



انجمن حفاظت در برابر اشعه ایران

مجله سنجش و ایمنی پرتو، جلد ۸، شماره ۴، ویژه‌نامه پرتوهای یون‌ساز، ۱۳۹۹، صفحه ۱۲۹-۱۴۰

پنجمین کنفرانس ملی سنجش و ایمنی پرتوهای یون‌ساز و غیر یون‌ساز (مهرماه ۱۳۹۷)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۷/۰۶/۰۱، تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۷/۰۷/۰۱



تخمین ضریب کیفیت و تأثیر بیولوژیکی نسبی الکترون‌های گادولینیوم در نوترون درمانی با کمک دیدگاه میکرودوزیمتری

مسعود گلشنی*، علی اصغر مولوی و بهنام آزادگان

گروه فیزیک، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، خراسان رضوی، ایران.

خراسان رضوی، سبزوار، دانشگاه حکیم سبزواری، گروه فیزیک، کدپستی: ۹۶۱۷۹۷۶۴۸۷

پست الکترونیکی: masudgol62@gmail.com

چکیده

در این مطالعه تأثیر بیولوژیکی نسبی الکترون‌های اوژه و تبدیل داخلی ناشی از واکنش جذب نوترون حرارتی در گادولینیوم در نوترون‌درمانی با کمک توابع وزن‌دهی بیولوژیک با دیدگاه میکرودوزیمتری تخمین زده شده است. با تغییر موقعیت گادولینیوم نسبت به مولکول حاوی DNA، پارامترهای میکرودوزیمتری و توابع احتمال مربوط به انرژی خطی الکترون‌های گادولینیوم در هدف، با کمک بسته DNA ابزار Geant4 و نرم‌افزار تحلیل نتایج ROOT محاسبه شده است. نتایج نشان می‌دهد اگرچه تغییرات تأثیر بیولوژیکی نسبی الکترون‌های گادولینیوم به توزیع متفاوت گادولینیوم نسبت به مولکول حاوی DNA کم است، اما دوز ذخیره‌شده الکترون‌های گادولینیوم شدیداً به توزیع گادولینیوم بستگی دارد. در موردی که گادولینیوم در مرکز مولکول حاوی DNA توزیع شد، متوسط دوز ذخیره‌شده در مولکول حاوی DNA برای یک واکنش جذب نوترون حرارتی در گادولینیوم، ضریب کیفیت تابش و ضریب تأثیر بیولوژیکی با کمک توابع وزن‌دهی بیولوژیک به ترتیب ۱۰،۵۲، ۸۵ kGy و ۲،۶۸ محاسبه شد. مقدار محاسبه‌شده تأثیر بیولوژیکی نسبی الکترون‌های گادولینیوم در این مطالعه با استفاده از تابع وزن‌دهی بیولوژیک (۲،۶۸)، تقریباً معادل تأثیر بیولوژیکی نوترون‌های درمانی است که تحت شرایط مشخص برای تعیین تابع وزن‌دهی اندازه‌گیری شده بود. اگر اطلاعات دقیقی نسبت به توزیع مکانی گادولینیوم یا تابش‌کننده‌های الکترون اوژه در سلول داشته باشیم می‌توانیم تخمین بهتری برای تأثیر بیولوژیکی الکترون‌های گادولینیوم یا در حالت کلی الکترون‌های اوژه برسیم.

کلیدواژگان: پارامترهای میکرودوزیمتری، الکترون‌های اوژه، تأثیر بیولوژیکی نسبی، تابع وزن‌دهی بیولوژیک، مدل جنبشی میکرودوزیمتری.

۱. مقدمه

انرژی برانگیختگی گادولینیوم پس از جذب نوترون، حرارتی با تابش فوتون‌های پرانرژی با مجموع انرژی ۷۹۰۰ keV آزاد می‌شود. الکترون‌های تبدیل داخلی در رقابت با فوتون‌ها با مجموع انرژی ۶،۳ keV و پیامد آن الکترون‌های اوژه و اشعه

گادولینیوم با دارا بودن سطح مقطع جذب نوترون حرارتی بالا (۲۵۵۰۰۰ بارن) در مقایسه با عنصر بور (۳۹۰۰ بارن) که عموماً در نوترون‌درمانی استفاده می‌شود، به‌عنوان عنصر جاذب نوترون در نوترون‌درمانی پیشنهاد شده است [۱، ۲]. عمده

خطی^۳ بیش از پیش اهمیت پیدا می کند [۱۵، ۱۶]. انرژی خطی پارامتر میکرودوزیمتری است که برابر با نسبت انرژی ذخیره شده یک رویداد تابشی در یک هدف با حجم کوچک (در ابعاد میکرومتر و کمتر) به متوسط وتر حجم مورد نظر است [۱۶، ۱۷]. همین طور کمیت آماری انرژی ویژه^۴ برابر دوز ذخیره شده رویدادهای تشعشعی در یک هدف کوچک تعریف می شود که متوسط آن در بین تمام اهداف، معادل دوز ماکروسکوپی ذخیره شده است [۱۶، ۱۷]. برخلاف انتقال انرژی خطی، انرژی خطی در ابعاد میکرومتر با شماره های کوچک تابش، اندازه گیری می شود. از این رو روش میکرودوزیمتری و استفاده از انرژی خطی به روشی استاندارد در به دست آوردن کیفیت تابش درمان با تابش و حفاظت در برابر تابش تبدیل شده است [۱۸-۲۱].

بیهت و همکاران [۱۸] مدلی را برای به دست آوردن تأثیر بیولوژیکی نسبی از روی پارامترهای میکرودوزیمتری نوترون ارائه دادند که در آن یک تابع وزن دهی بیولوژیک که به صورت تجربی تعیین شده بود، استفاده می شود. انجا با تهیه داده های توزیع انرژی خطی نوترون هم زمان با داده های کسر نجات سلول های روده موش، رابطه تغییرات طیف پارامترهای میکرودوزیمتری را با تغییرات تأثیر بیولوژیکی نسبی سلولی به دست آوردند. با کمک این تابع وزن دهی بیولوژیک، ما قادریم که پاسخ بیولوژیک سلول های مورد نظر را به توزیع انرژی خطی هر تابشی دیگری به دست آوریم. نیکیلیدیس و همکاران [۲۲] با روشی مشابه اما به جای استفاده فقط از نوترون، با داشتن داده های آزمایشگاهی برای تابش های مختلف که قبلاً در متون علمی منتشر شده بود، تابع وزن دهی بیولوژیک را به دست آوردند. انجا سپس از آن برای تخمین تأثیر بیولوژیکی نسبی فوتون های ترمزی با انرژی ۵۰ MeV برای سلول های

ایکس به ترتیب با مجموع انرژی ۴,۱۹ keV و ۱۰ keV در رقابت با یکدیگر آزاد خواهند شد [۳، ۴]. الکترون های اوژه با انتقال انرژی خطی^۱ $300 \text{ keV}/\mu$ در مقایسه با انتقال انرژی خطی لیتیوم آزاد شده در نوترون درمانی با بور با مقدار $200 \text{ keV}/\mu$ و همچنین بردی در حدود چند تا چند ده نانومتر، در درمان تومور با تابش از اهمیت بالایی برخوردار می باشند [۳]. به نظر می رسد در صورت نفوذ گادولینیوم به هسته سلول و قرار گرفتن در مجاورت مولکول حاوی DNA، الکترون های اوژه توانایی بالایی در شکست دوتایی زنجیره های مولکول حاوی DNA و در نتیجه مرگ سلول داشته باشند. مطالعات تجربی زیادی برای درک تأثیر بیولوژیکی نسبی^۲ ترکیبات آزادکننده الکترون اوژه بر روی سلول های کشت شده یا حیوانات انجام شده و مقادیر بالایی از این ضریب گزارش شده است [۶-۱۰].

در زیست شناسی تابش، تأثیر بیولوژیکی نسبی به صورت نسبت دوز ذخیره شده دو تابش متفاوت که تأثیرات بیولوژیکی یکسانی تولید می کنند، بیان می شود. تأثیر بیولوژیکی نسبی پارامتر پیچیده ای است که به دوز تابش، نرخ دوز، نوع سیستم بیولوژیکی تحت تابش و غیره بستگی دارد [۱۱، ۱۲]. وقتی تأثیر بیولوژیکی دو تابش متفاوت تحت شرایط یکسان با یکدیگر مقایسه شود، به نظر می رسد که اختلاف تأثیر بیولوژیکی نسبی دو تابش به اختلاف در پارامترهای فیزیکی ساختار مسیر دو تابش بستگی داشته باشد [۱۳، ۱۴]. انتقال انرژی خطی پارامتری فیزیکی است که به طور متناوب برای تعیین کیفیت و تأثیر بیولوژیکی تابش استفاده شده است [۱۱]. هر چند در ابعاد زیر سلولی و مولکولی، به خصوص برای تابش الکترون های کم انرژی و پرتو ایکس که یک گستره از انتقال انرژی خطی دارند، استفاده از کمیت های تصادفی نظیر انرژی

³Lineal energy⁴Specific energy¹Linear energy transfer (LET)²Relative biological effectiveness (RBE)

هدف ما در این مقاله برآورد تاثیر بیولوژیکی الکترون‌های تبدیل داخلی و اوژه آزاد شده در واکنش جذب نوترون حرارتی با گادولینیوم در نوترون درمانی برای اولین بار با استفاده از توابع وزن‌دهی بیولوژیک [۱۸، ۲۱] است. در این مطالعه به منظور استفاده از این توابع برای تابش داخلی الکترون به جای تابش‌های خارجی که قبلاً استفاده شده است، فرض می‌شود که گادولینیوم به‌طور یکنواخت در سلول توزیع شده و از طرفی بتواند در مجاورت مولکول حاوی DNA قرار بگیرد. در این شرایط توابع احتمال فراوانی و دوز انرژی خطی طیف الکترون‌های گادولینیوم در هدفی قابل‌مقایسه با مولکول حاوی DNA با کمک ابزار Geant4 و نرم‌افزار ROOT محاسبه می‌شود. با کمک این توابع احتمال، تأثیر بیولوژیکی نسبی و ضریب کیفیت الکترون‌های گادولینیوم برآورد می‌شود.

۲. مواد و روش‌ها

۱.۲. پارامترهای میکرودوزیمتری

هدف میکرودوزیمتری که در آن توزیع احتمال انرژی ذخیره‌شده هر رویداد تشعشعی در اهدافی در ابعاد سلولی و زیر سلولی محاسبه می‌شود، ارزیابی کیفیت تابش‌های مختلف و اثرات آن‌ها در زمینه حفاظت در برابر تابش و درمان با تابش است [۱۷]. تئوری میکرودوزیمتری به‌طور مفصل در متون علمی آمده است که خلاصه‌ای از آن در این مطالعه آورده شده است [۱۶، ۱۷]. کمیت \mathcal{E} برابر کل انرژی ذخیره‌شده توسط یک رویداد تشعشعی شامل ذره اولیه و تمام ذرات ثانویه مربوط به آن در هدف موردنظر تعریف می‌شود. از آنجایی که با تراورد ذرات یونیزان هر ذره با احتمال متفاوتی انرژی خود را در هدف ذخیره می‌کند، این کمیت یک کمیت تصادفی است. انرژی خطی $y = \mathcal{E}/l$ به‌صورت حاصل تقسیم انرژی ذخیره‌شده هر رویداد تشعشعی در هدف به متوسط طول وتر هدف موردنظر تعریف می‌شود. این کمیت معادل تصادفی

روده در دوز Gy ۱۰ استفاده کردند. لینکول و همکاران [۲۳] با ترکیب تابع وزن‌دهی، که از پروتون‌های سریع به دست آورده بودند، به تابع قبلی برای نوترون‌های سریع، گستره استفاده تابع وزن‌دهی بیولوژیک را گسترش دادند که می‌توان از آن برای تخمین تأثیر بیولوژیکی نسبی تابش‌های فوتون‌های پرنرژی، نوترون‌های سریع و پروتون‌های سریع استفاده کرد. به‌عنوان کاربرد این روش نویسندگان آرایه‌ای با اندازه‌گیری پارامترهای میکرودوزیمتری در نوترون درمانی با بور و همین‌طور پروتون درمانی و استفاده از توابع وزن‌دهی بیولوژیک که قبلاً در متون علمی به دست آمده بود، توانستند تأثیر بیولوژیکی برای دوز مشخصی از تابش‌های موردنظر را برای سلول‌های کشت‌شده خاص به دست آورند [۱۹، ۲۴، ۲۵].

هرچند پارامترهای میکرودوزیمتری در اهداف معادل بافت با قطری در حد میکرومتر اندازه‌گیری شده است، اما در زیست‌شناسی تابش بیشتر علاقه‌مندیم که توزیع دوز تابش را در اهدافی قابل‌مقایسه با ساختارهای DNA (۲ تا ۳۰ نانومتر) اندازه‌گیری کنیم؛ اما از آنجایی که عدم قطعیت در اندازه‌گیری توزیع انرژی در چنین اندازه‌هایی بسیار بالاست [۲۶] استفاده از کدهای مونت‌کارلو با قابلیت شبیه‌سازی ساختار مسیر تابش برای اندازه‌گیری دقیق دوز در چنین ابعادی ترجیح داده می‌شود. تا به حال کدهای مونت‌کارلو مختلفی با چنین قابلیت‌هایی برای تراورد ذرات باردار و تمام ذرات ثانویه مربوط به آن تا انرژی‌های در حد الکترون‌ولت، گسترش داده شده است [۲۷-۳۰]. بسته DNA ابزار Geant4 با قابلیت شبیه‌سازی ساختار مسیر ذرات مختلف، به‌طور گسترده‌ای در کاربردهای زیست‌شناسی تابش به کار رفته است [۳۱-۳۳]. ابزار Geant4 یک کد منبع باز و رایگان با رابط برنامه‌نویسی اشی گرا است که قابلیت انتخاب و ترکیب مدل‌های مختلف فیزیکی با هندسه‌های گوناگون و پیچیده را برای محاسبات میکرودوزیمتری فراهم می‌کند [۳۴].

بیولوژیکی تابش در مقیاس‌های سلولی و مولکول حاوی DNA می‌کند [۲۹]. این بسته با دارا بودن فرایندهای فیزیکی بهبود داده شده برای برهم‌کنش‌های الکترون در آب، ساختار مسیر الکترون را در آب تا انرژی‌های در حد چندین الکترون‌ولت، شبیه‌سازی می‌کند. هرچند به دلیل نبود داده‌های آزمایشگاهی سطح مقاطع برهم‌کنش در آب برای انرژی‌های پایین، نتایج با عدم قطعیت همراه است [۲۹].

با توجه به برد الکترون‌های اوژه که قابل‌مقایسه با ابعاد ساختار DNA است، بخشی از ساختارهای حاوی DNA به شکل استوانه متقارن با شعاع ۳ نانومتر، به‌عنوان هدف شبیه‌سازی شده است [۳۵]. چگالی مولکول حاوی DNA در حالت غیر محلول، 2 kg/m^3 و متوسط چگالی هسته سلول 1 kg/m^3 در نظر گرفته شده است [۳۶]. طیف محاسبه‌شده الکترون‌های تبدیل داخلی و اوژه ناشی از یک واکنش جذب نوترون حرارتی و گادولینیوم [۳]، به‌عنوان چشمه به ترتیب در مرکز، روی سطح و کمی دورتر از سطح مولکول حاوی DNA توزیع شده‌اند. برای موردی که الکترون روی سطح و در مجاورت سطح توزیع شده است بر مبنای تئوری توزیع طول وتر ارائه‌شده توسط کلر [۳۷] متوسط طول وتر برابر شعاع استوانه و در موردی که الکترون در مرکز استوانه قرار دارد نیز متوسط طول وتر عیناً همان شعاع استوانه است. به‌منظور کم شدن خطا (همه نتایج با خطای زیر ۱ درصد محاسبه شده است)، تعداد 2×10^6 چشمه الکترون به‌صورت تصادفی در مناطق موردنظر تولید می‌شود. با محاسبه انرژی ذخیره‌شده هر رویداد تشعشعی در هدف و استفاده از هیستوگرام برای شمارش تعداد رویدادها با ذخیره انرژی مشخص، تابع $f(y)$ تعیین می‌شود. در این مطالعه برای انجام محاسبات مربوط به توابع احتمال و محاسبه تأثیر بیولوژیکی نسبی از نرم‌افزار

کمیت غیر تصادفی انتقال انرژی خطی است. به‌عنوان مثال متوسط طول وتر در یک استوانه برای تابش‌های با توزیع یکنواخت در اطراف هدف با شعاع r و ارتفاع $2r$ برابر $4r/3$ محاسبه می‌شود. رخداد رویدادهای تصادفی انرژی خطی در هدف موردنظر با توزیع احتمال فراوانی $f(y)$ بیان می‌شود. متوسط فراوانی انرژی خطی که یک کمیت غیر تصادفی است به‌صورت زیر تعریف می‌شود:

$$y_F = \int_0^{\infty} y \cdot f(y) dy / \int_0^{\infty} f(y) dy \quad (1)$$

توزیع احتمال دوز $d(y)$ ، کسری از دوز ذخیره‌شده کلی در هدف در حفاصل y و $y+dy$ را بیان می‌کند و به‌صورت زیر تعریف می‌شود:

$$d(y) = y \cdot f(y) / y_F \quad (2)$$

هرچند برخلاف انتقال انرژی خطی، انرژی خطی به ابعاد هدف موردنظر بستگی دارد [۱۴]، اما متوسط انرژی خطی روی توزیع احتمال دوز، y_D را می‌توان معادل انتقال انرژی خطی در برابر ذرات در نظر گرفت [۱۴]. بنا به تعریف، توابع احتمال فراوانی و دوز انرژی خطی به مقدار واحد نرمالیزه می‌شوند. برای نمایش بهتر توابع احتمال در مقادیر کم انرژی خطی، توابع احتمال در نمودارهای نیمه لگاریتمی انرژی خطی، y ، ارائه شده‌اند. از این رو محور عمودی یا توابع احتمال در انرژی خطی y ضرب شده تا مساحت زیر نمودارهای احتمال، واحد بماند.

۲.۲. پارامترهای شبیه‌سازی

ما در این مطالعه از بسته DNA موجود در ابزار Geant4 نسخه شماره ۱۰٫۱ برای شبیه‌سازی ساختار مسیر الکترون‌ها در ابعاد نانومتر استفاده کرده‌ایم [۲۹]. بسته DNA موجود در این ابزار با توانایی شبیه‌سازی برابر ذرات یونیزان براساس سطح مقطع‌های برهم‌کنش با آب، ما را قادر به بررسی اثرات

نوترون و تأثیر بیولوژیکی نسبی آن به دست آوردند. در مطالعه آن‌ها تأثیر بیولوژیکی نسبی به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$RBE = \int_0^{\infty} r(y)d(y)dy \quad (5)$$

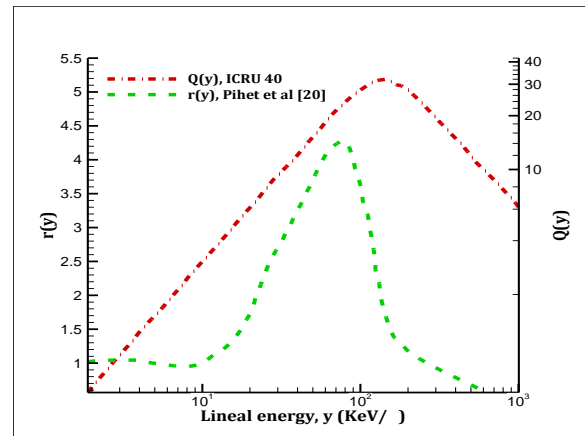
آن‌ها تأثیر بیولوژیکی نسبی پرتو نوترون برای مشاهده اثرات حاد سلول‌های روده موش را هم‌زمان با توزیع احتمال دوز انرژی خطی اندازه‌گیری کردند. تابع $r(y)$ با عکس عمل کانولوشن و با یک فرایند تکرار از روی انتگرال بالا تعیین می‌شود [۱۸]. تابع $r(y)$ شاخص مناسبی برای تخمین تأثیر بیولوژیکی نسبی یک تابش ناشناخته از روی توزیع انرژی خطی تابش تحت شرایط بیولوژیکی خاص است [۲۲-۲۵]. این تابع در انرژی خطی $75 \text{ keV}/\mu$ به حداکثر مقدار خود می‌رسد و پس از آن اثر اشباع آسیب‌کننده ظاهر شده که منجر به کاهش تأثیر بیولوژیکی نسبی می‌شود. شکل ۱ تابع $r(y)$ را نشان می‌دهد.

اگر فرض شود مقدار انرژی خطی تابش خارجی مستقل از ابعاد دامنه و برای هر دامنه‌ای ثابت باشد [۲۰]، آنگاه می‌توان توزیع انرژی خطی الکترون‌های گادولینیوم در دامنه‌ای قابل مقایسه با ابعاد مولکول حاوی DNA را به‌جای توزیع انرژی خطی تابش خارجی در دامنه‌های بزرگ‌تر که به‌طور مرسوم در مدل میکرودوزیمتری استفاده می‌شود، در نظر گرفت. برای اینکه بتوانیم در تابع وزن دهی بیولوژیک از توزیع انرژی خطی الکترون‌های گادولینیوم به‌جای توزیع انرژی خطی تابش خارجی استفاده کنیم باید فرض شود که گادولینیوم بتواند در مجاورت مولکول حاوی DNA قرار بگیرد [۴۰] و از طرفی به‌طور یکنواخت در کل سلول توزیع شود. در این شرایط با تقریب مناسبی نسبت دوز جذب‌شده در ساختارهای حاوی DNA به دوز جذب‌شده در کل سلول برای الکترون‌های گادولینیوم معادل همین نسبت برای تابش‌های خارجی خواهد شد. از این رو تمام آسیب‌های کشنده‌ای که از

محاسباتی تحلیل نتایج ROOT با رابط برنامه‌نویسی C++ استفاده شده است [۳۸].

۳.۲. تخمین تأثیر بیولوژیکی نسبی با استفاده از تابع وزن دهی بیولوژیک

در زمینه حفاظت در برابر تابش، ضریب کیفیت تابش که معادل تأثیر بیولوژیکی نسبی تابش برای اثراتی چون جهش و اختلالات ژنتیکی در دوز کم است، به‌صورت تابعی از انرژی خطی پیشنهاد شده است [۱۱، ۲۱]. در این پیشنهاد ضریب کیفیت تابش بر اساس انرژی خطی به‌جای انتقال انرژی خطی تا مقدار $150 \text{ keV}/\mu$ افزایش پیدا کرده و سپس به دلیل اثر اشباع آسیب‌کننده در سلول، کاهش پیدا می‌کند (شکل ۱).



شکل ۱. نمودارهای توابع وزن‌دهی بیولوژیک برای اثرات تصادفی تابش [۲۱] و اثرات حاد سلول‌های روده موش [۱۸].

تغییرات ضریب کیفیت تابش بر مبنای انرژی خطی توسط تابع ریاضی زیر تخمین زده شده است [۳۹].

$$Q(y) = 0.3y[1 + (y/137)^5]^{-0.4} \quad (3)$$

متوسط ضریب کیفیت تابش با استفاده از توزیع احتمال دوز انرژی خطی تابش و با انتگرال زیر حاصل می‌شود [۲۱].

$$Q_{ave} = \int_0^{\infty} Q(y)d(y)dy \quad (4)$$

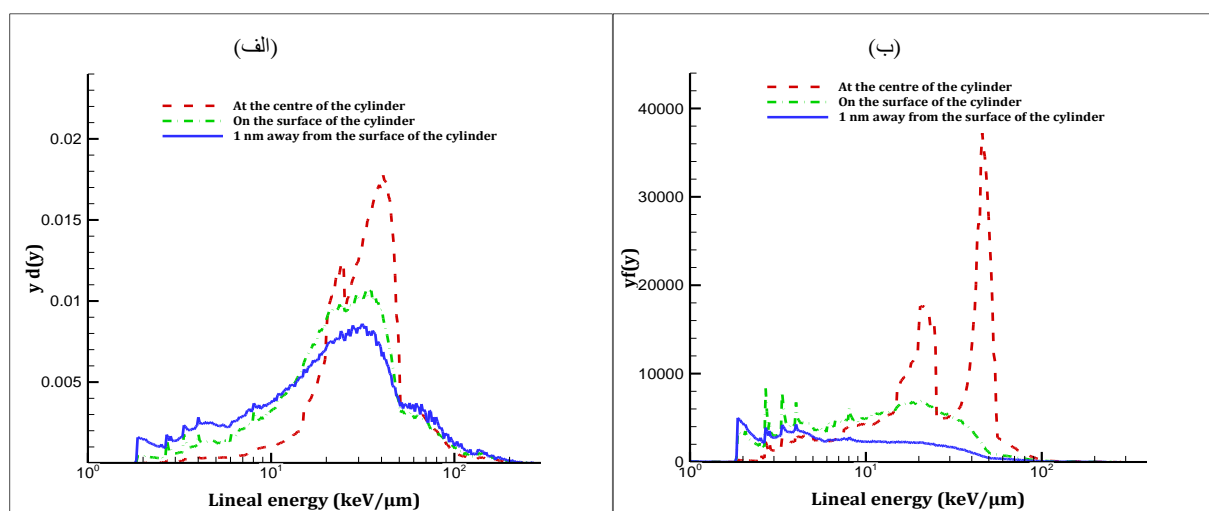
بر اساس همین روش پیهت و همکاران [۱۸] تابع وزن دهی بیولوژیک $r(y)$ را برای ارتباط بین توزیع انرژی خطی تابش

گادولینیوم با توزیع متفاوت گادولینیوم نسبت به مولکول حاوی DNA، (هدف استوانه‌ای شبیه‌سازی شده) را در مقیاس لگاریتمی نشان می‌دهد. دو قله در توابع احتمال فراوانی و دوز انرژی خطی به ترتیب برای الکترون‌های اوژه با انرژی ۹۰ eV و ۲۰۰ eV است که با احتمال بالایی پس از واکنش جذب نوترون حرارتی آزاد می‌شوند.

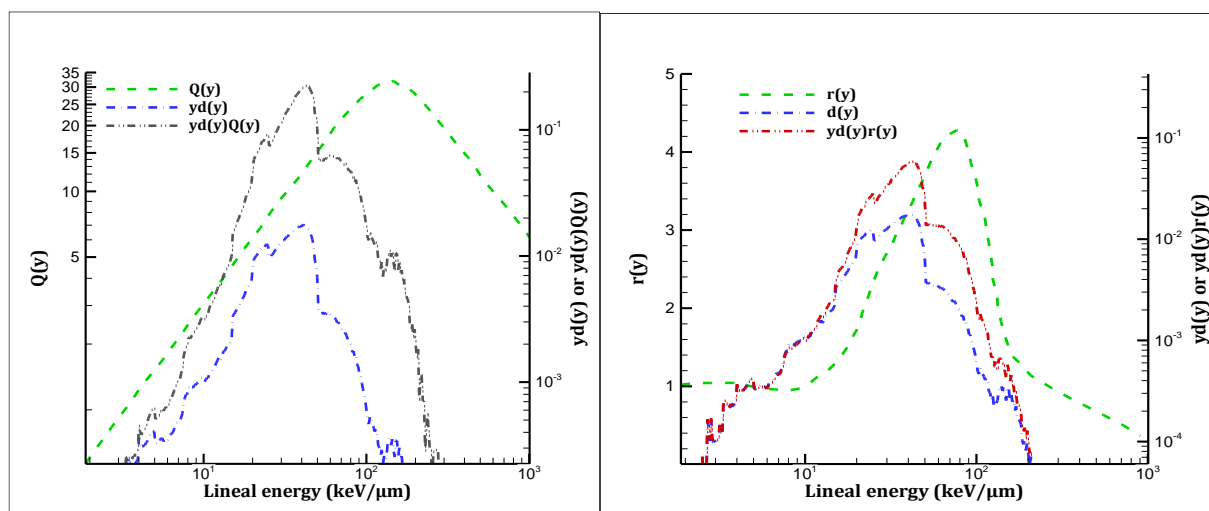
برخورد تابش‌های خارجی با مولکول حاوی DNA ایجاد می‌شوند، تماماً توسط تابش الکترون‌های گادولینیوم در محل واکنش با مولکول حاوی DNA قابل ایجاد است.

۳. نتایج

شکل ۲ توزیع احتمال فراوانی انرژی خطی $yf(y)$ و توزیع احتمال دوز انرژی خطی $yd(y)$ برای طیف الکترون‌های تبدیل داخلی و اوژه ناشی از واکنش جذب نوترون حرارتی و



شکل ۲. توزیع احتمال فراوانی $yf(y)$ (الف) و توزیع احتمال دوز انرژی خطی $yd(y)$ (ب) برای طیف الکترون‌های آزاد شده از واکنش جذب نوترون حرارتی و گادولینیوم در صورتی که گادولینیوم در مرکز، روی سطح و در مجاورت مولکول حاوی DNA توزیع شده باشد.



شکل ۳. توابع وزن دهی بیولوژیک $r(y)$ و $Q(y)$ [۱۸، ۲۱]، توزیع احتمال دوز انرژی خطی الکترون‌های گادولینیوم و ضرب آن‌ها، همان تابع داخلی انتگرال‌های معادلات ۴ و ۵، برای موردی که گادولینیوم در مرکز مولکول حاوی DNA قرار دارد.

در موردی که گادولینیوم در مرکز مولکول حاوی DNA توزیع شد احتمال توزیع دوز در مقادیر نزدیک به متوسط انرژی خطی با مقدار $35 \text{ keV}/\mu$ افزایش یافت؛ اما در مواردی که گادولینیوم در روی سطح و خارج از سطح مولکول حاوی DNA توزیع شد، توزیع دوز در مولکول حاوی DNA در بین گستره وسیعی از انرژی خطی توزیع شد. برای محاسبه تأثیر بیولوژیکی نسبی تابش با کمک توابع وزن دهی بیولوژیک لازم است که انتگرال‌های معادلات ۴ و ۵ حل شوند. در شکل ۳ توابع وزن دهی بیولوژیک [۱۸، ۲۱]، توزیع احتمال دوز انرژی خطی الکترون‌های گادولینیوم و ضرب آن‌ها که همان تابع انتگرال است، برای موردی که در مرکز مولکول توزیع شده، رسم شده‌اند. در جدول ۱ نتایج محاسبات میکرودوزیمتری و تخمین تأثیر بیولوژیکی نسبی الکترون‌های تبدیل داخلی و اوژه آزاد شده در واکنش نوترون با گادولینیوم در مولکول حاوی DNA گردآوری شده است. از تابع وزن دهی بیولوژیک ارائه شده در ICRU 40 [۲۱] برای تخمین تأثیر بیولوژیکی

الکترون‌های گادولینیوم برای مشاهده اثرات تصادفی نظیر سرطان و از تابع وزن دهی بیولوژیک ارائه شده توسط پیهت و همکاران [۱۸] برای تخمین تأثیر بیولوژیکی نسبی الکترون‌های گادولینیوم برای مشاهده اثرات حاد سلول‌های روده موش استفاده شده است. نتایج مطالعه حاضر با نتایج محاسبات چرولو و همکاران [۳۵] که با کمک ابزار Penelope به دست آمده، مقایسه شده است. متوسط بهره الکترون تولید شده در یک واکنش جذب نوترون حرارتی در گادولینیوم 5.62 محاسبه شده است [۳] که این مقدار باید در متوسط انرژی ذخیره شده یک الکترون چشمه ضرب شود تا متوسط انرژی ذخیره شده در یک واکنش جذب نوترون حرارتی و گادولینیوم حاصل شود. متوسط دوز بیولوژیکی محاسبه شده در ستون آخر از ضرب متوسط انرژی ذخیره شده در هدف برای یک واکنش جذب نوترون حرارتی در گادولینیوم در تأثیر بیولوژیکی نسبی محاسبه شده با تابع $r(y)$ ، به دست آمده است.

جدول ۱. نتایج محاسبات میکرودوزیمتری و تخمین تأثیر بیولوژیکی نسبی الکترون‌های گادولینیوم با کمک توابع وزنی بیولوژیک مختلف با توجه به

توزیع متفاوت گادولینیوم نسبت به مولکول حاوی DNA

موقعیت گادولینیوم	متوسط انرژی		RBE مربوط به		RBE بر		دوز بیولوژیکی در DNA برای یک واکنش جذب نوترون (K Gy.Eq)
	مطالعه چرولو	مطالعه حاضر [۳۵]	متوسط انرژی ذخیره شده در DNA برای یک واکنش جذب نوترون (eV)	متوسط انرژی خطی y_F (keV/ μ m)	اثرات تصادفی تابش بر طبق روش ICRU 40	طبق روش پیهت و همکاران [۱۸]	
مرکز DNA	۷۵.۸۲	۷۵.۱۹	۴۲۶.۱	۳۸۰.۶	35.35 ± 0.15	10.52	۲۲۷.۸
روی سطح DNA	۳۰.۵۲	۴۰.۵	۱۷۱.۵	۲۰۵.۳	29.68 ± 0.22	8.74	۷۶.۳
فاصله ۱ نانومتری خارج سطح DNA	۱۲.۲۳	۱۱.۴۳	۲	۵۸.۱۷	28.88 ± 0.35	8.42	۲۹.۲

۴. بحث

با توجه به تعداد بالا و برد کم الکترون‌های اوژه، در گستره چند تا چند ده نانومتر، دوز بالایی در نزدیکی محل واکنش جذب نوترون حرارتی و گادولینیوم، قابل مقایسه با ابعاد مولکول حاوی DNA، ذخیره خواهد شد. با توجه به شکل ۲ در موردی که گادولینیوم در مرکز مولکول حاوی DNA قرار دارد دوز بالا ناشی از الکترون‌های اوژه باعث افزایش احتمال توزیع دوز در اطراف انرژی خطی متوسط $35 \text{ keV}/\mu$ شده است؛ اما در موردی که گادولینیوم به فاصله یک نانومتری خارج از سطح مولکول حاوی DNA قرار دارد، انرژی ذخیره‌شده الکترون‌های اوژه در هدف کاهش چشمگیری پیدا می‌کند که به دنبال آن توزیع احتمال فراوانی و دوز انرژی خطی به سمت مقادیر انرژی خطی کم، پهن‌تر می‌شود. به همین دلیل در موردی که گادولینیوم در مرکز مولکول حاوی DNA قرار دارد، متوسط انرژی ذخیره‌شده در مولکول، ناشی از یک واکنش جذب نوترون حرارتی و گادولینیوم، برابر $426,1$ الکترون‌ولت است که بیش از 6 برابر موردی است که گادولینیوم در فاصله یک نانومتری از سطح مولکول حاوی DNA قرار دارد (جدول ۱). این ذخیره انرژی معادل $2,51 \text{ eV}/\text{nm}^3$ در یک کره با شعاع $3,42$ نانومتر (با حجم برابر با هدف استوانه‌ای در این مطالعه) یا معادل دوزی برابر 85 kGy در هدف است. به نظر می‌رسد که این دوز تابش الکترون‌های گادولینیوم برای شکست دوتایی زنجیره‌های مولکول حاوی DNA، به اندازه کافی بزرگ است [۱۰]. به عنوان مقایسه دوز ماکروسکوپی ذخیره‌شده در درمان با

تابش‌های خارجی مرسوم چیزی حدود 70 Gy در طول چندین هفته است. در مطالعه‌ای جداگانه با محاسبات تحلیلی، انرژی ذخیره‌شده توسط الکترون‌های اوژه ناشی از واپاشی ^{125}I در هدفی به شعاع 3 نانومتر، $3 \text{ eV}/\text{nm}^3$ محاسبه شد [۶].

برخلاف مطالعه چرولو و همکاران [۳۵] در این مطالعه تأثیر بیولوژیکی نسبی الکترون‌ها برای حالتی که گادولینیوم خارج از سطح مولکول حاوی DNA قرار دارد نسبت به شرایطی که گادولینیوم در مرکز مولکول است، کاهش چشم‌گیری پیدا نکرده است. این تفاوت در محاسبه ناشی از تفاوت شبیه‌سازی ترابرد الکترون‌ها در دو کد مورد استفاده است. در ابزار Penelope مورد استفاده در مطالعه چرولو و همکاران [۳۵] ترابرد الکترون‌ها تا حداقل انرژی 100 الکترون‌ولت شبیه‌سازی و سپس انرژی الکترون در همان نقطه ذخیره می‌شود. ابزار Geant4 با کمک مدل‌های فیزیکی بهبود داده‌شده برای ترابرد الکترون‌ها، ساختار مسیر الکترون‌های اولیه و ثانویه را تا حداقل انرژی چند الکترون‌ولت به طور جداگانه شبیه‌سازی می‌کند. پراکندگی‌های متوالی و مسیر پرپیچ خم الکترون در انرژی‌های پایین در این ابزار، باعث تفاوت در نتایج برد و ذخیره انرژی الکترون با ابزار Penelope می‌شود. در ابزار Geant4، در موردی که گادولینیوم خارج از سطح مولکول حاوی DNA توزیع شده، احتمال ورود الکترون‌های کم انرژی اوژه و دلتا به داخل مولکول حاوی DNA وجود

دارد که این خود باعث افزایش انرژی خطی و در نتیجه افزایش مقدار RBE نسبت به ابزار Penelope می‌شود

تأثیر بیولوژیکی نسبی تابش الکترون‌های گادولینیوم برای مشاهده اثرات تصادفی نظیر خطر سرطان (ضریب کیفیت تابش) برای شرایطی که گادولینیوم در مرکز مولکول حاوی DNA قرار دارد بر اساس روش ارائه‌شده در گزارش ۴۰ ICRU [۲۱]، ۱۰،۵۲ محاسبه شد (جدول ۱). مشاهده شده است که ترکیبات آزادکننده الکترون اوژه در صورتی که به مولکول حاوی DNA متصل شوند از تابش ذرات آلفا با انرژی ۵،۳ مگا الکترون‌ولت، کشنده‌تر هستند [۹]. به همین دلیل ضریب وزن دهی تابش برای فقط الکترون‌های اوژه توسط کارگروه پزشکی هسته‌ای انجمن فیزیکدانان امریکا، معادل ضریب وزن دهی تابش ذرات آلفا، ۲۰ پیشنهاد شده است [۱۰]. در مواردی که ضریب وزن دهی تابش برای یک نوع تابش با انرژی خاص پیشنهاد نشده است، از ضریب کیفیت تابش استفاده می‌شود [۱۱].

هرچند تأثیر بیولوژیکی نسبی محاسبه‌شده برای سه حالت مختلف توزیع گادولینیوم، تفاوت چندانی با هم ندارند اما دوز بیولوژیکی ذخیره‌شده در هدف برای یک واکنش جذب نوترون حرارتی و گادولینیوم در سه حالت مختلف، اختلاف قابل ملاحظه‌ای با یکدیگر دارند (جدول ۱). این اختلاف دوز را می‌توان عمدتاً ناشی از اختلاف انرژی ذخیره‌شده الکترون‌های گادولینیوم در هدف، برای سه حالت مختلف توزیع گادولینیوم تفسیر کرد. با توجه به نتایج جدول ۱، تأثیر بیولوژیکی نسبی الکترون‌های تبدیل داخلی و اوژه ناشی از واکنش جذب نوترون حرارتی در گادولینیوم با کمک تابع وزن دهی بیولوژیک $I(y)$ در شرایطی که گادولینیوم در مرکز مولکول حاوی DNA قرار دارد، ۲،۶۸ تخمین زده شده است. این مقدار تأثیر بیولوژیکی در تابع وزن دهی بیولوژیک معادل تأثیر بیولوژیکی پرتوی از نوترون‌های درمانی تولیدشده از

طریق واکنش دوترون‌های با انرژی ۱۵ MeV با هدفی از جنس بریلیم است.

با توجه به مشکلات اندازه‌گیری دوز الکترون‌های اوژه در تابش داخلی، تابه‌حال تأثیر بیولوژیکی الکترون‌های اوژه به‌درستی اندازه‌گیری نشده است. این در حالی است که در اغلب موارد دوز الکترون‌های اوژه با محاسبات تحلیلی و مونت‌کارلو تخمین زده شده است. یاسوی و همکاران [۴۱] با محاسبه دوز موردنیاز برای نجات ۱۰ درصد از سلول‌های U87 تحت تابش پرتوی از نوترون در مقایسه با تابش گاما به این نتیجه رسیدند که تأثیر بیولوژیکی نسبی برای سلول‌های بارگذاری شده با ترکیب حاوی گادولینیوم (Magnevist) با مقداری برابر ۶،۷، دو برابر زمانی است که سلول‌ها بدون ترکیب حاوی گادولینیوم می‌باشند. آن‌ها این افزایش تأثیر بیولوژیکی نسبی نوترون‌ها را ناشی از تابش الکترون‌های اوژه آزادشده از واکنش جذب نوترون حرارتی و در مجاورت مولکول حاوی DNA، دانستند. تأثیر بیولوژیکی نسبی ترکیبات تابش‌کننده الکترون اوژه نظیر ید-۱۲۵ و ید-۱۲۳ با محاسبه دوز کشنده D_{37} روی سلول‌های کشت‌شده V79، به ترتیب ۸ و ۷ اندازه‌گیری شد [۶، ۷]. در مطالعات جداگانه‌ای تأثیر بیولوژیکی نسبی ترکیب حاوی ید ۱۲۵ در بیضه موش در مقایسه با اشعه ایکس، ۸،۷ و ۷،۹ اندازه‌گیری شد [۸، ۹]؛ اما در مواردی که ترکیب حاوی ید وارد هسته سلول نشده و در سیتوپلاسم ته‌نشین شود، تأثیر بیولوژیکی نسبی معادل یک در نظر گرفته می‌شود [۸].

باید به این نکته توجه شود که مدل استفاده‌شده در این مطالعه برای تخمین تأثیر بیولوژیکی الکترون‌های اوژه در اصل برای محاسبه تأثیر بیولوژیکی نسبی تابش نوترون، پروتون و ذرات سنگین تحت شرایط بیولوژیکی خاص، گسترش داده شده‌اند. تابش‌های با انتقال انرژی خطی بالا نظیر پروتون و ذرات سنگین به نسبت تعداد برخوردهای انجام‌شده با مولکول

خطی الکترون‌های گادولینیوم در هدف، با کمک بسته DNA ابزار Geant4 و نرم‌افزار ROOT محاسبه شده است. با فرض نفوذ گادولینیوم به داخل سلول‌ها و توزیع یکنواخت آن در سلول، می‌توان از توزیع انرژی خطی الکترون‌های گادولینیوم در مولکول حاوی DNA به جای توزیع انرژی خطی تابش‌های خارجی در ابعادی با قطر میکرومتر، در تابع وزن دهی بیولوژیک استفاده کرد. مقدار محاسبه‌شده ضریب کیفیت و تأثیر بیولوژیکی نسبی الکترون‌های گادولینیوم در صورتی که در مرکز مولکول حاوی DNA توزیع شده باشند با استفاده از توابع وزن دهی بیولوژیک به ترتیب ۱۰,۵۲ و ۲,۶۸ است. نتایج نشان می‌دهد اگرچه تغییرات تأثیر بیولوژیکی الکترون‌های گادولینیوم به توزیع متفاوت گادولینیوم نسبت به مولکول حاوی DNA کم است اما مقدار انرژی ذخیره‌شده الکترون‌های گادولینیوم در مولکول DNA شدیداً به توزیع گادولینیوم بستگی دارد. قابل توجه است که نتایج محاسبات تأثیر بیولوژیکی نسبی الکترون‌های گادولینیوم در این مطالعه، چه برای تأثیرات تصادفی تابش نظیر خطر سرطان و چه برای مرگ کسری از سلول‌های خاص، فقط با فرض توزیع یکنواخت گادولینیوم در سلول‌ها معتبر هستند. تأثیر بیولوژیکی نسبی الکترون‌های گادولینیوم و یا در حالت کلی الکترون‌های اوزه شدیداً به توزیع مکانی گادولینیوم یا تابش کننده الکترون اوزه در سلول بستگی دارد که در مدل استفاده شده در این مطالعه، پیش‌بینی نشده است. اگر اطلاعات دقیقی در مورد توزیع مکانی گادولینیوم نسبت به سلول به‌ویژه هسته داشته باشیم، با مقایسه با نتایج به دست آمده در این مطالعه، می‌توان به نتایج بهتری برای تخمین تأثیر بیولوژیکی الکترون‌های گادولینیوم یا در حالت کلی الکترون‌های اوزه برسیم.

حاوی DNA، انرژی بالایی را در سلول ذخیره می‌کنند در حالی که کل انرژی ذخیره‌شده الکترون‌ها در سلول برای یک واکنش جذب نوترون حرارتی در مجاورت مولکول حاوی DNA به مراتب کمتر از این مقدار خواهد بود. هرچند در این مطالعه با در نظر گرفتن توزیع یکنواخت گادولینیوم در کل سلول فرض شد نسبت توزیع دوز الکترون‌های گادولینیوم در مولکول‌های حاوی DNA به توزیع دوز در کل سلول تقریباً معادل همین نسبت برای تابش‌های خارجی خواهد بود اما مطالعات زیادی به منظور ارزیابی تأثیر بیولوژیکی نسبی تابش کننده‌های الکترون اوزه نشان داده شده است که بعضی از ترکیبات حاوی ید-۱۲۵ و ید-۱۲۳ نظیر (IdUrd) توانایی بالایی در نفوذ به هسته و اتصال کووالانسی با مولکول حاوی DNA دارند [۶-۹]. به همین دلیل در این شرایط نسبت دوز ذخیره‌شده در مولکول‌های حاوی DNA به دوز ذخیره‌شده در کل سلول افزایش می‌یابد که این باعث افزایش آسیب کننده نسبت به دوز ذخیره‌شده ماکروسکپی و در نتیجه باعث افزایش تأثیر بیولوژیکی نسبی خواهد شد. به نظر می‌رسد توزیع متفاوت الکترون‌های اوزه در سلول همان دلیلی است که باعث تفاوت تأثیر بیولوژیکی نسبی الکترون‌های اوزه اندازه‌گیری شده در مطالعات تجربی نسبت به مقادیر محاسبه‌شده در این مطالعه با فرض توزیع یکنواخت الکترون‌های اوزه، شده است.

۵. نتیجه‌گیری

در این مطالعه تأثیر بیولوژیکی نسبی الکترون‌های اوزه و تبدیل داخلی ناشی از واکنش جذب نوترون حرارتی با گادولینیوم با کمک توابع وزن دهی بیولوژیک با دیدگاه میکرودوزیمتری تخمین زده شده است. با توجه به موقعیت گادولینیوم نسبت به مولکول حاوی DNA، توابع احتمال فراوانی و دوز انرژی

۶. مراجع

- [1] Shih, J. L. A., & Brugger, R. M. (1992). Gadolinium as a neutron capture therapy agent. *Medical physics*, 19(3), 733-744.
- [2] Miller Jr, G. A., Hertel, N. E., Wehring, B. W., & Horton, J. L. (1993). Gadolinium neutron capture therapy. *Nuclear technology*, 103(3), 320-331.
- [3] Goorley, T., & Nikjoo, H. (2000). Electron and photon spectra for three gadolinium-based cancer therapy approaches. *Radiation research*, 154(5), 556-563.
- [4] Stepanek, J. (2003). Emission spectra of Gadolinium-158. *Medical physics*, 30(1), 41-43.
- [5] Martin, R. F., D'Cunha, G., Pardee, M., & Allen, B. J. (1988). Induction of double-strand breaks following neutron capture by DNA-bound ¹⁵⁷Gd. *International Journal of Radiation Biology*, 54(2), 205-208.
- [6] Kassis, A. I., Fayad, F., Kinsey, B. M., Sastry, K. S. R., Taube, R. A., & Adelstein, S. J. (1987). Radiotoxicity of ¹²⁵I in mammalian cells. *Radiation research*, 111(2), 305-318.
- [7] akri Giorgos, G. M., Kassis, A. I., Baranowska-Kortylewicz, J., McElvany, K. D., Welch, M. J., Sastry, K. S. R., & Adelstein, S. J. (1989). Radiotoxicity of in V79 Cells: A Comparison with. *Radiation research*, 118(3), 532-544.
- [8] Narra, V. R., Howell, R. W., Harapanhalli, R. S., Sastry, K. S., & Rao, D. V. (1992). Radiotoxicity of some iodine-123, iodine-125 and iodine-131-labeled compounds in mouse testes: implications for radiopharmaceutical design. *Journal of Nuclear Medicine*, 33(12), 2196-2201.
- [9] Rao, D., Howell, R., Narra, V., Govelitz, G., & Sastry, K. R. (1989). In-vivo radiotoxicity of DNA-incorporated ¹²⁵I compared with that of densely ionising alpha-particles. *The lancet*, 334(8664), 650-653.
- [10] Humm, J. L., Howell, R. W., & Rao, D. V. (1994). Dosimetry of Auger-electron-emitting radionuclides: Report No. 3 of AAPM Nuclear Medicine Task Group No. 6. *Medical Physics*, 21(12), 1901-1915.
- [11] Valentin, J. (2003). Relative biological effectiveness (RBE), quality factor (Q), and radiation weighting factor (w_R): ICRP Publication 92. *Annals of the ICRP*, 33(4), 1-121.
- [12] K. Weyrather, S. Ritter, M. Scholz, G. Kraft, W. (1999). RBE for carbon track-segment irradiation in cell lines of differing repair capacity. *International journal of radiation biology*, 75(11), 1357-1364.
- [13] Goodhead, D. T., & Nikjoo, H. (1989). Track structure analysis of ultrasoft X-rays compared to high-and low-LET radiations. *International Journal of Radiation Biology*, 55(4), 513-529.
- [14] Lindborg, L., Hultqvist, M., Tedgren, Å. C., & Nikjoo, H. (2013). Lineal energy and radiation quality in radiation therapy: model calculations and comparison with experiment. *Physics in Medicine & Biology*, 58(10), 3089.
- [15] Lindborg, L., & Nikjoo, H. (2011). Microdosimetry and radiation quality determinations in radiation protection and radiation therapy. *Radiation protection dosimetry*, 143(2-4), 402-408.
- [16] CRU, M. (1983). Report 36. International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD.
- [17] Zaider, M., Rossi, B. H. H., & Zaider, M. (1996). *Microdosimetry and its Applications*. John Libbey..
- [18] Pihet, P., Menzel, H. G., Schmidt, R., Beauduin, M., & Wambersie, A. (1990). Biological weighting function for RBE specification of neutron therapy beams. Intercomparison of 9 European centres. *Radiation Protection Dosimetry*, 31(1-4), 437-442.
- [19] De Nardo, L., Moro, D., Colautti, P., Conte, V., Torielli, G., & Cuttone, G. (2004). Microdosimetric investigation at the therapeutic proton beam facility of CATANA. *Radiation protection dosimetry*, 110(1-4), 681-686.
- [20] Kase, Y., Kanai, T., Matsumoto, Y., Furusawa, Y., Okamoto, H., Asaba, T., ... & Shinoda, H. (2006). Microdosimetric measurements and estimation of human cell survival for heavy-ion beams. *Radiation research*, 166(4), 629-638.
- [21] International Commission on Radiation Units and Measurements. (1986). The quality factor in radiation protection. ICRU Report 40.
- [22] Tilikidis, A., Lind, B., Näfstad, P., & Brahme, A. (1996). An estimation of the relative biological effectiveness of 50 MV bremsstrahlung beams by

- microdosimetric techniques. *Physics in Medicine & Biology*, 41(1), 55.
- [23] Loncol, T., Cosgrove, V., Denis, J. M., Gueulette, J., Mazal, A., Menzel, H. G & Sabbatier, R. (1994). Radiobiological effectiveness of radiation beams with broad LET spectra: microdosimetric analysis using biological weighting functions. *Radiation Protection Dosimetry*, 52(1-4), 347-352.
- [24] Y. Hsu, F., J. Tung, C., & E. Watt, D. (2003). Microdosimetric spectra of the THOR neutron beam for boron neutron capture therapy. *Radiation protection dosimetry*, 104(2), 121-126.
- [25] Coutrakon, G., Cortese, J., Ghebremedhin, A., Hubbard, J., Johanning, J., Koss, P., ... & Robertson, J. (1997). Microdosimetry spectra of the Loma Linda proton beam and relative biological effectiveness comparisons. *Medical Physics*, 24(9), 1499-1506.
- [26] Lillhök, J. E., Grindborg, J. E., Lindborg, L., Gudowska, I., Carlsson, G. A., Söderberg, J., ... & Medin, J. (2007). Nanodosimetry in a clinical neutron therapy beam using the variance-covariance method and Monte Carlo simulations. *Physics in Medicine & Biology*, 52(16), 4953.
- [27] Salvat, F., Fernández-Varea, J. M., & Sempau, J. (2006, July). PENLOPE-2006: A code system for Monte Carlo simulation of electron and photon transport. In *Workshop proceedings (Vol. 4, No. 7)*.
- [28] Nikjoo, H., Uehara, S., Emfietzoglou, D., & Cucinotta, F. A. (2006). Track-structure codes in radiation research. *Radiation Measurements*, 41(9-10), 1052-1074.
- [29] Incerti, S., Baldacchino, G., Bernal, M., Capra, R., Champion, C., Francis, Z., ... & Nieminen, P. (2010). The geant4-dna project. *International Journal of Modeling, Simulation, and Scientific Computing*, 1(02), 157-178.
- [30] Sato, T., Kase, Y., Watanabe, R., Niita, K., & Sihver, L. (2009). Biological dose estimation for charged-particle therapy using an improved PHITS code coupled with a microdosimetric kinetic model. *Radiation Research*, 171(1), 107-117.
- [31] Francis, Z., Incerti, S., Ivanchenko, V., Champion, C., Karamitros, M., Bernal, M. A., & El Bitar, Z. (2011). Monte Carlo simulation of energy-deposit clustering for ions of the same LET in liquid water. *Physics in Medicine & Biology*, 57(1), 209.
- [32] Burigo, L., Pshenichnov, I., Mishustin, I., & Bleicher, M. (2014). Microdosimetry spectra and RBE of 1H, 4He, 7Li and 12C nuclei in water studied with Geant4. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 320, 89-99.
- [33] Bernal, M. A., Bordage, M. C., Brown, J. M. C., Davidková, M., Delage, E., El Bitar, Z. & Karamitros, M. (2015). Track structure modeling in liquid water: A review of the Geant4-DNA very low energy extension of the Geant4 Monte Carlo simulation toolkit. *Physica Medica: European Journal of Medical Physics*, 31(8), 861-874.
- [34] Allision, J. (2006). Geant4 developments and applications *IEEE Transactions on Nuclear Science* 53 No. 1 (2006) 270-278.
- [35] Cerullo, N., Bufalino, D., & Daquino, G. (2009). Progress in the use of gadolinium for NCT. *Applied Radiation and Isotopes*, 67(7-8), S157-S160.
- [36] Panijpan, B. (1977). The buoyant density of DNA and the G+ C content. *Journal of chemical education*, 54(3), 172.
- [37] Kellerer, A. M. (1971). Considerations on the random traversal of convex bodies and solutions for general cylinders. *Radiation Research*, 47(2), 359-376.
- [38] Brun, R., & Rademakers, F. (1997). ROOT—an object oriented data analysis framework. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 389(1-2), 81-86.
- [39] Kellerer, A. M., & Hahn, K. (1988). The quality factor for neutrons in radiation protection: Physical parameters. *Radiation Protection Dosimetry*, 23(1-4), 73-78.
- [40] De Stasio, G., Rajesh, D., Ford, J. M., Daniels, M. J., Erhardt, R. J., Frazer, B. H., ... & Fowler, J. F. (2006). Motexafin-gadolinium taken up in vitro by at least 90% of glioblastoma cell nuclei. *Clinical cancer research*, 12(1), 206-213.
- [41] Yasui, L. S., Andorf, C., Schneider, L., Kroc, T., Lennox, A., & Saroja, K. R. (2008). Gadolinium neutron capture in glioblastoma multiforme cells. *International journal of radiation biology*, 84(12), 1130-1139.