tolimensius parametrus: pjūvio storis 2,5 mm, pasikartojamumo laikas – 4320 ms, o apžvalgos laukas – 453 x 500 mm ir 348 x 512 mm. nPAG^F gelio bandinių apšvitęs parametrai detalizuoti 3 lentelėje.

3 lentelė. nPAG^F dosimetrinių gelių apšvitos gama fotonais parametrai

Bandinys	Apšvitos scenarijus	x	y	z	Posūkio kampas, °	Dozė, Gy @50% izodozės	Max (Gy)	Kolim atorius, mm	Tinklelio dydis, mm
S1 (1-3)	I	100	130	100	90	16	32	8	60
	II	100	115	100	90	2	4	4	60
S2 (1-3)	II	100	130	100	90	4	8	4	60
	III	100	145	100	90	8	16	4	60

Apšvitintų bandinių magnetinio rezonanso vaizdai buvo analizuoti programomis Weasis v2.5.0 ir ImageJ2, o rezultatai lyginti su Gammaplan dozių pasiskirstymo žemėlapiams, sukurtais naudojant TMR 10 algoritmą ir SigmaPlot 14.0 vizualizacijas. Palyginus vieno taikinio ir keleto taikinių teorinį ir eksperimentinį dozės pasiskirstymą, nustatyta, kad nebuvo viršyta 5% neapibrėžtumo riba.

BMR metodu buvo vertinti jonizuojančiosios spinduliuotės nulemtos polimerizacijos sukelti pokyčiai gelio tūryje, pritaikant vaizdo taškų intensyvumo reikšmių vertinimo metodą dominančiose srityse. Šiuo tikslu nPAG^F gelio bandiniai nuskaityti įvedant tuos pačius parametrus ir keičiant tik aido trukmes.

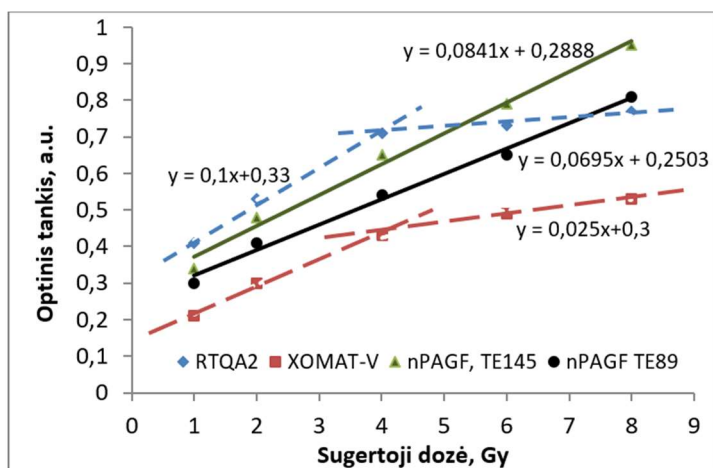


9 pav. Vaizdo taškų intensyvumų palyginimas pritaikius skirtingus echo laikus nPAG^F gelių nuskaitymui

Gauti vaizdo taškų intensyvumo pokyčiai parodyti 9 pav. Iš jo matyti, kad vien aido trukmės keitimas turi reikšmingą įtaką taikinio aptikimui ir tolimesnei mikro/mili skalės taikinių ir duomenų analizei.

Gauti dozės vertinimo rezultatai geliuose buvo taip pat patikrinti naudojant gafrominių filmų dozimetriją, t.y. apšvitinant RTQA2 KODAK XOMAT V filmus tomis pačiomis dozėmis kaip ir polimerinius gelius.

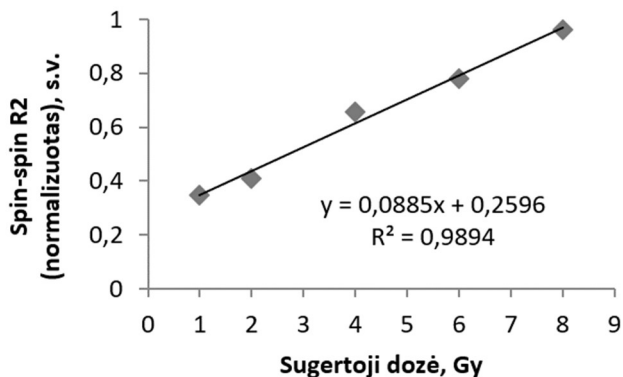
Abiem atvejais užregistruotos atitinkamos dozės vaizdo taškų intensyvumų vertės, kurios buvo konvertuotos į optinį tankį. Palyginimo rezultatai pateikti 10 pav.



10 pav. BMR nuskaitytų gelių bei gafrominių filmų dozės jautrumo palyginimas

Iš rezultatų matyti, kad BMR metodu nuskaitytų apšvitintų gelių jautris mažų dozių srityje kito tiesiškai sugertajai dozei. Metodus jautresnis bandinius nuskaičius TE 145 ms seka. Didžiausias apskaičiuotas dozimetris nPAG^F gelio jautrumas buvo 0,0841 Gy⁻¹, t.y. didesnis, lyginant su apskaičiuotu pagal UV-VIS matavimus. Dėl specifinių „Gafromic“ filmų kompozicijos ypatumų priklausomybė nuo dozės, įvertinta naudojant šias plėveles, parodė polinkį prisotinti apšvitinus didesnėmis dozėmis (> 6Gy).

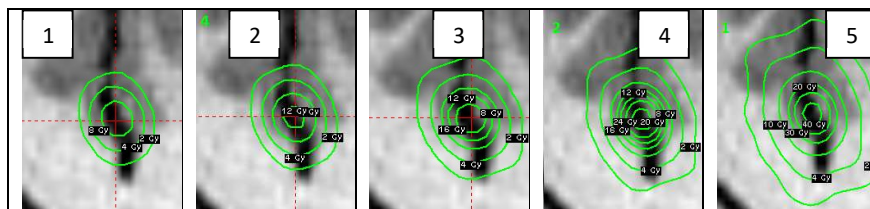
Atsižvelgiant į faktą, kad literatūroje apšvitintų dozimetrinių gelių jautrumas kartais aptiriamas spin-spin relaksacijos greičio (R2) atžvilgiu, iš atliktų eksperimentinių tyrimų skaičiavimų sugeneruotas R2 priklausomybės nuo dozės grafikas pateikiamas 11 pav).



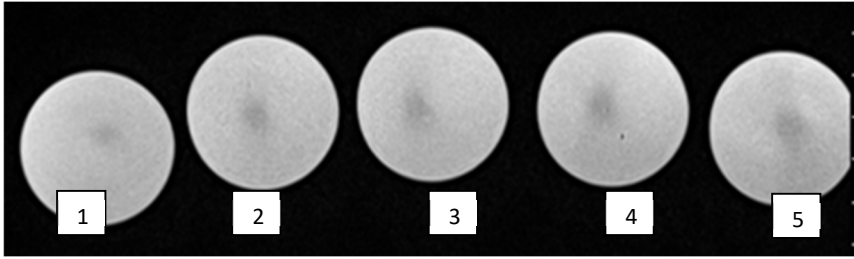
11 pav. nPAG^F dozimetrinių gelių jautrumas R2 atžvilgiu

Nustatytas nPAG^F gelio dozimetrinis jautrumas yra 0,0841 Gy⁻¹, tai yra labai arti jau įvertinto (9 pav.) nPAG^F gelio, nuskaityto esant 145 ms aido trukmės jautrumui.

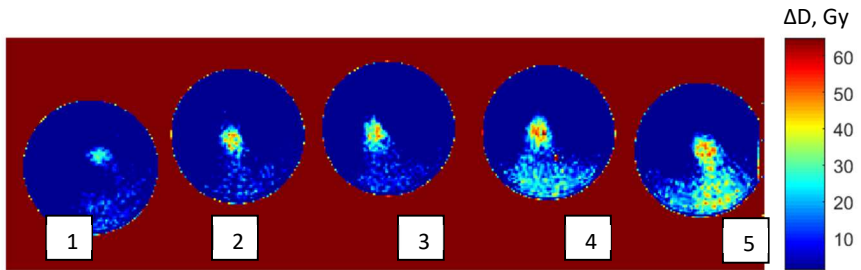
Pasitelkus BMR nuskaitymo metodą dozių žemėlapiams kurti, skirtingomis dozėmis pagal Gammaplan teorinius planus (12 pav.) gama peilio įrenginyje buvo apšvitinti penki nPAG^F dozimetriniai geliai, kurie vėliau nuskaityti Siemens MAGNETOM Avanto 1.5T įrenginyje (13 pav.) ir remiantis vaizdo taškų intensyvumais DICOM vaizduose MATLAB R2016b programavimo platformoje buvo sukurti algoritmai dozių žemėlapiams gauti (14 pav.).



12 pav. Gammaplan simuliaciniai dozių pasiskirstymai, kai Dmax izocentre: 1- 10 Gy, 2- 13 Gy, 3-18,6 Gy, 4-26 Gy, 5-43,3 Gy



13 pav. BMR vaizdinti nPAG^F dozimetriniai geliai: 1- 10 Gy, 2-13 Gy, 3-18,6 Gy, 4-26 Gy, 5-43,3 Gy

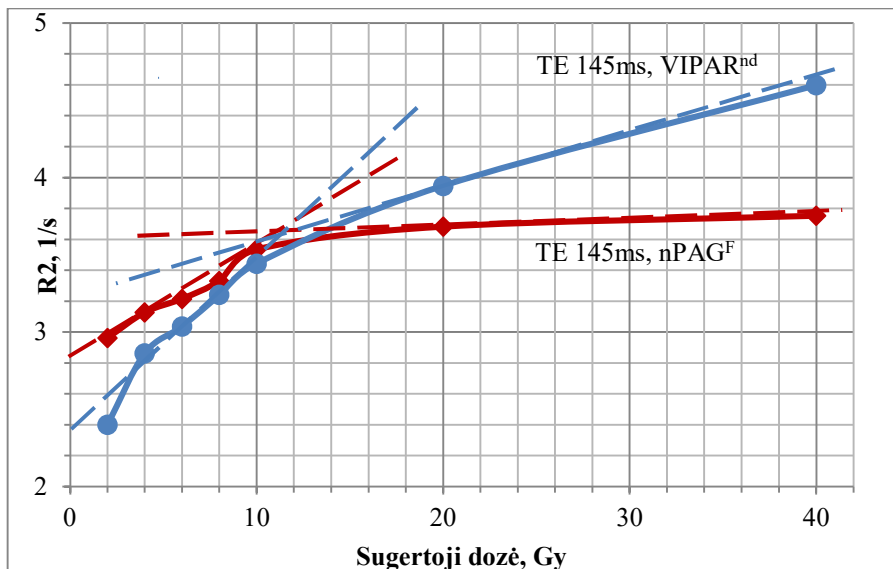


14 pav. MATLAB programiniu paketu sukurti dozių pasiskirstymo žemėlapiai: 1- 10 Gy, 2-13 Gy, 3-18,6 Gy, 4-26 Gy, 5-43,3 Gy

Atliktas pirminis tyrimas rodo dozimetrinių gelių potencialą taikymui klinikiniame darbe.

Žinant, kad BMR vaizduose yra svarbu atskirti du gretimus taškus, buvo vertinta dozės skiriamoji geba, kuri yra tiesiogiai susijusi su polimerizacijos procesais apšvitintuose dozimetriniuose geliuose ir jų savybių pokyčiais, priklausomai nuo sugertosios energijos kiekio (dozės dydžio). Tai leidžia manyti, jog dozės skiriamoji geba priklauso nuo dozės dydžio. Šiam vertinimui atlikti analizuoti gama peilyje apšvitinti nPAG^F ir VIPARnd gelių rinkiniai.

Abiejų polimerinių gelių jautrumas dozei (0–10 Gy) ir (10–40 Gy) intervaluose apskaičiuotas vertinant pagrindinį BMR relaksuojamumo parametą R2 (15 pav).



15 pav. Polimerinių gelių dozės jautrumo vertinimas

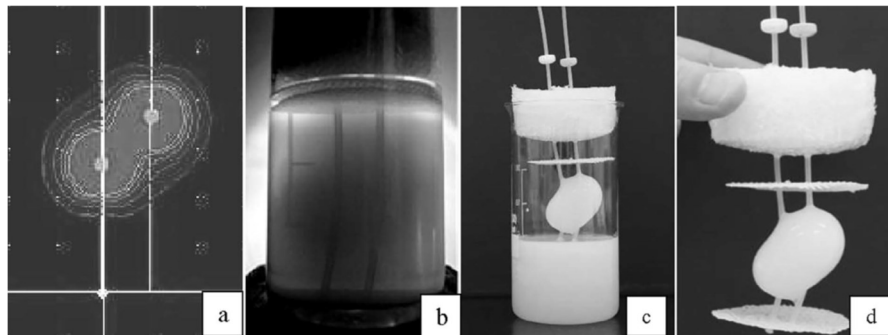
Gauti rezultatai parodė, kad nPAG^F polimerinių gelių dozės skiriamoji geba mažesnė apšvitinant dozimetrinius gelius dozėmis iki 8 Gy, lyginant su geba švitinant 8–40 Gy dozėmis. Priešingos tendencijos stebėtos vertinant VIPARnd polimerinius gelius: dozės skiriamoji geba didesnė švitinant bandinius dozėmis iki 8 Gy. Apskaičiuotos R₂ vertės mažų dozių (iki 10 Gy) regione buvo: 0,081 Gy⁻¹s⁻¹ ir 0,121 Gy⁻¹s⁻¹, atitinkamai nPAG^F ir VIPARnd geliams. VIPARnd buvo pakankamai jautrus ir 10-40 Gy dozių intervale (0,035 Gy⁻¹s⁻¹), tai leidžia toliau vystyti šio dozimetrinio gelio pritaikymo dozimetrijai koncepciją radiochirurgijos srityje. Didelių dozių srityje (iki 40 Gy) nPAG^F geliai dozimetrinio jautrumo neparodė.

Pažymėtina, kad dozės skiriamoji geba priklauso nuo galimų atsitiktinių veiksnių, tokių kaip spinduliuotės tipas, ištirto gelio kiekis, dozimetrinio gelio paruošimo eiga ir jo cheminė sudėtis. 145 ms aido trukmės bandinių vaizdai buvo pasirinkti dozės skiriamosios gebos skaičiavimui. Vertinimas atliktas 8mm³ srityje, apšvitinto tūrio centre, kai tūrinio vaizdo taško dydis (0,3 x 0,3 x 2) mm³.

Apdorojus BMR vaizdinimo rezultatus nebuvo stebėta akivaizdi dozės skiriamosios gebos ir sugertosios dozės priklausomybė, tačiau atlikti skaičiavimai parodė, kad nPAG^F skiriamoji geba mažesnė bandiniuose, apšvitintuose dozėmis iki 8 Gy, priešingai nei VIPARnd geliuose.

Didelių dozių (10–40 Gy) intervale VIPARnd dozimetriniai geliai pasižymėjo 0,2 mm erdvine skyra bei 0,45 Gy (vidutiniu) jautriu dozei.

Vykdam mokslinius tyrimus pirmą kartą buvo pasiūlytas jonizuojančiąja spinduliuote paremtas 3D spausdinimo metodas (16 pav.).



16 pav. 2D (a) dozių pasiskirstymo žemėlapis planavimo sistemoje; (b) apšvitos suformuotas tvarus polimeras gelio tūryje; iškart po apšvitos, neatskirtas nuo likusio neapšvitinto tūrio; (c) susipolimerizavusio tūrio atskyrimas; (d) radiacijos pagrindu sukurta polimerinė tūrinė struktūra. Dydžių skalė skiriasi.

Atlikti pirminiai skaičiavimai parodė santykinai priimtina teoriškai sumodeliuotos formos bei atspausdintos struktūros dydžio suderinamumą: standartinis nuokrypis buvo apie 7% [A2].

Polimeriniai geliai buvo pritaikyti klinikinėje praktikoje individualiai dozimetrijai, taip pat išvystyta didelių dozių mažų taikinių individualios pacientų dozimetrijos spindulinėje terapijoje bei radiochirurgijoje koncepcija bei vykdomas pilotinis tyrimas. Kiti rezultatai, susijusę su polimerinių gelių pritaikymu medicinoje, išdėstyti disertacijos 4.4-4.6 poskyriuose.

5. IŠVADOS

1. Buvo pagaminti ir ištirti modifikuotos sudėties nPAG^F ir VIPARnd polimeriniai geliai, pasižymintys dozimetriniu jautriu apšvitinant dozėmis nuo 0 iki 40 Gy.

2. Atlikta analizė parodė, kad abiejų tipų (nPAG^F ir VIPARnd) dozimetriniai geliai jautrūs apšvitai paveikus dozėmis iki 10 Gy, tai patvirtina tiesinė priklausomybė. UV-VIS spektrometrijos metodu įvertintas dozės jautris nPAG^F geliams juos pašvitinus 6 MeV elektronais buvo 0,0667 Gy⁻¹ ir atitinkamai 0,0516 Gy⁻¹ po apšvitos gama fotonais (⁶⁰Co šaltinis). VIPARnd gelių jautris gama fotonams apšvitinus bandinius dozėmis iki 10 Gy buvo mažesnis – 0,0357 Gy⁻¹, tačiau paveikus didelėmis dozėmis (iki 40 Gy) gelio atsakas į apšvitos dozę buvo

fiksuojamas ($0,0075 \text{ Gy}^{-1}$), o nPAG^F gelis nebuvo jautrus didelėms apšvitoms dozėms.

3. Ramano spektroskopijos rezultatai parodė, kad intensyvesnė nPAG^F dozimetrinio gelio polimerizacija vyksta elektronais apšvitintuose bandiniuose, lyginant su rentgeno fotonais paveiktais bandiniais. Dėl VIPARnd molekulinės struktūros ypatumų polimerizacija stebėta platesniame dozių intervale (iki 40 Gy), lyginant su nPAG^F.

4. Įrodyta, kad dozės jautris priklauso nuo pasirinkto vertinimo metodo. Buvo palyginti UV-VIS spektrometrijos ir branduolių magnetinio rezonanso (BMR) bei kompiuterinės tomografijos metodai ir nustatyta, kad dozės jautri lemia nuskaitymo parametrų pasirinkimas. Didžiausios jautrumo vertės buvo fiksuojamos vykdant BMR tyrimus. Apskaičiuotos su R2 parametru susietos jautrumo vertės mažų dozių srityje buvo $0,081 \text{ Gy}^{-1}\text{s}^{-1}$ nPAG^F ir $0,121 \text{ Gy}^{-1}\text{s}^{-1}$ VIPARnd (⁶⁰Co apšvitoms šaltinis). VIPARnd buvo pakankamai jautrus švitinant didelėmis (nuo 10 iki 40 Gy) dozėmis, apšvitai ($0,035 \text{ Gy}^{-1}\text{s}^{-1}$), tai leidžia tikėtis sėkmingo šių gelių pritaikymo radiochirurgijoje rezultato.

5. Netiesioginis BMR vertinimo metodas, pasitelkiant nuskaitytų vaizdų optinę informaciją, tinkamą 2D dozių žemėlapiams kurti, leido nustatyti panašias dozimetrinio jautrio vertes: $0,0842 \text{ Gy}^{-1}$ nPAG^F ir $0,11 \text{ Gy}^{-1}$ VIPARnd 0-10 Gy ir $0,0302 \text{ Gy}^{-1}$ VIPARnd paveikus bandinius didelėmis (nuo 10 iki 40 Gy) dozėmis. Galimybė fiksuoti kiekybiškai didesnes dozimetrinio jautrio vertes naudojant BMR tyrimų rezultatus yra susijusi su metodo pagrindą sudarančiais fizikiniais procesais, vykstančiais vaizdinimo metu.

6. Ištirti polimeriniai geliai buvo taikomi individualiojoje dozimetrijoje (pilotinis projektas) švitinant pacientus nuo 0 iki 40 Gy dozėmis didelės dozės galios brachiterapijoje ir radiochirurgijoje, naudojant gama peilio technologiją mažų taikinių gydymui. Nustatyta, kad abiejų tipų geliai yra tinkami dozimetrijai 0-10 Gy dozių intervale, tačiau tik VIPARnd pakankamai jautrus registruoti dozes 10-40 Gy intervale, esant 0,2 mm BMR vaizdinimo metodo erdvinei skiriamajai gebai ir 0,45 Gy dozimetriinei skiriamajai gebai. Dozimetrijos naudojant VIPARnd gelius rezultatai buvo artimi gydymo planavimo sistemoje sumodeliuotoms vertėms, o neatitiktis neviršijo 3,0%, tai rodo galimybę šį gelį pritaikyti radiochirurgijoje.

LITERATŪROS ŠARAŠAS

1. DE DEENE, Y. Essential characteristics of polymer gel dosimeters, *J of Phys: Conference Series* 3, 2004, p. 34-57; <https://doi:10.1088/1742-6596/3/1/006>;
2. WATANABE, Y., WARMINGTON, L., GOPISHANKAR, N. Three dimensional radiation dosimetry using polymer gel and solid radiochromic polymer: From basics to clinical application. *World J Radiol*, 9 (3), 2017, p. 112 – 125; <https://doi: 10.4329/wjr.v9.i3.112>;
3. International Commission on Radiological Protection, Ed. By VALENTIN, J. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Open access: [https://www.icrp.org/docs/ICRP_Publication_103-Annals_of_the_ICRP_37\(2-4\), 2007](https://www.icrp.org/docs/ICRP_Publication_103-Annals_of_the_ICRP_37(2-4), 2007);
4. IZEWSKA, J., RAJAN, G. Chapter 3: Radiation Dosimeters. In: PODGORSKAK, E.B., Ed., *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students, International Atomic Energy Agency-IAEA*, 2005, ISBN 92-0-107304-6;
5. PHILBERT, M. A., SAYES, C. M. Comprehensive Toxicology (Second edition). *Elsevier Science. Vol (2)*, 2010, p. 707-715. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-046884-6.00240-2>;
6. SPOREA, D., SPOREA, A. Radiation Effects in Optimal Materials and Photonic devices. *IntechOpen*, 2016, Doi: 10.5772/62547;
7. PRADHAN, A. S., LEE, J. I., KIM, J. L. Recent developments of optically stimulated luminescence materials and techniques for radiation dosimetry and clinical applications. *J Med Phys*. 33(3), 2008, p. 85-99. Doi: 10.4103/0971-6203.42748;
8. MCJURY, M., OLDHAM, M., COSGROVE, V.P. et al. Radiation dosimetry using polymer gels: Methods and applications. *British Journal of Radiology*. 73(873), 2000, p. 919 – 929. Doi: 10.1259/bjr.73.873.11064643;
9. HIROKI, A., SATO, Y., NAGASAWA, N. Preparation of polymer gel dosimeters based on less toxic monomers and gellan gum. *Physics in Medicine and Biology*. 58(20), 2013, p. 7131–7141. Doi: 10.1088/0031-9155/58/20/7131;
10. VANOSSI, E., GAMBARINI, G., CARRARA, M., MARIANI, M. Polymer gels for in-phantom dose imaging in radiotherapy. *Applied radiation and Isotopes. Vol (68)*, 2010, p. 772-775. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2009.09.052>;
11. BALDOCK, C., DE DEENE, Y., DORAN, S., IBBOTT, G. et al. Topical Review: Polymer Gel Dosimetry. *Phys Med Biol* 55(5), 2010, p.1-63. Doi: 10.1088/0031-9155/55/5/R01;

12. MAITRA, J., SHUKLA, V. K. Cross_linking in Hydrogels – A Rewiev. *American Journal of Polymer Science*. 4(2), 2014, p. 25-31. Doi: 10.5923/j.ajps.20140402.01;
13. From Basic to Modern Applications. Radiation Technology for Advanced Materials. Edited by Wu, G., Zhai, M., Wang, M. Academic Press, 2019, p. 337. ISBN: 978-0-12-814017-8;
14. KIPOUROS, P., PAPPAS, E., BARAS, P. et al. Wide dynamic dose range of VIPAR polymer gel dosimetry. *Phys. Med. Biol.* 46(8), 2001, p. 2143-2159. Doi: 10.1088/0031-9155/46/8/308;
15. KOZICKI, M., MARAS, P., RYBKA, K. et al. On the Development of the VIPAR Polymer Gel Dosimeter for Three-Dimensional Dose Measurements. *Macromolecular Symposia* 254(1), 2007, p. 345-352. <https://doi.org/10.1002/masy.200750850>;
16. JIRASEK, A., DUZENLI, C. Effects of crosslinker fraction in polymer gel dosimeters using FT Raman spectroscopy. *Physics in Medicine and Biology* 46(7), 2001, p. 1949-1961. Doi: 10.1088/0031-9155/46/7/315;
17. MARYANSKI, M. J., AUDET, C., GORE, J. C. Effects of crosslinking and temperature on the dose response of a BANG polymer gel dosimeter. *Phys. Med. Biol.* 42(303), 1997, <https://doi.org/10.1088/0031-9155/42/2/004>;
18. PHILLIPS, G. O., WILLIAMS, P. A. Handbooks of hydrocolloids. 2nd Ed. CRC Press, 2009, p. 1003. ISBN: 9781845694142;
19. FUXMAN, A. M., MCAULEY, K. B., SCHREINER, L. J. Modeling of Free-radical Crosslinking Copolymerization of Acrylamide and N,N'-Methylenebis(acrylamide) for Radiation Dosimetry. *Macromolecular Theory and Simulations Vol 12(9)*, 2003, p. 647-662. <https://doi.org/10.1002/mats.200350050>;
20. OSADA, Y., GONG, J. P. Soft and Wet Materials: Polymer gels. *Adv. Mater.* 10(11), 1998, Doi: 0935-9648/98/1108-0827;
21. MCAULEY, K. B., NASR, A. T. Fundamentals of gel dosimeters. *J.Phys.Conf.Ser.* 444 012001, 2013, Doi: 10.1088/1742-6596/444/1/012001;
22. VENNING, A. J. Investigation of Radiation Sensitive Normoxic Polymer Gels for Radiotherapy Dosimetry. *Doctoral dissertation, Queensland University of Technology*, 2005, p. 237;
23. NECASOVA, B., LISKA, P., KELAR, J., SLANHOF, J. Comparison of Adhesive Properties of Polyurethane Adhesive System and Wood-plastic Composites with Different Polymers after Mechanical, Chemical and Physical Surface Treatment. *Polymers* 11(3), 2019, 397. <https://doi.org/10.3390/polym11030397>;
24. SHIH, C. T., HSU, J. T., HAN, R. P., et al. A Novel Method of Estimating Dose Responses for Polymer Gels Using Texture Analysis of Scanning Electron Microscopy Images. *PLOS one* 8(7), 2013, Doi:10.1371/journal.pone.0067281.g009;

25. LEPAGE M. Magnetic resonance in polymer gel dosimetry: techniques and optimization. *J. of Phys.* 56, 2006, p. 86-9;
26. AZADBAKHD, B., ZAHMATKESH, M. H., HADAD, K., BAGHERI, S. Verification of the PAGAT polymer gel dosimeter by photon beams using magnetic resonance imaging. *Iran. J. Radiat. Res Vol 6(2)*. 2008, p.83-87;
27. KHAN, M., HEILEMANN, G., LECHNER, W., GEORG, D., BERG, A. G. Basic Properties of a New Polymer Gel for 3D-Dosimetry at High Dose-Rates Typical for FFF Irradiation Based on Dithiothreitol and Methacrylic Acid (MAGADIT): Sensitivity, Range, Reproducibility, Accuracy, Dose Rate Effect and Impact of Oxygen Scavenger. *Polymers 11(10)*, 2019, 1717. <https://doi.org/10.3390/polym11101717>;
28. JIRASEK, A. Experimental investigation of polymer gel dosimeters. *J. Of Phys. Conf. Ser. Vol (56) 003*, 2006, <https://doi.org/10.1088/1742-6596/56/1/003>;
29. JASZCZAK, M., MARAS, P., KOZICKI, M. Characterization of a new N-vinylpyrrolidone-containing polymer gel dosimeter with pluronic F-127 gel matrix. *Rad. Phys. And Chem. Vol (177)*, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2020.109125>;
30. ADLIENE, D., URBONAVICIUS, B. G., LAURIKAITIENE, J., PUIISO, J. New application of polymer gels in medical radiation dosimetry: Plasmonic sensors. *Radiation Physics and Chemistry. Vol (168)*, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2019.108609>;
31. BJORELAND, E., LINDVALL, P., KARLSSON, A., GUSTAVSSON, H. Liquid ionization chamber calibrated gel dosimetry in conformal stereotactic radiotherapy of brain lesions. *Acta Oncologica 47(6)*, 2008, p.1099-1109. DOI:10.1080/02841860801888781;
32. JIRASEK, A., HILTS, M., SHAW, C., BAXTER, P. Investigation of tetrakis hydroxymethyl phosphonium chloride as an antioxidant for use in x-ray computed tomography polyacrylamide gel dosimetry. *Phys. Med. Biol. 51(7)*, 2008, 1891. Doi: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/51/7/018>;
33. KARELLAS, A., THOMADSEN, B. R. Clinical 3D Dosimetry in Modern Radiation Therapy. Edited by Mijnheer. *CRC Press. Taylor and Francis Group*, 2018, p. 674. ISBN: 9781482252217;
34. PAPADAKIS, A. E., MARIS, T. G., ZACHAROPOULOU, F. An evaluation of the dosimetric performance characteristics of N-vinylpyrrolidone-based polymer gels. *Phys Med Biol. 52(16)*, 2007, p. 5069-5083. Doi: 10.1088/0031-9155/52/16/024;
35. BALDOK, C., DE DEENE, Y., DORAN, S. et al. Polymer gel dosimetry. *Phys Med Biol 55(5)*, 2010, Doi: 10.1088/0031-9155/55/5/R01;
36. DISPENZA, C., GRIMALDI, N., SABATINO, M. A. et al. Radiation-Engineered Functional Nanoparticles in Aqueous Systems. *Journal of*

- Nanoscience and Nanotechnology* 15(5), 2015, p. 3445-3467. Doi: 10.1166/jnn.2015.9865;
37. GUSTAVSSON, H. Radiotherapy Gel Dosimetry: Development and Application of Normoxic Polymer Gels, 2004, Available: <https://portal.research.lu.se/>;
 38. ADLIENE D., JAKSTAS K., VAICIUNAITE N., LAURIKAITIENE J., CERAPAITE-TRUSINSKIENE R. Application of Dose Gels in HDR Brachytherapy. In: Jaffray D. (eds) World Congress on Med. Phys. Biomed. Eng., *IFMBE Proceedings, Vol 51. Springer, 2015*, https://doi.org/10.1007/978-3-319-19387-8_178;
 39. OLDHAM, M. Optical-CT scanning of polymer gels. *J of Phys. Conf. Ser. Vol 3(011)*. 2004, p.122-135. Doi: 10.1088/1742-6596/3/1/011;
 40. FARHOOD, B., GERAILY, G., ABTAHI, S. M. A systematic review of clinical applications of polymer gel dosimeters in radiotherapy. *Appl. Rad. Iso. Vol (143)*, 2019, p.47-59. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2018.08.018>;
 41. MANJAPPA, R., SHARATH, M. S., KUMAR, R., KANHIRODAN, R. Effects of refractive index mismatch in optical CT imaging of polymer gel dosimeters. *Med. Phys. Vol 42(2)*, 2015, Doi:10.1118/1.4905043;
 42. HILTS. M. X-ray computed tomography imaging of polymer gel dosimeters. *J. Phys. Conf.Ser. 56 009*, 2006, p. 95-107. Doi: 10.1088/1742-6596/56/1/009;
 43. BONG, J., CHOI, K., YU, S. C. et al. Raman Spectroscopy of Irradiated Normoxic Polymethacrylic Acid Gel Dosimeter. *Bullentin Korean Chemical Society 32(2)*, 2011, Doi: 10.5012/bkcs.2011.32.2.625;
 44. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 6917, N-Vinyl-2-pyrrolidone. Retrieved June 28, 2021, Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/N-Vinyl-2-pyrrolidone>;
 45. TULEUSHEV, A. Z., HARISSON, F. E., KOZLOVSKIY, A. L., ZDOROVETS, M. A. Assessment of the Irradiation Exposure of PET Film with Swift Heavy Ions Using the Interference-Free Transmission UV-VIS Transmission Spectra. *Polymers Vol 13 (358)*, 2021, <https://doi.org/10.3390/polym13030358>;
 46. MANJAPPA, R., SHARATH, M. S., KUMAR, R., KANHIRODAN, R. Effects of refractive index mismatch in optical CT imaging of polymer gel dosimeters. *Med. Phys. Vol 42(2)*, 2015, Doi:10.1118/1.4905043.

MOKSLINIŲ PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS

Mokslinės informacijos instituto duomenų bazės *Clarivate Analytics Web of Science* leidiniuose, turinčiuose citavimo indeksą

Susiję su disertacijos tema:

A1. [S1; GB] **Jaselskė, Evelina**; Adlienė, Diana; Rudžianskas, Viktoras; Urbonavičius, Benas Gabrielis; Inčiūra, Artūras. In vivo dose verification method in catheter based high dose rate brachytherapy // *Physica Medica*. Oxford : Elsevier. ISSN 1120-1797. eISSN 1724-191X. 2017, Vol. 44, p. 1-10. DOI: 10.1016/j.ejmp.2017.11.003. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); Scopus] [IF: 2,240; AIF: 3,002; IF/AIF: 0,746; Q2 (2017, InCites JCR SCIE)] [M.kr.: M 001, N 002] [Indėlis: 0,200];

A2. [S1; NL] Adlienė, Diana; **Jaselskė, Evelina**; Rudžianskas, Viktoras; Šeperienė, Neringa. First approach to ionizing radiation based 3D printing: fabrication of free standing dose gels using high energy gamma photons // *Nuclear instruments and methods in physics research, Section B: Beam interactions with materials and atoms*. Amsterdam : Elsevier. ISSN 0168-583X. eISSN 1872-9584. 2018, Vol. 435, p. 246-250. DOI: 10.1016/j.nimb.2018.01.033. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); Scopus] [IF: 1,210; AIF: 2,497; IF/AIF: 0,484; Q3 (2018, InCites JCR SCIE)] [M.kr.: T 008, M 001] [Indėlis: 0,250];

A3. [S1; NL] **Jaselskė, Evelina**; Adlienė, Diana; Rudžianskas, Viktoras; Korobeinikova, Erika; Radžiūnas, Andrius. Application of polymer dose gels for millimeter scale target/tumor pretreatment immitation using gamma knife facility // *Nuclear instruments and methods in physics research. Section B: Beam interactions with materials and atoms*. Amsterdam: Elsevier. ISSN 0168-583X. eISSN 1872-9584. 2020, vol. 470, p. 56-60. DOI: 10.1016/j.nimb.2020.03.009. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); Scopus] [IF: 1,270; AIF: 2,574; IF/AIF: 0,493; Q2 (2019, InCites JCR SCIE)] [M.kr.: T 008, M 001] [Indėlis: 0,200]

Kitos:

4. [S1; GR] Korobeinikova, Erika; Ugenskiene, Rasa; Insodaite, Rūta; Rudžianskas, Viktoras; **Jaselskė, Evelina**; Poškienė, Lina; Juozaityte, Elona. Association of angiogenesis and inflammation-related gene functional polymorphisms with early-stage breast cancer prognosis // *Oncology letters*. Athens : Spandidos publ LTD. ISSN 1792-1074. eISSN 1792-1082. 2020, vol. 19, no. 6, p. 3687-3700. DOI: 10.3892/ol.2020.11521. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); MEDLINE] [IF: 2,311; AIF: 4,840; IF/AIF: 0,477; Q3 (2019, InCites JCR SCIE)] [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,142];

5. [S1; CH] Rudžianskas, Viktoras; Korobeinikova, Erika; Rudžianskienė, Milda; **Jaselskė, Evelina**; Adlienė, Diana; Šedienė, Severina; Kulakienė, Ilona; Padervinskis, Evaldas; Jurkienė, Nemira; Juozaitytė, Elona. Use of 18F-FDG PET/CT imaging for radiotherapy target volume delineation after induction chemotherapy and for prognosis of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck // *Medicina*. Basel : MDPI AG. ISSN 1010-660X. eISSN 1010-660X. 2018, vol. 54, iss. 6, art. no. 107, p. 1-18. DOI: 10.3390/medicina54060107. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); Scopus; DOAJ] [IF: 1,467; AIF: 4,542; IF/AIF: 0,322; Q3 (2018, InCites JCR SCIE)] [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,100]

Publikacijos tarptautinių mokslinių konferencijų (*WoS Proceedings*) leidiniuose

Tarptautiniai leidiniai:

1. [P1a; SG] Adlienė, Diana; Jaselskė, Evelina; Urbonavičius, Benas Gabrielis; Laurikaitienė, Jurgita; Rudžianskas, Viktoras; Didvalis, Tadas. Development of 3D printed phantom for dose verification in radiotherapy for the patient with metal artefacts inside // *IFMBE proceedings: World congress on medical physics and biomedical engineering 2018, June 3–8, 2018, Prague, Czech Republic* / L. Lhotska, L. Sukupova, I. Lacković, G.S. Ibbott (eds.). Singapore : Springer, 2019. ISBN 9789811090226. eISBN 9789811090233. ISSN 1680-0737. eISSN 1433-9277. 2019, vol. 68, iss. 3, p. 643-647. DOI: 10.1007/978-981-10-9023-3_119. [Conference Proceedings Citation Index - Science (Web of Science); Scopus] [M.kr.: N 002, M 001] [Indėlis: 0,166]

Nacionaliniai leidiniai:

1. [P1a; LT] Jaselskė, Evelina; Kudrevičius, Linas; Rudžianskas, Viktoras; Didvalis, Tadas; Adlienė, Diana. First approach to 3D dosimetry verification using Leksell gamma knife® ICON™ // *Medical physics in the Baltic States: proceedings of the 14th international conference on medical physics, Kaunas, Lithuania, 7-9 November, 2019* / executive editor Diana Adlienė. Kaunas : Kaunas University of Technology. ISSN 1822-5721. 2019, p. 48-51. [Conference Proceedings Citation Index - Science (Web of Science)] [M.kr.: N 002] [Indėlis: 0,200]

2. [P1a; LT] Jaselskė, Evelina; Adlienė, Diana; Rudžianskas, Viktoras; Korobeinikova, Erika. Dosimetric characteristics of 3d printed materials // *Medical physics in the Baltic States: proceedings of the 13th international conference on medical physics, Kaunas, Lithuania, 9-11 November, 2017* / edited by D. Adliene. Kaunas : Kaunas University of Technology. ISSN 1822-5721. 2017, p. 52-55. [Conference Proceedings Citation Index - Science (Web of Science)] [M.kr.: M 001, T 008] [Indėlis: 0,250]

3. [P1a; LT] Opulskis, Donatas; Jaselskė, Evelina; Didvalis, Tadas. Evaluation of overlapping doses for gynaecologic cancer patients using semiconductor diodes // Medical physics in the Baltic States: proceedings of the 13th international conference on medical physics, Kaunas, Lithuania, 9-11 November, 2017 / edited by D. Adliene. Kaunas : Kaunas University of Technology. ISSN 1822-5721. 2017, p. 85-88. [Conference Proceedings Citation Index - Science (Web of Science)] [M.kr.: T 008, N 011] [Indėlis: 0,333]
4. [P1a; LT] Didvalis, Tadas; Vaitkus, Antanas; Jaselskė, Evelina. Evaluation methods for speed and positioning of multileaf collimator leaves // Medical Physics in the Baltic States : Proceedings of the 12th International conference on Medical Physics : Kaunas, Lithuania, 5-7 November, 2015 / Kaunas University of Technology ; [Executive Editor Diana Adlienė]. Kaunas : Technologija. ISSN 1822-5721. 2015, p. 31-33. [Conference Proceedings Citation Index - Science (Web of Science)] [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,333]
5. [P1a; LT] Jaselskė, Evelina; Adlienė, Diana; Rudžianskas, Viktoras; Jakštas, Karolis. Free standing polymerized gels and in vivo TLD dosimetry in catheter-based HDR brachytherapy // Medical Physics in the Baltic States : Proceedings of the 12th International conference on Medical Physics : Kaunas, Lithuania, 5-7 November, 2015 / Kaunas University of Technology ; [Executive Editor Diana Adlienė]. Kaunas : Technologija. ISSN 1822-5721. 2015, p. 145-148. [Conference Proceedings Citation Index - Science (Web of Science)] [M.kr.: N 011] [Indėlis: 0,250]

Kituose recenzuojamuose leidiniuose:

Tarptautiniai leidiniai:

1. [P1c; CH] Laurikaitiene, Jurgita; Puiso, Judita; Jaselske, Evelina. Investigation of X-ray attenuation properties in 3D printing materials used for development of Head and Neck Phantom // Recent advances in technology research and education: proceedings of the 17th international conference on global research and education InterAcademia – 2018 / editor: Giedrius Laukaitis. Cham : Springer Nature, 2019. ISBN 9783319998336. eISBN 9783319998343. p. 137-143. (Lecture notes in networks and systems, ISSN 2367-3370, eISSN 2367-3389 ; vol. 53). DOI: 10.1007/978-3-319-99834-3_18. [Scopus] [M.kr.: N 003] [Indėlis: 0,333]

Konferencijų pranešimų leidiniuose:

1. [T2; KZ] Jaselske, E.; Adliene, D.; Radžiūnas, A. Polymer dose gels for microscale target/tumor pretreatment imitation // REY-20: 20th international conference on radiation effects in insulators, 19-23 August 2019, L.N. Gumilyov Eurasian National University, Nur-Sultan (Astana), Kazakhstan: book of abstracts. Nur-Sultan : L.N. Gumilyov ENU printing house. 2019, P2-7, p. [1]. [M.kr.: N 002]

2. [T1e; LT] Laurikaitienė, J.; Puišo, J.; Jaselskė, E. Investigation of X-ray attenuation properties in 3D printing materials used for development of head and neck phantom // Inter-Academia 2018: 17th international conference on global research and education, September 24-27, 2018 Kaunas, Lithuania: programme and abstracts. Kaunas: Kaunas University of Technology. ISSN 2538-8835. 2018, p. 74. [M.kr.: N 002]
3. [T1e; NL] Rudžianskas, Viktoras; Korobeinikova, Erika; Inčiūra, Arturas; Rudžianskienė, Milda; Jaselskė, Evelina; Adlienė, Diana. Reduction of target volume post induction chemotherapy using PET/CT in locally advanced HNSCC // Radiotherapy and oncology: ESTRO 37, 20-24 April 2018, Barcelona, Spain. Amsterdam : Elsevier. ISSN 0167-8140. 2018, vol. 127, suppl. 1, EP-1111, p. 628. [M.kr.: M 001]
4. [T1e; LT] Jaselskė, Evelina; Didvalis, Tadas; Urbonavičius, Benas Gabrielis; Rudžianskas, Viktoras; Korobeinikova, Erika. 3D printed phantom development and first approach for verification of individual dose in radiotherapy // Science for health: 1st international doctoral students' conference, April 13, 2018, Kaunas, Lithuania: book of abstracts. Kaunas : LSMU, 2018. ISBN 9789955155300. p. 40-41. [M.kr.: M 001, T 008]
5. [T1e; LT] Korobeinikova, Erika; Rudžianskas, Viktoras; Jaselskė, Evelina; Laurikaitienė, Jurgita; Adlienė, Diana. Risk factors for mandible osteoradionecrosis in oral cavity and oropharyngeal cancer patients // 1st International doctoral students' conference "Science for Health" : book of abstracts : April 13, 2018, Kaunas, Lithuania / Lithuanian university of health sciences. LSMU Department of Research Affairs. Council of LSMU Doctoral Students; [Edited by Indrė Šveikauskaitė]. Kaunas: Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Leidybos namai, 2018. ISBN 9789955155300. p. 55-56. [M.kr.: M 001]
6. [T1e; FR] Jaselskė, Evelina; Adlienė, Diana. Free standing dose gels: first approach to ionizing radiation based 3D printing // REI-19: the 19th international conference on radiation effects in insulators, 2nd – 7th July 2017, Versailles, France : book of abstracts. [S. l.] : [s.n.]. 2017, p. 57-58. [M.kr.: N 002]
7. [T1e; FR] Šeperienė, Neringa; Adlienė, Diana; Jaselskė, Evelina. Proton irradiation induced radiation effects in dose gels // REI – 19: the 19th international conference on radiation effects in insulators, 2nd – 7th July 2017, Versailles, France : book of abstracts. [S. l.] : [s.n.]. 2017, p. 55-56. [M.kr.: N 002]
8. [T2; LT] Jaselskė, Evelina. Apšvitos dozių registravimas bei vertinimas kateterinėje didelės dozės galios brachiterapijoje // Fizinių ir technologijos mokslų tarpdalykiniai tyrimai 2017: 7-oji jaunujų mokslininkų konferencija, 2017 m. vasario 9 d.: pranešimų santrauka/Lietuvos mokslų akademija. [Vilnius] : [LMA Matematikos, fizikos ir chemijos mokslų skyrius]. 2017, p. 14. [M.kr.: N 002]

Patentas:

1. KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS (LT): Spinduliuotės dozių, tenkančių pacientui išorinės spindulinės terapijos procedūrų metu, vizualizacijos sistema ir jos gamybos būdas. Inventors: Diana ADLIENĖ, Benas Gabrielis URBONAVIČIUS, Neringa ŠEPERIENĖ, Jurgita LAURIKAITIENĖ, **Evelina JASELSKĖ**. Paraiškos nr. K158-35LT, patento nr. A61B 6/00.

TRUMPA INFORMACIJA APIE DISERTACIJOS AUTORE

Evelina Jaselskė gimė 1985 m. birželio 8 d. Kaune;
2004 m. baigė Kazlų Rūdos Kazio Griniaus gimnaziją;
2004–2008 m. įgijo vadybos ir verslo administravimo bakalaurą Vilniaus Universitete, Kauno fakultete;
2007–2014 m. dirbo administratore UAB „TOIRENTA“;
2008–2012 m. įgijo fizikos bakalauro laipsnį Šiaulių universitete;
2012–2014 m. įgijo medicinos fizikos magistro laipsnį Kauno technologijos universitete, Matematikos ir Gamtos mokslų fakultete;
Nuo 2014 m. dirba LSMUL Kauno klinikose medicinos fizike.
2015–2021 m. studijavo medžiagų inžinerijos krypties doktorantūroje Kauno technologijos universitete, Matematikos ir gamtos mokslų fakultete;
Nuo 2015 m. Radiacinės saugos centre įgijo teisę mokyti darbuotojus radiacinės saugos;
Nuo 2015 m. dirba lektore Kauno kolegijoje;
Nuo 2017 m. jaunesnioji darbuotoja keliuose jungtiniuose KTU – LSMU mokslininkų grupių projektuose;
2018 m. gavo Lietuvos Mokslo Tarybos doktoranto stipendiją už studijų rezultatus;
2020 m. įgijo teisę verstis medicinos fiziko-eksperto veikla;
Nuo 2021 m. dėstytoja – valandinė Kauno technologijos universitete.

Evelina Jaselskė yra Lietuvos Spindulinės Terapijos sąjungos, Medicinos fizikų draugijos narė, Baltijos šalių galvos ir kaklo asociacijos steigėja ir išdininkė, Lietuvos Radiacinės Saugos draugijos narė.
Studijų metais aktyviai dalyvavo mokslo populiarinimo renginiuose „Tyrėjų naktis“ ir „Erdvėlavis Žemė“.

Kontaktai:

Evelina Jaselskė
e-paštas: evelina.jaselske@ktu.edu
+370 680 24 508

FORMATION AND FUNCTIONALIZATION OF POLYMER DOSE GELS USING PHOTON AND ELECTRON BEAMS

SUMMARY

Dosimeters are made from ionizing radiation sensitive materials chemical and physical properties of which are sensitive to the energy (absorbed dose) deposited in the target. Ionizing chambers, optically stimulated luminescence (OSL) or termoluminescence (TLD) dosimeters, chemical, semi-conductor dosimeters are well established for 2D absorbed dose measurements, however polymer gel dosimetry only, provides 3D information on dose distribution and shape of the irradiated volume, which is present when the irradiated gel polymerizes upon irradiation. Polymer gels of various composition are widely used as dosimeters in radiotherapy, brachytherapy, proton therapy, neutron capture therapy, etc. however not for clinical routine dosimetry, but mainly in research applications

The main obstacle for the clinical use of polymer dose gels is their low dose sensitivity and relative high uncertainties related to the applied dose evaluation methods.

A number of different studies have been performed investigating various ionizing radiation sensitive materials and it was found that the polymer gels are most promising materials due to the fact, that the properties of fabricated dose gels may be altered by changing their chemical components and concentrations and a broad variety of different dose read out methods might be selected following the main objectives of the performed research..

Since the amount of absorbed dose is tightly related to radiation induced polymerization processes in the gel, magnetic resonance imaging (MRI), optical computed tomography (OCT), X-ray computed tomography (CT), Raman spectroscopy, Infrared spectroscopy (FTIR), and other optical evaluation methods, also echoscopy can be applied for dose evaluation in polymerized gels.

In this work modified formulations of polyacrylamide (nPAG^F) and N-vinylpyrrolidone (VIPARnd) based polymer gels were fabricated and their applicability for dosimetry purposes in e-beam therapy, brachytherapy and Gamma knife radiosurgery was investigated. Dose evaluation was based on radiation induced polymerization of dose gels irradiated with high energy photons and electrons.

The aim of doctoral thesis was to form, analyse and functionalize dose gels for high dose small scale radiation treatment and propose radiation based 3D printed dosimetry concept for individual treatment plans verification in radiotherapy and radiosurgery.

To achieve this goal following tasks were set:

1. To select and analyse a set of polymeric gels viable for small scale high dose dosimetry applications;
2. To investigate and evaluate dose gel read-out methods and their suitability in terms of practical application;
3. To develop and realize ionizing radiation based 3D printing concept of free standing gels;
4. To perform pilot study on dose gel use for individualized patient dosimetry in high dose small scale radiotherapy.

It was shown that some types of normoxic hydrogels gels (modified nPAG and VIPARnd gels) are sensitive enough to record small scale high dose radiation induced optical properties changes in polymerized gel structures; radiation induced 3D printing method was firstly proposed and free standing dose gel structures were created; the applicability of dose gels for individualized patient dosimetry purposes in brachytherapy and gamma knife surgery has been assessed and implemented during pilot project.

An experimental work was carried out at Kaunas University of Technology, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Department of Physics also at Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics, Oncology and Hematology clinic, Radiotherapy department and Neurosurgery clinic, Gamma knife department. Part of measurements was performed at Faculty of Electrical and Electronics Engineering, Institute of Metrology with the support of dr. Benas Gabrielis Urbonavičius and at the Institute of Materials Science (Raman spectroscopy).

Dosimetric sensitivity of irradiated polymer gels was analyzed using UV-VIS spectral characteristics of the irradiated samples. It was found that the sensitivity of gamma photons irradiated gels was 0.0357Gy^{-1} (for VIPARnd gel) and 0.0516Gy^{-1} (for nPAG^F gel) in the dose range of 0-10 Gy. nPAG^F gel's sensitivity to 6MeV electrons was slightly higher – 0.0667Gy^{-1} in the mentioned dose range. It was also found that VIPARnd dose gel irradiated with the gamma photons in the dose range 10 - 40 Gy demonstrated detectable sensitivity of 0.0075Gy^{-1} .

Investigation of nPAG^F and VIPARnd gels irradiated with gamma photons in gamma knife facility revealed that their refractive index values were increasing with the growing absorbed dose, however at the doses $>10\text{Gy}$ were tending to saturate.

Raman spectroscopy was used to investigated molecular structure changes due to radiation induced polymerization of dose gels.

Application of the indirect MRI evaluation method using optical information of the scanned images which might be used for 2D dose mapping, indicated dose sensitivity values: 0.0842Gy^{-1} for nPAG^F gel and 0.11Gy^{-1} for VIPARnd gel in low dose region, which were like those obtained using UV-VIS spectroscopy. The

dose sensitivity of 0.0302 Gy^{-1} for VIPARnd gel was found in high dose region (up to 40 Gy). Dose maps were created using MATLAB R2016b platform,

The influence of gelatine concentration in dosimetric gel was investigated and it was found that its amount was not very significant in low dose region (up to 10 Gy) indicating almost linear dose response with the increasing dose, however in the high dose region some saturation tendency was observed. Based on these findings 3D printing concept using ionizing radiation was developed and realized using both types of investigated polymer gels.

Also, microdosimetry concept used for patient's specific dosimetry purposes was proposed and implemented in clinical environment performing pilot project.

The main results of doctoral thesis were published in 10 scientific publications: 3 articles related to dissertation topic and two other papers not directly related to the topic were published in the journals with the impact factor included in CA WoS data base; 5 papers were published as conference proceedings with CPCI status. Also the results were presented in 15 international and national conferences.

E. Jaselske participated in LRC funded projects related to dissertation topic: MIP-17-104 „Development of 3D phantom for individualized dosimetry in radiotherapy“ (2017–2019) and „Healthy ageing“ project P-SEN-20-10, „Development of neurosurgical treatment options for Parkinson's disease applying molecular markers, gamma knife technology and individualized dosimetry“ (2020–2022).

CONCLUSIONS

1. Dose gels with modified content have been fabricated, characterized and functionalized for medical dosimetry applications in broad (0–40 Gy) absorbed dose regions.
2. Performed research has shown that both types of selected dose gels (nPAG^F and VIPARnd) were sensitive to irradiation doses up to 10 Gy, indicating linear dose dependency. The dose sensitivity evaluated using UV–VIS spectrophotometry of nPAG^F gel irradiated with 6 MeV electrons was 0.0667 Gy^{-1} and 0.0516 Gy^{-1} for gel irradiated with gamma photons (⁶⁰Co source). The sensitivity of VIPARnd gel irradiated with gamma photons was lower – 0.0357 Gy^{-1} however only this gel indicated detectable sensitivity of 0.0075 Gy^{-1} to gamma photon doses up to 40 Gy.
3. Raman spectroscopy results indicated higher and more intensive polymerization of nPAG^F irradiated with electron beam due to direct ionization induced processes in gels as compared to photon irradiation. The initial molecular structure of VIPARnd was responsible for higher polarizability of these gels in the broad dose region (up to 40 Gy).

4. In order to evaluate the sensitivity of dose evaluation method in irradiated gels two evaluation methods – UV–VIS spectrophotometry and Magnetic Resonance Imaging were compared. It was found that MRI evaluated dose sensitivity was dependent on scanning parameters and the highest values were achieved using longest echo time (TE) of 145 s. The estimated R2 related sensitivity values of gels irradiated with gamma photons in Gamma knife facility in the low dose (up to 10 Gy) region were: $0.081 \text{ Gy}^{-1}\text{s}^{-1}$ and $0.121 \text{ Gy}^{-1}\text{s}^{-1}$ for nPAG^F and VIPARnd respectively. VIPARnd gels were also sensitive enough in high dose region (10 Gy to 40 Gy), indicating $0.035 \text{ Gy}^{-1}\text{s}^{-1}$ sensitivity, which is very promising result for dosimetry applications in high dose Gama knife radiosurgery. The R2 dose sensitivity of nPAG^F gel was negligible.
5. Indirect MRI evaluation method using optical information of the scanned images which can be applied for 2D dose mapping indicated similar dose sensitivity values: 0.0842 Gy^{-1} for nPAG^F gel and 0.11 Gy^{-1} , for VIPARnd gel in low dose region as compared to direct MRI evaluation. Evaluated Dose sensitivity of VIPARnd gel in high dose region (up to 40 Gy). was 0.0302 Gy^{-1} . The higher dose evaluation sensitivity using MRI as compared to UV–VIS spectrophotometry is based on the physical proceses behind MRI evaluation that are targeted on excitation of hydrogen atoms in E/M field and following relaxation processes.
6. Investigated polymer dose gels were used (in pilot project) for individual dosimetry in high dose small scale radiotherapy treatment (brachytherapy, gamma knife radiosurgery). Both gels were applicable in the dose region (0–10 Gy), however VIPARnd gel performed better in high dose region (10–40 Gy) indicating 0.45 Gy dose resolution and at least 0.2 mm spatial resolution (MRI evaluation). Discrepancies between TPS calculated dose values were not higher than 3.0% indicating potential applicability of VIPARnd gel dosimetry in Gamma knife radiosurgery.

UDK 544.773.43+539.1.074+616-073.7](043.3)]

SL344. 2021-*-* , * leidyb. apsk. l. Tiražas 50 egz. Užsakymas 256.

Išleido Kauno technologijos universitetas, K. Donelaičio g. 73, 44249 Kaunas
Spausdino leidyklos „Technologija“ spaustuvė, Studentų g. 54, 51424 Kaunas