



**ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ
ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ
ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**

ΤΟΜΕΑΣ ΦΥΣΙΚΗΣ

ΕΚΕΦΕ «ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ»

**ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΝΑΝΟΕΠΙΣΤΗΜΗΣ
ΚΑΙ ΝΑΝΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΚΑΙ
ΣΩΜΑΤΙΔΙΑΚΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ**



Διατμηματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Φυσική και Τεχνολογικές Εφαρμογές»

**Υπολογισμός καμπυλών επιβίωσης σε
καρκινικά ανθρώπινα κύτταρα με το μοντέλο
πολυεπίπεδης προσέγγισης**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Αντώνιος Γεροκούνας

Επιβλέπων: Αλέξανδρος Γεωργακίλας, Αναπληρωτής Καθηγητής, ΕΜΠ

Αθήνα

Ιούλιος 2020



**ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ
ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ**
**ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ
ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**
ΤΟΜΕΑΣ ΦΥΣΙΚΗΣ

ΕΚΕΦΕ «ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ»
**ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΝΑΝΟΕΠΙΣΤΗΜΗΣ
ΚΑΙ ΝΑΝΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ**
**ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΚΑΙ
ΣΩΜΑΤΙΔΙΑΚΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ**



Διατμηματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Φυσική και Τεχνολογικές Εφαρμογές»

**Υπολογισμός καμπυλών επιβίωσης σε
καρκινικά ανθρώπινα κύτταρα με το μοντέλο
πολυεπίπεδης προσέγγισης**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Αντώνιος Γεροκούνας

Επιβλέπων: Αλέξανδρος Γεωργακίλας, Αναπληρωτής Καθηγητής, ΕΜΠ

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την

(Υπογραφή)

(Υπογραφή)

(Υπογραφή)

.....

.....

.....

Αλέξανδρος Γεωργακίλας

Γεώργιος Κουτσούμπας

Μυρσίνη Μακροπούλου

Αν. Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αν. Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Ομ. Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

Αθήνα

Ιούλιος 2020

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Οφείλω θερμότερες ευχαριστίες στον Δρ. Αλέξανδρο Γεωργακίλα, Αναπληρωτή Καθηγητή του Ε.Μ.Π, για τη βοήθειά του στην περάτωση αυτής της διπλωματικής εργασίας, την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και τη διάθεσή του να μοιραστεί τον πλούτο των γνώσεών του μαζί μου καθώς και να με καθοδηγήσει. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον υποψήφιο διδάκτορα Σπυρίδωνα Καλοσπύρο που καταλυτικά και πάμπολλες φορές μου προσέφερε την πολύτιμη βοήθεια του για την εκμάθηση λογισμικών προσομοίωσης της διπλωματικής μου εργασίας, καθώς και για τα σχόλια και τις υποδείξεις του στη διεξαγωγή προσομοιώσεων και την ευρύτερη βελτίωση της εργασίας μου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ιοντίζουσα ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσει βλάβες στο DNA του κυττάρου, οι οποίες αν είναι σύνθετες, θα αποτύχουν να επιδιορθωθούν και θα γίνουν θανάσιμες. Αυτή η βιολογική επίδραση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας αξιοποιείται για την αντιμετώπιση του καρκίνου με την μέθοδο της ακτινοθεραπείας. Σκοπός της ακτινοθεραπείας είναι η χορήγηση δόσης με μεγάλη ακρίβεια στον στόχο, ικανή για να σκοτώσει τα καρκινικά κύτταρα, προκαλώντας την ελάχιστη δυνατή βλάβη στα γειτονικά υγιή όργανα. Η ακτινοθεραπεία με ιόντα άνθρακα πλεονεκτεί έναντι της συμβατικής (με φωτόνια) στην κατανομή της δόσης στον όγκο-στόχο, δηλαδή τα ιόντα άνθρακα εναποθέτουν το μέγιστο της ενέργειάς τους σε συγκεκριμένο σημείο (κορυφή Bragg) που έχει επιλεγεί από τον ακτινοθεραπευτή να βρίσκεται ο όγκος. Στην παρούσα εργασία, με χρήση γλώσσας προγραμματισμού MATLAB, αναλύουμε το μοντέλο στην πολυεπίπεδη προσέγγιση για την ακτινοβόληση καρκινικών κυττάρων με ιόντα άνθρακα. Το μοντέλο αυτό, σε αντίθεση με άλλα, εμβαθύνει στα φυσικά φαινόμενα που συμβαίνουν κατά την διάδοση των ιόντων άνθρακα μέσα στον κυτταρικό πυρήνα. Στηρίζεται σε απλές μαθηματικές σχέσεις, εκμεταλλευόμενο την πιθανότητα Poisson, και με χρήση απλών παραμέτρων μας οδηγεί στην εξαγωγή των καμπύλων επιβίωσης. Βασίζεται σε μεθόδους ατομικής φυσικής, ώστε να υπολογιστεί ο αριθμός των δευτερογενών ηλεκτρονίων που παράγονται από το ιόν ανά μονάδα μήκους της τροχιάς του ($\frac{dN_e}{dz}$). Έτσι, με βάση το $\frac{dN_e}{dz}$ υπολογίζουμε τον συνολικό αριθμό βλαβών, που προκαλούνται λόγω τόσο των δευτερογενών ηλεκτρονίων όσο και των ριζών, με σκοπό τον υπολογισμό της πιθανότητας επιβίωσης του κυττάρου συναρτήσει της απορροφούμενης δόσης και επομένως της καμπύλης επιβίωσης. Οι υπολογισμοί γίνονται για ένα δεδομένο κύτταρο A-549 και στη συνέχεια, ομοίως, κατασκευάζονται οι καμπύλες επιβίωσης διαφόρων κυτταρικών σειρών και συγκρίνονται με τα πειραματικά δεδομένα για τα ίδια κύτταρα, στις ίδιες ενέργειες και συνθήκες ακτινοβόλησης. Στις καμπύλες επιβίωσης δεν λαμβάνονται υπόψη οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης του DNA και για αυτό οι καμπύλες δεν παρουσιάζουν τη μορφή του «ώμου» αλλά μια ευθύγραμμη. Οι καμπύλες επιβίωσης βρίσκονται σε πολύ καλή συμφωνία με τις πειραματικές, αποδεικνύοντας ότι το μοντέλο βασίζεται σε μια έγκυρη θεωρία η οποία στο μέλλον μπορεί να επεκταθεί και σε άλλα φαινόμενα, καθώς και σε περιπτώσεις όπου λαμβάνονται υπόψη οι επιδιορθώσεις του DNA.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	7
1. ΙΟΝΤΙΖΟΥΖΕΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΕΣ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΥΛΗ.....	9
1.1 Εισαγωγή στις ιοντίζουσες ακτινοβολίες.....	9
1.2 Αλληλεπίδραση της ακτινοβολίας με την ύλη.....	12
1.2.1 Σωματιδιακή ακτινοβολία.....	12
1.2.1.1 Φορτισμένα σωματίδια α και β.....	12
1.2.1.2 Νετρόνια.....	16
1.2.1.3 Φαινόμενο Auger.....	17
1.2.2 Ιοντίζουσα Ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία.....	17
1.2.2.1 Εξασθένηση ακτίνων X και γ.....	17
1.2.2.2 Απορρόφηση ενέργειας από ακτίνες X και γ. Απορροφούμενη Δόση.....	19
1.2.2.3 Έκθεση στην ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία. Δόση έκθεσης..	19
1.2.2.4 Ισοδύναμη Δόση και Ενεργός Δόση.....	20
1.2.2.5 Μηχανισμοί αλληλεπίδρασης φωτονίων X και γ με την ύλη...	22
2 ΤΟ ΚΥΤΤΑΡΟ ΚΑΙ Η ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ ΣΤΟ DNA ΤΟΥ.....	27
2.1 Εισαγωγή στο κύτταρο.....	27
2.2 Δομή ευκαρυωτικού κυττάρου – Ζωικό κύτταρο.....	28
2.2.1 Το γενετικό υλικό (DNA) του κυττάρου.....	31
2.2.2 Χρωμοσώματα.....	34
2.2.3 Κυτταρικός κύκλος.....	35
2.2.4 Βλάβη στο DNA.....	37
2.2.5 Μηχανισμοί επιδιόρθωσης βλαβών του DNA.....	42
2.2.6 Μετάλλαξη στο DNA.....	45
3 Η ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ.....	48
3.1 Εισαγωγή στην ακτινοθεραπεία.....	48
3.2 Η Ιστορική Εξέλιξη της Ακτινοθεραπείας.....	51
3.3 Σύγχρονοι επιταχυντές σωματιδίων.....	54
3.4 Σύγχρονη ακτινοθεραπεία με ιόντα άνθρακα.....	56
4 Η ΠΟΛΥΕΠΙΠΕΔΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΚΑΙ ΑΛΛΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΒΛΑΒΩΝ ΑΠΟ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ ΙΟΝΤΩΝ.....	61
4.1 Εισαγωγή στην πολυεπίπεδη προσέγγιση.....	61
4.2 Πολλαπλά επίπεδα βλάβης από ακτινοβολία ιόντων.....	62
4.3 Εξάπλωση ιόντων σε ιστό και πρωτογενής ιονισμός του μέσου.....	65
4.3.1 Τα κύρια χαρακτηριστικά της διάδοσης των ιόντων στο μέσο.....	65
4.3.2 Απλή διαφορική ενεργός διατομή ιονισμού.....	66
4.3.3 Το φαινόμενο μεταφοράς του φορτίου.....	70
4.3.4 Ενεργειακό φάσμα από δευτερογενή ηλεκτρόνια.....	71

4.4	Προσέγγιση της τυχαίας διαδρομής για την περιγραφή της μεταφοράς των δευτερογενών ηλεκτρονίων.....	72
4.4.1	Το χρονικό ολοκλήρωμα ροής των δευτερογενών ηλεκτρονίων.....	73
4.4.2	Η ακτινική δόση (radial dose).....	76
4.4.3	Στόχευση μίας περιστροφής του DNA με δευτερογενή ηλεκτρόνια.....	79
4.4.3.1	Εκτίμηση του αριθμού των SSBs ανά ιόν.....	81
4.4.3.2	Εκτίμηση του αριθμού των DSBs ανά ιόν.....	83
4.5	Οι ακτινοβιολογικές επιδράσεις.....	85
4.5.1	Οι σύνθετες βλάβες του DNA (Complex DNA damage).....	86
4.5.2	Οι καμπύλες επιβίωσης.....	91
4.6	Άλλα μοντέλα εκτίμησης βλαβών από ακτινοβολία ιόντων.....	93
4.6.1	Το γραμμικό τετραγωνικό μοντέλο (Linear Quadratic Model - LQ).....	93
4.6.2	Το μοντέλο τοπικής επίδρασης (Local Effect Model, LEM).....	96
4.6.3	Το μικροδοσιμετρικό κινητικό μοντέλο (Microdosimetric-Kinetic Model, MKM).....	99
5	ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΑΚΤΙΝΟΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ ΜΕ ΤΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΠΟΛΥΕΠΙΠΕΔΗΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ.....	101
5.1	Υπολογισμός της συνάρτησης απώλειας ενέργειας (Energy Loss Function, ELF) του ύδατος.....	101
5.1.1	Υπολογισμός της OELF ($k=0$).....	101
5.1.2	Υπολογισμός της ELF ($k\neq 0$).....	102
5.2	Υπολογισμός ενεργών διατομών του DNA από ιόντα άνθρακα για το υγρό ύδωρ.....	103
5.2.1	Υπολογισμός των μικροσκοπικών SDCS για ιόντα άνθρακα.....	103
5.2.2	Υπολογισμός των μακροσκοπικών SDCS για ιόντα άνθρακα.....	105
5.2.3	Υπολογισμός των μακροσκοπικών TICS για ιόντα άνθρακα.....	106
5.3	Υπολογισμός της μέσης ενέργειας των εκπεμπόμενων δευτερογενών ηλεκτρονίων.....	107
5.4	Υπολογισμός των σύνθετων βλαβών DNA (Complex DNA damage) από ακτινοβολία ιόντων άνθρακα.....	109
5.5	Υπολογισμός καμπυλών επιβίωσης κυτταρικών σειρών.....	116
5.6	Συμπεράσματα.....	121
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	123
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	129

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΙΟΝΤΙΖΟΥΖΕΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΕΣ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΥΛΗ

1.1. Εισαγωγή στις ιοντίζουσες ακτινοβολίες

Η ακτινοβολία είναι μορφή ενέργειας που μπορεί να διαδοθεί στο κενό διάστημα ή στην ύλη και η ύπαρξή της στο περιβάλλον στο οποίο ζούμε ήταν πάντα δεδομένη. Προερχόμενη από το διάστημα, τον Ήλιο και άλλα αστέρια, εκπέμπεται από τα ραδιενεργά στοιχεία που βρίσκονται στο έδαφος, αλλά και από το ίδιο μας το σώμα. Η φύση των ακτινοβολιών είναι σωματιδιακή ή ηλεκτρομαγνητική. Οι ακτινοβολίες με σωματιδιακή φύση είναι συνήθως μικρότερης εμβέλειας. Στις ακτινοβολίες ηλεκτρομαγνητικής φύσεως εντάσσονται το ορατό φως, η υπέρυθη ακτινοβολία που εκπέμπεται από τον ήλιο και τη θερμάστρα, η ακτινοβολία που διαπερνά το σώμα μας κατά τη διάρκεια της ακτινογραφίας (ακτίνες X), η ακτινοβολία που εκπέμπεται από το κινητό τηλέφωνο και από τον σταθμό βάσης (κεραία) της κινητής τηλεφωνίας. Αυτό που διαφοροποιεί τις ακτινοβολίες είναι η ενέργεια που έχει η κάθε μια, η οποία καθορίζει και την δράση της, δηλαδή την αλληλεπίδρασή της με το περιβάλλον και τον άνθρωπο.

Ακτινοβολία είναι η ενέργεια που διαδίδεται στο κενό ή στην ύλη. Υπάρχουν δύο είδη ακτινοβολίας: (α) ηλεκτρομαγνητική και (β) σωματιδιακή. Και τα δύο είδη ακτινοβολίας, η ηλεκτρομαγνητική και η σωματιδιακή, ενδέχεται να είναι ιοντίζουσες ή μη ιοντίζουσες, αναλόγως με την ενέργειά τους. Το άτομο ιοντίζεται όταν, εξαιτίας της επίδρασης ενός εξωγενούς παράγοντα, απομακρύνεται βίαια ένα ή περισσότερα ηλεκτρόνια από τις στιβάδες ηλεκτρονίων του, ώστε να παραχθούν αντίθετα φορτισμένα ιόντα (ζεύγη φορτίων). Αυτά τα ιόντα σχετίζονται αφενός με τα αρνητικά ηλεκτρόνια που έχουν απομακρυνθεί από το άτομο και αφετέρου με τα υπολειπόμενα μετά την αλληλεπίδραση θετικά φορτισμένα άτομα στα οποία λείπουν ηλεκτρόνια. Η εκδίωξη ενός ηλεκτρονίου από την στιβάδα του, απαιτεί την έκλυση ενέργειας στο άτομο, από κάποιο εξωτερικό αίτιο, όπως γίνεται για παράδειγμα κατά την πρόσπτωση ακτινοβολίας στο άτομο. Φυσικά η ενέργεια αυτή απαιτείται να είναι ισχυρότερη από την ενέργεια σύνδεσης του ηλεκτρονίου με το άτομο, η τιμή της οποίας καθορίζεται από την ταυτότητα του ατόμου και τη θέση της στιβάδας όπου έχει συνδεθεί το συγκεκριμένο ηλεκτρόνιο. Ανάμεσα στις αιτίες που

προκαλούν ιοντισμό, είναι, όπως αναφέρθηκε, και οι υψηλής ενέργειας ακτινοβολίες, που λόγω αυτής ακριβώς της ικανότητάς τους, ονομάζονται ιοντίζουσες ακτινοβολίες (ionizing radiation). Αυτές είναι ακτινοβολίες αρκετά μεγάλης ενέργειας, ώστε να ιοντίζουν την ύλη, δηλαδή να μεταδίδουν ενέργεια στα ηλεκτρόνια και να τα αναγκάζουν να απομακρύνονται από τα άτομα. Οι ιοντίζουσες ακτινοβολίες σωματιδιακής φύσεως είναι συνήθως σωματίδια α , β και νετρόνια. Ιοντίζουσες ηλεκτρομαγνητικές ακτινοβολίες (φωτόνια) είναι, κατά κύριο λόγο, οι ακτινοβολίες X και γ [2].

Ακτινοβολία α : Ο ασταθής πυρήνας του ατόμου, εκπέμποντας ένα σωματίδιο- α , μεταστοιχείωνεται σε ελαφρύτερο πυρήνα, μέσω δηλαδή της διαδικασίας εκπομπής σωματιδίων- α . «Επιλέγονται» να απελευθερωθούν σωματίδια- α και όχι κάποιος άλλος ελαφρής πυρήνας, όπως ο πυρήνας υδρογόνου ή ${}^3\text{He}$, λόγω της μεγαλύτερης ενέργειας σύνδεσής τους ανά νουκλεόνιο, σε σύγκριση με τους άλλους ελαφρείς πυρήνες. Επομένως, μέσω αυτής της διαδικασίας ο βαρύν πυρήνας αποβάλλει ένα σωματίδιο α και οδηγούμενος σε πιο σταθερή ενεργειακή κατάσταση, μεταστοιχείωνεται σε έναν πιο ελαφρύ και πιο ευσταθή ενεργειακά πυρήνα. Το φαινόμενο αυτό καλείται διάσπαση α και αποτελεί, μαζί με την διάσπαση βήτα και την ακτινοβολία γάμμα, μια από τις μεθόδους απελευθέρωσης τμήματος της πυρηνικής ενέργειας ενός ραδιενεργού νουκλιδίου. Το σωματίδιο- α μπορούμε εύκολα να το κατευθύνουμε επειδή αφενός είναι σχετικώς βαρύ, αφού έχει δυο πρωτόνια και δυο νετρόνια, και αφετέρου έχει θετικό ηλεκτρικό φορτίο. Παρόλα ταύτα, το σωματίδιο α δεν έχει μεγάλη διεισδυτικότητα, καθώς αλληλεπιδρά με ισχυρά ηλεκτρομαγνητικά και βαρυτικά πεδία που υπάρχουν γύρω από τα άτομα της ύλης, με αποτέλεσμα να διανύει στον αέρα μια απόσταση μόνο μερικών εκατοστών, ενώ μπορεί η πορεία τους να αποκοπεί εύκολα και από ένα μόνο κομμάτι χαρτί.

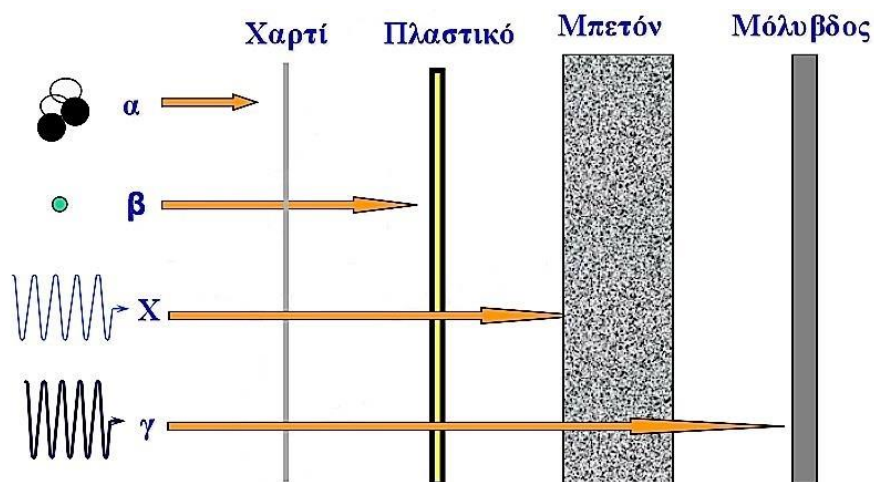
Ακτινοβολία β : Η ακτινοβολία β , που ανήκει στις μορφές ιοντίζουσας ακτινοβολίας, παράγεται από τα σωματίδια- β , τα οποία είναι είτε ηλεκτρόνια με υψηλή ταχύτητα είτε ποζιτρόνια εκπεμπόμενα από κάποιες μορφές ραδιενεργών πυρήνων. Η παραγωγή των σωματιδίων βήτα ονομάζεται διάσπαση βήτα και συμβολίζεται διεθνώς με το ελληνικό γράμμα βήτα (β). Διάσπαση βήτα καλείται η πυρηνική αντίδραση που συντελείται μέσω της ασθενούς αλληλεπίδρασης, κατά την διάρκεια της οποίας ο πυρήνας του ατόμου μεταστοιχείωνεται σε διαφορετικό πυρήνα είτε με αυξημένο ατομικό αριθμό, ενώ εκπέμπει ένα σωματίδιο β^- , δηλαδή ένα

ηλεκτρόνιο (e^-), οπότε και η διάσπαση ονομάζεται ειδικότερα διάσπαση β^- είτε μειώνοντας κατά ένα τον ατομικό του αριθμό, ενώ εκπέμπει ένα σωματίο β^+ , δηλαδή ένα ποζιτρόνιο (e^+), οπότε και η διάσπαση ονομάζεται ειδικότερα διάσπαση β^+ αντίστοιχα. Η ακτινοβολία β είναι πιο διεισδυτική από την ακτινοβολία α , αλλά μπορεί να διακοπεί από πλαστικό φύλλο ή λεπτό μεταλλικό φύλλο.

Ακτίνες X: Οι ακτίνες X, που βρίσκονται στο ηλεκτρομαγνητικό φάσμα ανάμεσα στην υπεριώδη ακτινοβολία και στις ακτίνες γ , είναι μια μορφή ιοντίζουσας ακτινοβολίας, εφόσον έχουν αρκετή ενέργεια ώστε να ιοντίσουν άτομα και μόρια από τον αριθμό ηλεκτρονίων που περιέχουν. Επομένως μπορεί να προκαλέσει επικίνδυνες βλάβες σε ζωντανούς οργανισμούς.

Ακτίνες γ : Προκύπτουν από πυρηνική αντίδραση, όπως η διάσπαση του ραδιενεργού πυρήνα και των στοιχειωδών σωματιδίων (διάσπαση γ). Η ακτινοβολία γ εν αντιθέσει με την α και β , δεν έχει σωματιδιακή φύση. Η διάσπαση γ προκύπτει όταν ο ασταθής πυρήνας του ατόμου αποβάλλει το ποσό ενέργειας που του περισσεύει με αυθόρμητη ακτινοβολία ηλεκτρομαγνητικής φύσεως. Η ακτινοβολία αυτή μπορεί να αποκοπεί με χάλυβα, μόλυβδο, σκυρόδεμα, ή ένα συνδυασμό των παραπάνω.

Άλλοι φορείς ιοντίζουσας ακτινοβολίας μπορούν να θεωρηθούν τα νετρόνια, τα πρωτόνια ή και βαρέα ιόντα, όπως πυρήνες αζώτου, άνθρακα, αργού ή άλλων στοιχείων [3].



Εικόνα 1.1. Διεισδυτική ικανότητα ακτινοβολιών α , β , X, γ [1].

1.2. Αλληλεπίδραση της ακτινοβολίας με την ύλη

Το κάθε σωματίδιο αλληλεπιδρά διαφορετικά με την ύλη, καθώς έχει διαφορετική δομή, μάζα, φόρτιση, κλπ. Τα σωματίδια σωματία α και β καθώς και τα πρωτόνια ιοντίζουν και διεγείρουν τα άτομα και διασπών τα μόρια. Τα νετρόνια όταν αλληλεπιδρούν με την ύλη ενδέχεται να μεταστοιχειώσουν τους πυρήνες των ατόμων, να καταστρέψουν μόρια, να μετακινήσουν άτομα στα μέταλλα και να αλλάξουν τις μηχανικές ιδιότητές τους.

1.2.1. Σωματιδιακή ακτινοβολία

1.2.1.1 Φορτισμένα σωματίδια α και β

Όλα τα σωματίδια που είναι φορτισμένα και έχουν ικανή κινητική ενέργεια, αλληλεπιδρούν μέσω ηλεκτρικών δυνάμεων Coulomb με την ύλη και αποβάλλουν αυτή την κινητική τους ενέργεια ή κάποιο μέρος αυτής. Προκαλούν έτσι, διέγερση ή ιοντισμό της ύλης μέσω των αλληλεπιδράσεων με τα τροχιακά (περιφερόμενα) ηλεκτρόνια.

Σε ορισμένες περιπτώσεις η κινητική ενέργεια των εκπεμπόμενων ηλεκτρονίων είναι αρκετή ώστε να προκαλέσει περαιτέρω ιοντισμό σε γειτονικά άτομα (δευτερογενής ιοντισμός). Τα ηλεκτρόνια που παράγονται από το δευτερογενή ιοντισμό καλούνται ακτίνες δέλτα.

Από την ενέργεια που εναποτίθεται στην ύλη από τα φορτισμένα σωματίδια, ένα ποσοστό της τάξεως του 70% καταναλίσκεται σε διεγέρσεις. Έτσι πρέπει να εκλυθεί στον αέρα (κυρίως άζωτο και οξυγόνο) ή σε μαλακό ιστό (κυρίως υδρογόνο, άνθρακας και οξυγόνο) ενέργεια ίση με 34 eV περίπου, ώστε να παραχθεί ένα ζεύγος ιόντων, ενώ η ελάχιστη ενέργεια σύνδεσης των ηλεκτρονίων τους είναι 10 eV. Από αυτό συνάγεται ότι για την επίτευξη ενός ιοντισμού, το 70% της ενέργειας που προσφέρεται καταναλίσκεται ταυτόχρονα σε απλές διεγέρσεις [4].

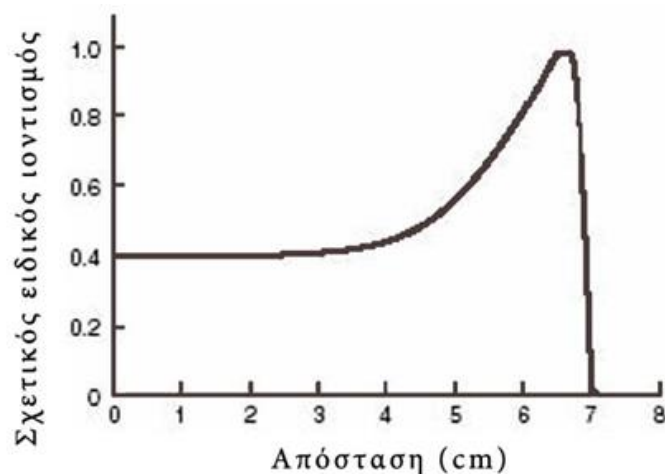
A. Ειδικός Ιοντισμός

Ειδικός ιοντισμός (specific ionization) ονομάζεται το πλήθος που περιλαμβάνει όλα τα πρωτογενή και δευτερογενή ζεύγη ιόντων που δημιουργούνται κατά την κίνηση φορτισμένου ή μη σωματιδίου στην ύλη, ανά μονάδα μήκους διαδρομής (συνήθως υπολογίζεται ο αριθμός ζευγών ιόντων ανά mm διαδρομής).

Η τιμή του ειδικού ιοντισμού των σωματιδίων που προσπίπτουν στην ύλη αυξάνεται, όσο αυξάνεται το ηλεκτρικό τους φορτίο, ενώ μειώνεται όσο μεγαλώνει η ταχύτητά τους. Το αυξημένο ηλεκτρικό φορτίο παράγει ηλεκτρικό πεδίο με μεγαλύτερη ένταση και η μειωμένη ταχύτητα του σωματιδίου του δίνει πιο πολύ χρόνο για την αλληλεπίδραση με τα γειτονικά άτομα.

Ένα σωματίδιο α μπορεί να έχει τιμή ειδικού ιοντισμού έως και 7000 ζεύγη ιόντων ανά mm διαδρομής στον αέρα, ενώ ένα ηλεκτρόνιο έχει πολύ μικρότερη τιμή ειδικού ιοντισμού (5-10 ζεύγη ιόντων ανά mm αέρα). Η επιβράδυνση του προσπίπτοντος φορτισμένου σωματιδίου, που κινείται μέσα στην ύλη, αυξάνει την τιμή του ειδικού ιοντισμού και παρουσιάζει μια μέγιστη τιμή (κορυφή Bragg) (Εικόνα 1.2), ενώ αμέσως μετά χάνει εντελώς την ικανότητα ιοντισμού του, αφού το σωματίδιο α ουδετεροποιείται ηλεκτρικά έλκοντας ηλεκτρόνια από το περιβάλλον του. Στην εικόνα 1.2 παρουσιάζεται η γραφική παράσταση του ειδικού ιοντισμού σωματιδίων α ενέργειας 7,7 MeV. Στον αέρα, αυτό το σωματίδιο χάνει όλη του την ενέργεια όταν διανύει περίπου 7 cm διαδρομής.

Η κορυφή Bragg εφαρμόζεται στις ακτινοθεραπείες. Εφαρμόζοντάς την, μπορούμε να αποδώσουμε με ακρίβεια αρκετή ποσότητα ραδιενεργού δόσης, στο κατάλληλο βάθος στο σώμα του ασθενή, με κατάλληλη ρύθμιση της κινητικής ενέργειας των βαριών σωματιδίων. Έτσι μπορεί να αποδοθεί ραδιενεργός δόση για παράδειγμα σε καρκινικούς όγκους, ενώ οι γειτονικοί υγιείς ιστοί, που βρίσκονται εκτός κορυφής Bragg, δέχονται σημαντικά μικρότερης ενέργειας ακτινοβολία [2].



Εικόνα 1.2. Ο σχετικός ειδικός ιοντισμός σωματιδίων α ενέργειας 7,7 MeV από τη διάσπαση ^{214}Po , ως συνάρτηση της απόστασης στον αέρα [2].

B. Η πορεία ενός φορτισμένου σωματιδίου στην ύλη

Η πορεία των προσπιπτόντων ηλεκτρονίων μέσα στην ύλη είναι δαιδαλώδης, αφού κινείται το καθένα σε διαδοχικά ευθύγραμμα τμήματα διαφορετικής διεύθυνσης. Αυτό συμβαίνει καθώς τα άτομα ή τα ιόντα της ύλης ασκούν πάνω στα ηλεκτρόνια δυνάμεις Coulomb, τόσο έλξεις, όσο και απώσεις, προκαλώντας τους έτσι πολλαπλές σκεδάσεις.

Τα βαριά φορτισμένα σωματίδια που προσπίπτουν στην ύλη, διαγράφουν μια σχεδόν ευθεία πορεία μέσα της, με βραχύτερο βεληνεκές από τα αντίστοιχα ηλεκτρόνια. Για παράδειγμα, ένα σωματίδιο α αρχικής ενέργειας 1 MeV διανύει στο νερό 5 μm , ενώ ένα ηλεκτρόνιο διανύει χίλιες φορές πιο μικρή απόσταση, περίπου 5 mm [2].

Γ. Γραμμική Μεταβίβαση Ενέργειας (Linear Energy Transfer, LET)

Η ενέργεια που εναποτίθεται από την ακτινοβολία στην ύλη, ανά μονάδα μήκους διαδρομής, καλείται γραμμική μεταβίβαση ενέργειας LET και συνήθως μετράται σε eV ανά nm.

$$LET = \frac{dE}{dx} \quad (1.1)$$

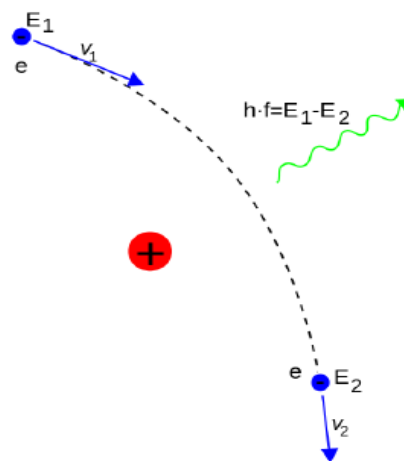
Η LET στην ουσία μας δίνει την περιγραφή της πυκνότητας εναπόθεσης ενέργειας της ακτινοβολίας στην ύλη, καθορίζοντας και τις επιπτώσεις της στο βιολογικό υλικό. Μεγαλύτερη βλάβη στους ιστούς προκαλείται από τα βαριά φορτισμένα σωματίδια, όπως τα σωματίδια α και τα πρωτόνια, που έχουν μεγάλη τιμή LET. Αντίθετα μικρότερη βλάβη προκαλείται από τα ηλεκτρόνια και τα φωτόνια, που έχουν μικρή LET [2].

Δ. Αλληλεπίδραση με εκπομπή ακτινοβολίας – πέδηση. Συνεχές και χαρακτηριστικό φάσμα

Ηλεκτρόνια που προσπίπτουν στην ύλη μπορούν να αλληλεπιδρούν ανελαστικά με (θετικούς) πυρήνες ατόμων. Εκπέμπουν ιοντίζουσα ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία ακτίνων X, χάνοντας την κινητική τους ενέργεια. Καθώς λοιπόν επιβραδύνονται τα ηλεκτρόνια εκπέμπουν ακτινοβολία, η οποία ονομάζεται ακτινοβολία πέδησης (bremsstrahlung) και μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην ιατρική για τις ακτινοδιαγνωστικές απεικονίσεις, μέσω των λυχνιών παραγωγής ακτίνων X.

Προσπίπτοντα ηλεκτρόνια μικρής κινητικής ενέργειας εκπέμπουν φωτόνια πέδησης κατά κύριο λόγο, γωνίας μεταξύ των 60° και 90° ως προς την κατεύθυνση πρόσπτωσης. Προσπίπτοντα ηλεκτρόνια μεγαλύτερης κινητικής ενέργειας, παράγουν ακτίνες X που διαγράφουν πορεία σχεδόν ευθυγραμμισμένη με την κατεύθυνση πρόσπτωσης, κατά την έξοδό τους από την ύλη.

Η πιθανότητα εκπομπής ακτινοβολίας πέδησης ανά άτομο είναι ανάλογη του Z^2 του υλικού στο οποίο προσπίπτουν τα ηλεκτρόνια. Αν προσπέσουν στην ύλη βαρύτερα σωματίδια, η ενέργεια που θα εκπεμφθεί με τη μορφή ακτινοβολίας πέδησης είναι αντιστρόφως ανάλογη του τετραγώνου της μάζας των σωματιδίων. Αν, δηλαδή, πρωτόνια και ηλεκτρόνια προσπέσουν με την ίδια κινητική ενέργεια σε ένα υλικό, τα πρώτα θα δώσουν λιγότερη από $1/10^6$ ακτινοβολία πέδησης σε σχέση με τα δεύτερα.



Εικόνα 1.3. Κατά την πρόσπτωση ηλεκτρονίου σε άτομο - στόχο, το ηλεκτρόνιο χάνει μέρος ή όλη την κινητική του ενέργεια, πλησιάζοντας την περιοχή του πυρήνα, η οποία μετατρέπεται σε ενέργεια ακτίνων X [2].

Η ενέργεια των παραγόμενων φωτονίων πέδησης κυμαίνεται από μηδέν έως την τιμή της κινητικής ενέργειας των προσπιπτόντων ηλεκτρονίων, εφόσον τα ηλεκτρόνια κατά την τέτοιου είδους αλληλεπίδραση, μπορεί να μην αποβάλλουν καθόλου ή να αποβάλλουν λίγη, περισσότερη ή και όλη την κινητική τους ενέργεια (Εικόνα 1.3). Άρα παράγεται ένα συνεχές φάσμα ακτίνων X, με ενέργεια από μηδέν έως την τιμή της κινητικής ενέργειας των προσπιπτόντων ηλεκτρονίων, από μια προσπίπτουσα δέσμη ηλεκτρονίων, η οποία διαθέτει αρκετή κινητική ενέργεια [2].

Στ. Εξαΰλωση ποζιτρονίου

Η ενέργεια μιας δέσμης ηλεκτρονίων προσπίπτουσας στην ύλη προκαλεί κυρίως ιοντισμούς και διεγέρσεις, αλλά παράλληλα εκπέμπεται και ένα ποσό ακτινοβολίας. Στο τέλος η ενέργεια όλων των ηλεκτρονίων χάνεται βαθμιαία και αυτά δεσμεύονται στα άτομα της ύλης.

Μπορεί στην ύλη να προκαλούνται ιοντισμοί και διεγέρσεις από δέσμες ποζιτρονίων ραδιενεργής διάσπασης, αλλά στο τέλος της πορείας των ποζιτρονίων αυτά εξαΰλώνονται αλληλεπιδρώντας με τα ηλεκτρόνια της ύλης. Το κάθε ζεύγος ηλεκτρονίου- ποζιτρονίου μετατρέπει τη μάζα του σε ισοδύναμη ποσότητα ενέργειας, μεταστοιχειωμένη σε δύο φωτόνια $0,511 \text{ MeV}$, που εκπέμπονται σε αντίθετες κατευθύνσεις, ακολουθώντας την αρχή διατήρησης της ενέργειας. Με βάση αυτό το φαινόμενο λειτουργεί και η τομογραφική PET camera (Positron Emission Tomography) στην απεικονιστική διαγνωστική Πυρηνική Ιατρική (στον εξεταζόμενο ενίεται ραδιοφάρμακο που εκπέμπει ποζιτρόνια, δηλαδή ακτινοβολία β^+) [2].

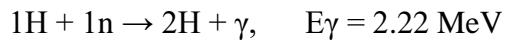
1.2.1.2 Νετρόνια

Οι κλάδοι της Ιατρικής, της παραγωγής ενέργειας, η βιομηχανία αλλά και η έρευνα, χρησιμοποιούν σε ευρύ φάσμα εφαρμογών τα νετρόνια, που είναι ηλεκτρικά ουδέτερα σωματίδια μάζας περίπου ίσης των πρωτονίων.

Τα νετρόνια είναι σωματίδια που δεν αλληλεπιδρούν με τα ηλεκτρόνια της ύλης ελλείψει φορτίου. Παρόλα αυτά μπορούν να αλληλεπιδράσουν με πυρήνες ατόμων και να απελευθερώσουν σωματίδια με φορτίο ή τμήματα πυρήνα, τα οποία με τη σειρά τους, εφόσον έχουν ικανή κινητική ενέργεια, μπορούν να προκαλέσουν διέγερση και ιοντισμό της ύλης. Οι πυρήνες με τους οποίους μπορούν να αλληλεπιδράσουν τα νετρόνια, είναι συνήθως πυρήνες ατόμων με μικρό ατομικό αριθμό, όπως για παράδειγμα πυρήνες H, C, O. Αυτοί με τη σειρά τους αλληλεπιδρώντας με τα νετρόνια αποκτώντας ικανή κινητική ενέργεια, μπορούν να διεγείρουν και να ιοντίζουν τα γειτονικά τους άτομα. Τα νετρόνια που βρίσκονται σε βιολογικούς ιστούς, παράγουν πρωτόνια σημαντικής κινητικής ενέργειας, αλληλεπιδρώντας πρώτα από όλα με το υδρογόνο του ύδατος. Η ακτινοβολία νετρονίων έχει μεγάλη διεισδυτικότητα, παρόμοια με την γ - ακτινοβολία, και μπορεί

να προκαλέσει έμμεσο ιοντισμό με την μεταφορά της ενέργειάς της σε βαριά φορτισμένα σωμάτια.

Επιπλέον, πυρήνες ατόμων γίνεται να συλλάβουν τα νετρόνια και να τα επανεκπέμψουν ή να σχηματίσουν νέο πυρήνα, που σε αυτή την περίπτωση η ενέργεια που περισσεύει θα εκλυθεί με τη μορφή ακτινοβολίας γ .



Οι νέοι αυτοί πυρήνες που δημιουργούνται μέσω της απορρόφησης νετρονίων ενδέχεται να έχουν σταθερή μορφή ή να είναι ραδιενεργοί [2].

1.2.1.3 Φαινόμενο Auger

Όταν ένα ιοντισμένο άτομο αποδιεγείρεται χωρίς να εκλύει ακτινοβολία, τότε έχουμε το φαινόμενο Auger. Πιο συγκεκριμένα, κατά το φαινόμενο Auger, ηλεκτρόνιο εσωτερικής στοιβάδας διεγείρεται από ένα προσπίπτον ηλεκτρόνιο και δημιουργείται οπή στον φλοιό του, την οποία καλύπτει ηλεκτρόνιο από εξωτερικότερη στοιβάδα (από υψηλότερη ενεργειακή στάθμη). Έτσι η πλεονάζουσα ενέργεια είτε εκλύεται με τη μορφή ενός φωτονίου ακτίνων X , είτε μεταβιβάζεται σε διαφορετικό ηλεκτρόνιο του ατόμου το οποίο εκλύεται (ηλεκτρόνιο Auger). Το φαινόμενο Auger συμβαίνει και με προσπίπτον φωτόνιο.

1.2.2 Ιοντίζουσα Ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία

1.2.2.1 Εξασθένηση ακτίνων X και γ

Όταν μια δέσμη φωτονίων διαπερνά την ύλη μειώνεται ο αριθμός των φωτονίων της και εξασθενεί. Αυτή η εξασθένηση επιτελείται με τη λειτουργία δυο μηχανισμών. Με το μηχανισμό της απορρόφησης και το μηχανισμό της σκέδασης των πρωτογενών φωτονίων.

A. Γραμμικός συντελεστής εξασθένησης

Γραμμικός συντελεστής εξασθένησης ονομάζεται ο αριθμός των φωτονίων που χάνει μια δέσμη μονοενεργειακών φωτονίων X ή γ , ανά μονάδα πάχους του υλικού το οποίο η δέσμη προσπαθεί να διαπεράσει.

Ο αριθμός ΔN των φωτονίων αυτών που κατακρατείται από υλικό πάχους Δx , δίνεται από τη σχέση:

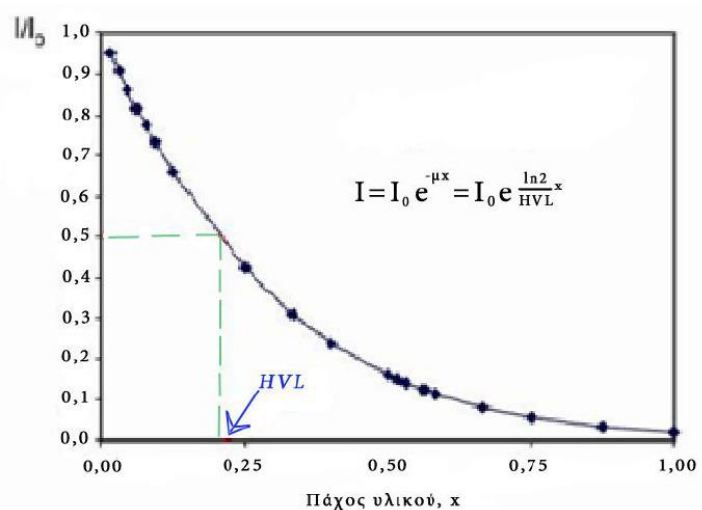
$$\Delta N = \mu N_0 \Delta x, \quad (1.2)$$

όπου N_0 ο αριθμός των προσπιπτόντων στο υλικό φωτονίων και μ ο γραμμικός συντελεστής εξασθένησης (μετράται σε cm^{-1}).

Η γραμμικότητα της παραπάνω σχέσης παύει να υφίσταται, όσο αυξάνει το πάχος του υλικού, αφού η διαδικασία της εξασθένησης είναι συνεχής. Έτσι μικραίνει συνεχώς ο αριθμός των προσπιπτόντων ηλεκτρονίων, όσο αυξάνεται σε mm το πάχος του υλικού. Άρα έχουμε εκθετική σχέση ανάμεσα στον αριθμό εξερχόμενων (N) και εισερχόμενων φωτονίων (N_0) σε ένα υλικό με πάχος x :

$$N = N_0 e^{-\mu x}. \quad (1.3)$$

Στη γραφική παράσταση 1.4 παρουσιάζεται πως μειώνεται εκθετικά η ακτινοβολία (I/I_0) (που είναι αντίστοιχη με την εκθετική μείωση του αριθμού των φωτονίων N/N_0) σε σχέση με τη αύξηση του πάχους του υλικού.



Εικόνα 1.4 Εκθετική εξασθένηση της έντασης δέσμης φωτονίων που προσπίπτει σε υλικό πάχους x .

HVL είναι το πάχος ημιεξασθένησης, μ ο γραμμικός συντελεστής εξασθένησης του υλικού, I_0 η ένταση της εισερχόμενης δέσμης και I της εξερχόμενης ανά διανυόμενη απόσταση [2].

B. Πάχος ημιεξασθένησης

Πάχος ημιεξασθένησης ενός υλικού για μια συγκεκριμένη ακτινοβολία, είναι το πάχος του υλικού που απαιτείται για να μειωθεί η ένταση μιας δέσμης φωτονίων X ή γ στο ήμισυ της αρχικής τιμής της έντασης. Το πάχος ημιεξασθένησης (Half Value Layer, HVL) είναι ένας έμμεσος τρόπος μέτρησης της μέσης ενέργειας των φωτονίων (της ποιότητας της δέσμης).

Η μαθηματική σχέση μεταξύ γραμμικού συντελεστή εξασθένησης (μ) και πάχους ημιεξασθένησης (HVL) ενός υλικού είναι:

$$\text{HVL} = \frac{\ln 2}{\mu} \quad (1.4)$$

και υπολογίζεται αν στη σχέση [3] αντικαταστήσουμε το N με $N_0/2$ και το x με HVL. Η τιμή του HVL εξαρτάται από την ενέργεια των φωτονίων, τη γεωμετρία της διάταξης και το απορροφητικό υλικό.

1.2.2.2 Απορρόφηση ενέργειας από ακτίνες X και γ. Απορροφούμενη Δόση

Απορροφούμενη δόση D (absorbed dose) ονομάζεται το φυσικό μέγεθος που ισούται με το πηλίκο της ενέργειας (ΔE) που εναποτίθεται από την ιοντίζουσα ακτινοβολία προς τη μάζα του υλικού (Δm):

$$D = \frac{\Delta E}{\Delta m} \quad (1.5)$$

Μονάδα μέτρησης της απορροφούμενης δόσης στο διεθνές σύστημα μονάδων είναι το gray (Gy) (IAEA), ένα Gy ισούται με 1 J/kg. Παλαιότερα ήταν το rad (radiation absorbed dose), ένα rad ισούται με 0,01 J/kg, δηλαδή 1 Gy = 100 rads.

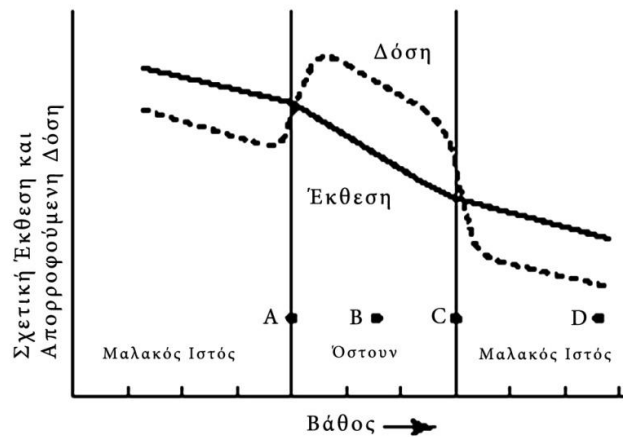
1.2.2.3 Έκθεση στην ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία. Δόση έκθεσης

Η δόση έκθεσης X (exposure) στην ακτινοβολία ορίζεται ως το ηλεκτρικό φορτίο (ΔQ) που παράγεται από την ιοντίζουσα ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία στη μονάδα μάζας (Δm) αέρα:

$$X = \frac{\Delta Q}{\Delta m} \quad (1.6)$$

Μονάδα μέτρησης της δόσης έκθεσης είναι το 1 C/kg, ενώ παλαιότερα ήταν το Roentgen (R): 1 R = $2,58 \times 10^{-4}$ C/kg.

Η σχέση της δόσης απορρόφησης με τη δόση έκθεσης υπολογίζεται με τη μαθηματική σχέση: $D = 1 \text{ R} \times 34 \text{ J/C} = 2,58 \times 10^{-4} \text{ C/kg} \times 34 \text{ J/C} = 8,8 \times 10^{-3} \text{ J/kg} = 8,8 \times 10^{-3} \text{ Gy} = 0,88 \text{ rad}$ στον αέρα και φαίνεται διαγραμματικά στην εικόνα 1.5 για βιολογικά υλικά [7].



Εικόνα 1.5. Η διαφορά της σχετικής δόσης έκθεσης και της σχετικής δόσης απορρόφησης στα οστά σε σχέση με τους μαλακούς ιστούς [2].

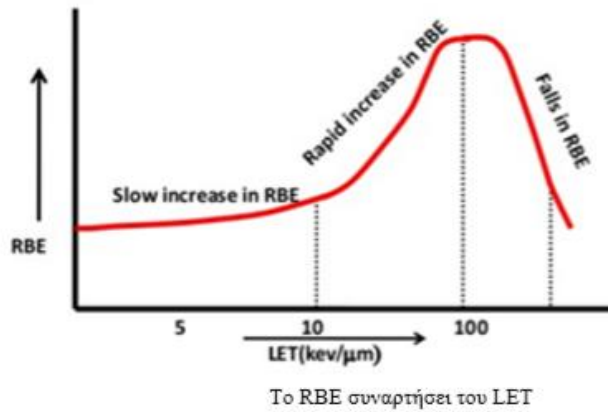
1.2.2.4 Ισοδύναμη Δόση και Ενεργός Δόση

Οι ακτινοβολίες διαφορετικού είδους, άρα και δραστηριότητας, προκαλούν διαφορετικό βαθμό βλάβης στους ιστούς, υπολογιζόμενη ανά μονάδα δόσης ακτινοβολίας που απορροφάται από τον ιστό. Έτσι, η Διεθνής Επιτροπή Ακτινοπροστασίας (International Commission on Radiological Protection, ICRP) έχει θεσπίσει συντελεστές βαρύτητας σε κάθε είδος ακτινοβολίας (ή αλλιώς Σχετική Βιολογική Αποτελεσματικότητα (Relative Biological Effectiveness, RBE)). Όσο αυξάνει το LET, μιας ακτινοβολίας, δηλαδή παράγει πολλούς ιοντισμούς ανά μονάδα μήκους διαδρομής (πυκνούς ιοντισμούς), τόσο αυξάνει και ο συντελεστής βαρύτητάς της (δηλαδή το RBE). Αυτό σημαίνει ότι προκαλεί και μεγαλύτερη βιολογική βλάβη στους ιστούς ανά μονάδα απορροφούμενης δόσης.

Η ισοδύναμη δόση (H) δίνεται από το γινόμενο της απορροφούμενης δόσης (D) επί τον συντελεστή βαρύτητας της ακτινοβολίας (w_R):

$$H = D \cdot w_R \quad (1.7)$$

Η ισοδύναμη δόση μετράται σε sievert (Sv). Για τις ακτινοβολίες της ακτινοδιαγνωστικής (ακτίνες X και γ) $w_R = 1$, δηλαδή $1 \text{ mSv} = 1 \text{ mGy}$.



Εικόνα 1.6. Η εξάρτηση του RBE με το LET [8].

Από την ICRP θεσπίστηκαν και διαφορετικοί συντελεστές βαρύτητας για διαφορετικούς ιστούς ανάλογα με την ευαισθησία του καθενός στην ακτινοβολία. Η μελλοντική πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου ή γενετικής επίδρασης από την κάθε ακτινοβολία εξαρτάται από το κάθε εσωτερικό όργανο ή ιστό που την δέχεται. Το άθροισμα των γινομένων της ισοδύναμης δόσης (H_T) σε κάθε όργανο ή ιστό που ακτινοβολείται, επί το συντελεστή βαρύτητας που του αντιστοιχεί (w_T), καλείται ενεργός δόση (E), με μονάδα μέτρησης επίσης το 1 Sv.

$$E(Sv) = \sum [w_T \times H_T(Sv)] \quad (1.8)$$

Στον πίνακα 1.1 παρουσιάζονται οι τιμές w_T υπολογισμένες επί ενός αντιπροσωπευτικού δείγματος γενικού πληθυσμού με ίσο αριθμό ανδρών - γυναικών και σχεδόν όλες τις ηλικίες.

Ιστός / Όργανο	Συντελεστής βαρύτητας w_T ICRP 60 (1991)	Συντελεστής βαρύτητας w_T ICRP 103 (2007)
Γεννητικός Αδένας	0,20	0,08
Στόμαχος	0,12	0,12
Παχύ έντερο	0,12	0,12
Πνεύμονες	0,12	0,12
Ερυθρός μυελός των οστών	0,12	0,12
Μαστός	0,05	0,12
Οισοφάγος	0,05	0,04
Κύστη	0,05	0,04
Ήπαρ	0,05	0,04
Θυρεοειδής	0,05	0,04
Επιφάνεια Οστών	0,01	0,01
Δέρμα	0,01	0,01
Εγκέφαλος		0,01
Σιελογόνιοι αδένες		0,01
Λοιπά	0,05	0,12
Σύνολο	1,00	1,00

Πίνακας 1.1. Συντελεστές βαρύτητας w_T οργάνων και ιστών με δεδομένα του 1991 και 2007 [2].

1.2.2.5 Μηχανισμοί αλληλεπίδρασης φωτονίων X και γ με την ύλη

Τα προσπίπτοντα στην ύλη φωτόνια, μπορούν είτε να τη διαπεράσουν, είτε να σκεδαστούν, είτε να απορροφηθούν από αυτή. Υπάρχουν τέσσερις κύριοι μηχανισμοί αλληλεπίδρασης φωτονίων X και γ με την ύλη: α) σκέδαση Rayleigh, β) σκέδαση Compton, γ) φωτοηλεκτρικό φαινόμενο και δ) δίδυμη γένεση

- Σκέδαση Rayleigh

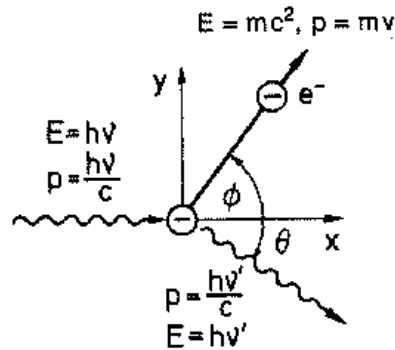
Κατά τον μηχανισμό της σκέδασης Rayleigh, το άτομο διεγείρεται ολόκληρο από το προσπίπτον φωτόνιο και αλληλεπιδρά μαζί του. Τέτοιου τύπου σκέδαση γίνεται σε ακτινοδιάγνωση πολύ χαμηλής ενέργειας, όπως η μαστογραφία (15 με 30 keV). Κατά τη διάρκειά της, ταλαντεύονται συντονισμένα (σε φάση) όλα τα ηλεκτρόνια του σκεδάζοντος ατόμου, κάτω από την επίδραση της ενέργειας του ηλεκτρικού πεδίου του προσπίπτοντος φωτονίου (ηλεκτρομαγνητικό κύμα). Η ενέργεια που προσωρινά απορροφήθηκε από το νέφος των ηλεκτρονίων του ατόμου, επανεκπέμπεται άμεσα, με τη μορφή φωτονίου με ίδια ενέργεια με το προσπίπτον, αλλά με ελαφρώς διαφορετική κατεύθυνση (το άνοιγμα της γωνίας είναι αντίστροφα ανάλογο της προσπίπτουσας ενέργειας).

Κατά τη διάρκεια της σκέδασης Rayleigh δεν γίνεται εκπομπή ηλεκτρονίων ούτε ιοντισμός. Υπάρχει βέβαια η πιθανότητα να υποβαθμιστεί η ποιότητα της εικόνας της ιατρικής απεικόνισης λόγω της σκέδασης Rayleigh, αλλά ευτυχώς είναι μικρή [4].

- Σκέδαση Compton

Η σκέδαση Compton χρησιμοποιείται στις ενέργειες αλληλεπίδρασης φωτονίων και μαλακών ιστών της διαγνωστικής ακτινολογίας, καθώς είναι μια μορφή μη ελαστικής αλληλεπίδρασης φωτονίων και ύλης. Η πιθανότητα να επιτευχθεί η σκέδαση Compton αυξάνεται, με την πρόσπτωση φωτονίων με ενέργεια από 26 keV έως και 30 MeV σε μαλακούς ιστούς. Κατά την διάρκειά της, τα φωτόνια που προσπίπτουν στους μαλακούς ιστούς αλληλεπιδρούν με τα ηλεκτρόνια των εξωτερικότερων στοιβάδων (σθένους) των ατόμων. Το ηλεκτρόνιο στο οποίο προσκρούει το φωτόνιο, εκτρέπεται με γωνία ϕ (ιοντισμός), ενώ το φωτόνιο σκεδάζεται με γωνία θ έχοντας λιγότερη πλέον ενέργεια. Δεδομένης της ισχύος των νόμων διατήρησης της ορμής και της ενέργειας, το προσπίπτον φωτόνιο έχει

ενέργεια που ισούται με το άθροισμα της ενέργειας του σκεδαζόμενου φωτονίου και της κινητικής ενέργειας του ηλεκτρονίου που απομακρύνεται (η ενέργεια σύνδεσης του ηλεκτρονίου θεωρείται συγκριτικά μικρή και δεν υπολογίζεται) [2].



Εικόνα 1.7. Σκέδαση Compton [5].

Η ενέργεια του φωτονίου και του ηλεκτρονίου εξαρτώνται από τη γωνία σκέδασης, όπως φαίνονται στις παρακάτω σχέσεις:

$$E = h\nu_0 \frac{\alpha(1-\cos\phi)}{1+\alpha(1-\cos\phi)} \quad (1.9)$$

$$h\nu' = h\nu_0 \frac{1}{\alpha(1-\cos\phi)} \quad (1.10)$$

$$\cos\theta = (1 + \alpha)\tan^2\phi/2 \quad (1.11)$$

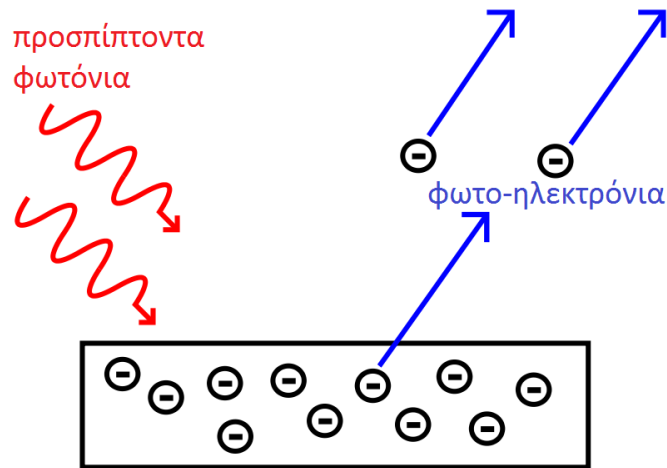
Όπου $h\nu_0$, $h\nu'$ και E είναι οι ενέργειες του προσπίπτοντος φωτονίου του σκεδαζόμενου και του ηλεκτρονίου αντίστοιχα, και $\alpha = \frac{h\nu_0}{m_0c^2}$, όπου $m_0c^2 = 0.511 \text{ MeV}$. Όσο μεγαλύτερη είναι η ενέργεια των φωτονίων, τόσο μικρότερη είναι και η πιθανότητα να παρουσιαστεί το φαινόμενο Compton [5].

Ακολούθως, το ηλεκτρόνιο που εκπέμπεται χάνει την κινητική του ενέργεια και με αυτό τον τρόπο διεγείρει και ιοντίζει τα γειτονικά άτομα της ύλης. Το φωτόνιο που υπέστη σκέδαση συνεχίζει την πορεία του χωρίς να επηρεαστεί, μέχρι να εξέλθει από το υλικό ή να αλληλεπιδράσει και αυτό με τα γειτονικά άτομα της ύλης, μέσω άλλης σκέδασης Compton ή φωτοηλεκτρικής απορρόφησης ή σκέδασης Rayleigh.

- Φωτοηλεκτρικό φαινόμενο

Κατά τη διάρκεια του φωτοηλεκτρικού φαινομένου, όλη η ενέργεια του προσπίπτοντος φωτονίου μεταβιβάζεται σε ηλεκτρόνιο, το οποίο εκπέμπεται από το άτομο του υλικού με κινητική ενέργεια που ισούται με αυτήν του φωτονίου πλην την προϋπάρχουσα ενέργεια σύνδεσης του ηλεκτρονίου με το άτομο.

$$E_{e,kinetic} = h\nu - E_B \quad (1.12)$$



Εικόνα 1.8. Φωτοηλεκτρικό φαινόμενο [2].

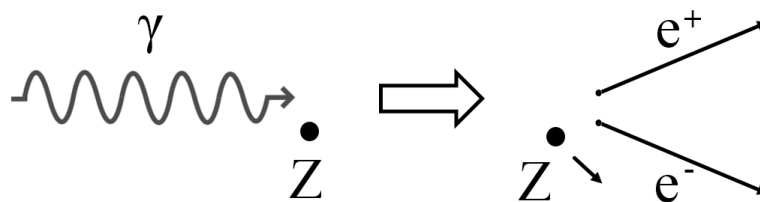
Το ηλεκτρόνιο που εκπέμπεται είναι συνήθως αυτό που έχει ενέργεια σύνδεσης λίγο μικρότερη από αυτήν του προσπίπτοντος φωτονίου. Την κενή θέση του ηλεκτρονίου που εγκατέλειψε το άτομο (το άτομο απομένει ιοντισμένο) την συμπληρώνει ηλεκτρόνιο εξωτερικότερης στοιβάδας και μικρότερης ενέργειας σύνδεσης. Την δεύτερη κενή θέση θα την συμπληρώσει ένα άλλο πιο εξωτερικό ηλεκτρόνιο κ.ο.κ. Καθώς τα ηλεκτρόνια μεταπίπτουν από εξωτερικότερες σε εσωτερικότερες θέσεις εκπέμπεται ενέργεια, αφού τα εξωτερικότερα ηλεκτρόνια έχουν μικρότερη ενέργεια σύνδεσης από τα εσωτερικότερα. Η ενέργεια αυτή έχει είτε μορφή ακτινοβολίας X, είτε τη μορφή κινητικής ενέργειας στα εκπεμπόμενα ηλεκτρόνια Auger. Αυτό εξαρτάται και από τον ατομικό τους αριθμό, καθώς τα άτομα με μικρό ατομικό αριθμό Z, εκπέμπουν ηλεκτρόνια Auger και όχι χαρακτηριστική ακτινοβολία X. Επομένως, όταν μεταβαίνει ένα ηλεκτρόνιο σε εσωτερικότερη κενή θέση, απελευθερώνει ενέργεια (φωτόνιο) η οποία διώχνει με τη σειρά της ένα άλλο ηλεκτρόνιο της περιφέρειας, το οποίο πια καλείται *ηλεκτρόνιο Auger* με αποκτούμενη κινητική ενέργεια που ισούται με τη διαφορά της απελευθερούμενης

ενέργειας από την αρχική μετάβαση μείον την ενέργεια σύνδεσης του εκδιωκόμενου ηλεκτρονίου.

Ενώ ο μεγαλύτερος ατομικός αριθμός του υλικού αυξάνει την πιθανότητα εκπομπής χαρακτηριστικής ακτινοβολίας X , κάτι τέτοιο δεν ισχύει στην αλληλεπίδραση φωτονίων- μαλακών ιστών κατά την διάρκεια της διαγνωστικής ακτινολογίας [2].

- Δίδυμη γέννεση

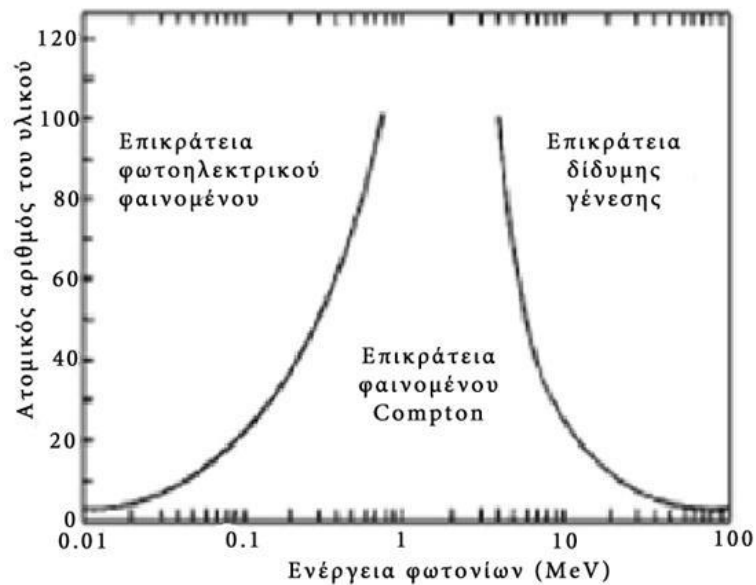
Η δίδυμη γένεση συμβαίνει όταν το φωτόνιο X ή γ έχει ενέργεια μεγαλύτερη από 1,02 MeV. Κατά τη διάρκειά της, γίνεται μετατροπή της ενέργειας του φωτονίου σε ένα ζεύγος σωματιδίων που αποτελείται από ένα ηλεκτρόνιο και ένα ποζιτρόνιο (δίδυμη γένεση), μετά την αλληλεπίδρασή του με το ηλεκτρικό πεδίο του πυρήνα του ατόμου. Η μάζα ηρεμίας του ηλεκτρονίου (επομένως και του ποζιτρονίου) ισοδυναμεί με 0,511 MeV. Η θετική διαφορά της ενέργειας που προκύπτει ανάμεσα στο αρχικό φωτόνιο και την τιμή $0,511 \times 2$ MeV θα μετατραπεί σε κινητική ενέργεια των δύο σωματιδίων που θα παραχθούν, τα οποία με τη σειρά τους θα την καταναλώσουν σε διεγέρσεις και ιοντισμούς γειτονικών τους ατόμων. Όταν χαθεί η ταχύτητα του ποζιτρονίου αυτό θα αλληλεπιδράσει με το ηλεκτρόνιο που θα βρεθεί κοντά του, και η μάζα τους θα μετατραπεί σε ισοδύναμή της ενέργεια με τη μορφή δυο φωτονίων (εξαΰλωσης) 0,511 MeV το καθένα, τα οποία θα ξεκινήσουν από το σημείο της εξαΰλωσης με αντίθετες μεταξύ τους κατευθύνσεις [6].



Εικόνα 1.9. Δίδυμη γέννεση [6].

Συμπερασματικά η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία εξασθενεί, ως ένα βαθμό, με όλους τους τρόπους αλληλεπίδρασης φωτονίων και ύλης (Πίνακας 1.2). Όταν τα φωτόνια έχουν χαμηλή ενέργεια (< 26 keV) συντελείται κυρίως το φωτοηλεκτρικό φαινόμενο, ακόμα και όταν πρόκειται για υλικό όπως οι μαλακοί ιστοί. Αντίθετα, όταν τα φωτόνια έχουν μεγαλύτερη ενέργεια συντελείται η σκέδαση Compton στους μαλακούς ιστούς. Σε πολύ μικρό ποσοστό, περίπου 10%, συντελείται η σκέδαση Rayleigh στις μαστογραφίες και 5% στις ακτινογραφίες θώρακος. Η δέσμη

φωτονίων ενεργειών που χρησιμοποιείται στην Ακτινοδιαγνωστική και την Πυρηνική Ιατρική, δεν εξασθενεί με τον μηχανισμό της δίδυμης γένεσης. Στην Εικόνα 1.10 παρουσιάζεται η σχέση εξάρτησης ανάμεσα στον ατομικό αριθμό Z και την ενέργεια των προσπιπτόντων ηλεκτρονίων, καθώς και η σχέση τους με τους μηχανισμούς αλληλεπίδρασης φωτονίων με την ύλη [6].



Εικόνα 1.10. Η πιθανότητα εμφάνισης απορρόφησης με Φωτοηλεκτρικό Φαινόμενο, Φαινόμενο Compton ή Δίδυμη Γένεση σε σχέση με τον ατομικό αριθμό του υλικού και την ενέργεια των προσπιπτόντων φωτονίων [2].

Ο γραμμικός συντελεστής εξασθένησης είναι το άθροισμα των αντίστοιχων συντελεστών για κάθε ένα πιθανό μηχανισμό αλληλεπίδρασης:

$$\mu = \mu_{\text{Rayleigh}} + \mu_{\text{φφ}} + \mu_{\text{σκέδασης Compton}} + \mu_{\text{δίδυμης γένεσης}}$$

Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	Εξάρτηση του γραμμικού συντελεστή εξασθένησης από:			
	Ενέργεια Φωτονίων	Ατομικό Αριθμό	Ηλεκτρονιακή Πυκνότητα	Φυσική Πυκνότητα
Φωτοηλεκτρικό	$\frac{1}{(h\nu)^3}$	Z^3	---	ρ
Compton	$\frac{1}{h\nu}$	---	ρ_e	ρ
Δίδυμη γένεση	$h\nu (>1,02 \text{ MeV})$	Z	---	ρ

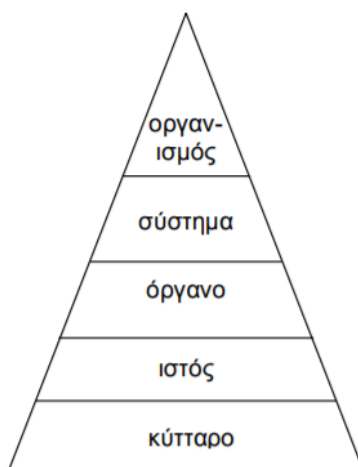
Πίνακας 1.2. Παράγοντες που επηρεάζουν τους κύριους τρόπους αλληλεπίδρασης φωτονίων X και γ με την ύλη [2].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΤΟ ΚΥΤΤΑΡΟ ΚΑΙ Η ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ ΣΤΟ DNA ΤΟΥ

2.1 Εισαγωγή στο κύτταρο

Κάθε ζωντανός οργανισμός, είτε είναι απλός είτε συνθετότερος – όπως ο ανθρώπινος- αποτελείται από ένα ή περισσότερα κύτταρα, τα οποία είναι η βασική δομική και λειτουργική μονάδα της ζωής. Παραδείγματος χάριν, υπάρχουν αυτόνομοι οργανισμοί αποτελούμενοι από ένα μόνο κύτταρο ικανό να επιτελέσει όλες τις απαιτούμενες λειτουργίες για την επιβίωσή του, αλλά και σύνθετοι οργανισμοί, όπως ο άνθρωπος των οποίων το σώμα μπορεί να αποτελείται από πάνω από 75 τρισεκατομμύρια κύτταρα. Η σύνδεση όμοιων κυττάρων μεταξύ τους σχηματίζει τους ιστούς, ενώ ο συνδυασμός διαφορετικών ιστών σχηματίζει όργανα. Με τη συνεργασία διαφορετικών οργάνων επιτυγχάνεται η δημιουργία ενός συστήματος επιφορτισμένου με μια συγκεκριμένη λειτουργία μέσα στον οργανισμό και τέλος, η συνεργασία όλων αυτών των διαφορετικών συστημάτων αποτελεί τον οργανισμό.



Εικόνα 2.1. Το κύτταρο ως η δομική και λειτουργική μονάδα ζωής [9].

Τα κύτταρα δεν είναι όμοια μεταξύ τους. Η διάκρισή τους γίνεται με βάση την ύπαρξη οργανωμένου πυρήνα στο εσωτερικό τους ή όχι. Αυτά που έχουν οργανωμένο πυρήνα λέγονται ευκαρυωτικά ενώ όσα δεν έχουν λέγονται προκαρυωτικά. Ευκαρυωτικά είναι τα κύτταρα όλων των πολυκύτταρων οργανισμών- φυτών, ζώων, ανθρώπων- και μερικών μονοκύτταρων οργανισμών,

όπως τα πρωτόζωα και τα φύκη. Προκαρυωτικά είναι κυρίως τα κύτταρα των βακτηρίων, που είναι μικρά και δεν διαθέτουν οργανίδια.

2.2 Δομή ευκαρυωτικού κυττάρου – Ζωικό κύτταρο

Ενώ τα διάφορων ειδών ευκαρυωτικά κύτταρα έχουν παρόμοια χημική σύσταση και επιτελούν παρόμοιες πολύπλοκες βιοχημικές διεργασίες, διαφέρουν μεταξύ τους στην ποικιλία των μεγεθών, του σχήματός και των εσωτερικών δομών τους. Στον ανθρώπινο οργανισμό, για παράδειγμα, βρίσκονται 100 διαφορετικά είδη κυττάρων. Κάθε κύτταρο ξεχωρίζει λόγω της χαρακτηριστικής του μορφής και της συγκεκριμένης λειτουργίας που επιτελεί. Κάποια κύτταρα είναι σχήματος επιμήκους και μπορούν να συσταλούν (μυϊκά κύτταρα), άλλα έχουν πλατύ σχήμα και καλυπτήριο ρόλο (πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα), άλλα μεταδίδουν και παίρνουν μηνύματα μέσω λεπτών προεκτάσεων που έχουν (νευρικά κύτταρα), άλλα κινούνται γρήγορα διαθέτοντας μαστίγια (σπερματοζώαρια) κ.ο.κ. Τα κάθε είδους διαφορετικά κύτταρα προέρχονται από ένα αρχικό κύτταρο, το κύτταρο του ωαρίου που γονιμοποιήθηκε (διαφοροποίηση των κυττάρων).

Τα κύτταρα περιέχουν πολλές διαφορετικές δομές στο εσωτερικό τους, τα οργανίδια, που επιτελούν το καθένα διαφορετικές λειτουργίες. Τα κυτταρικά οργανίδια δεν λείπουν από κανένα κύτταρο, οποιουδήποτε τύπου και προέλευσης. Τα κύτταρα όμως που διαφέρουν σε ουσιαστικότερο βαθμό σε ότι αφορά τα κυτταρικά τους οργανίδια, είναι τα ζωικά και τα φυτικά [10].

Τα κύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού, ανήκουν στην κατηγορία των ζωικών κυττάρων, και ως τέτοια έχουν περίβλημα από **κυτταρική μεμβράνη**, η οποία οριοθετεί το κύτταρο και διαφοροποιεί το εσωτερικό κύτταρο από το εξωτερικό του περιβάλλον. Στο εσωτερικό του περιέχει διάφορων ειδών οργανίδια, καθώς και τον πυρήνα, ο οποίος περιέχει το γενετικό υλικό (DNA). Το DNA και οι πρωτεΐνες οργανώνονται σε δομές που λέγονται χρωμοσώματα. Αυτά δεν αποτελούν ανεξάρτητους οργανισμούς και δεν είναι ορατά στα μη διαιρούμενα κύτταρα, αντίθετα αποτελούν ένα διάχυτο δίκτυο από ινίδια που λέγεται χρωματίνη. Ένα μέρος κατά μήκος της αλυσίδας του DNA, δηλαδή συγκεκριμένες αλληλουχίες αζωτούχων βάσεων, φέροντας τις πληροφορίες που απαιτούνται για τη σύνθεση των πρωτεϊνών, αποτελεί το γονίδιο. Στο εσωτερικό του πυρήνα υπάρχουν επίσης ένας ή περισσότεροι πυρηνίσκοι, στους οποίους εντοπίζεται το μέρος του DNA που φέρει

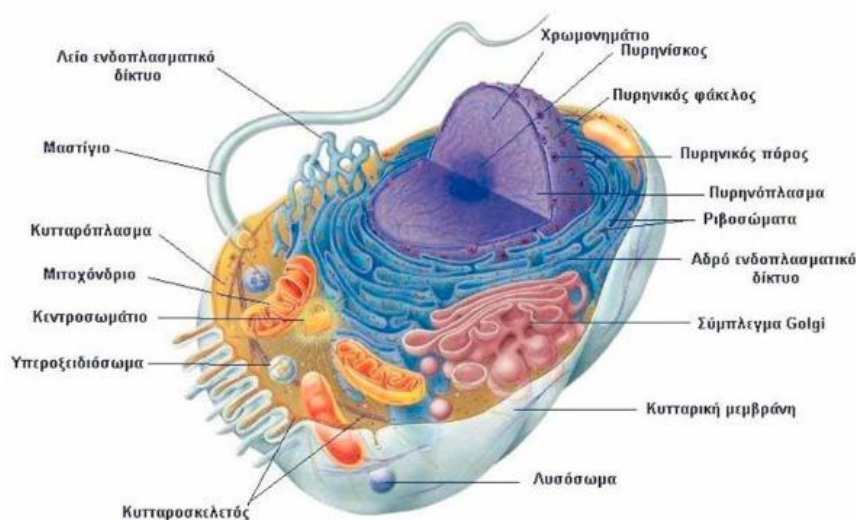
τις πληροφορίες για το ριβοσωμικό RNA (rRNA). Στους πυρηνίσκους επιτελούνται οι διεργασίες παραγωγής και συγκρότησης των ριβοσωμάτων. Γύρω από τον πυρήνα υπάρχει ο πυρηνικός φάκελος, αποτελούμενος από δύο στοιχειώδεις μεμβράνες, μια εσωτερική και μια εξωτερική.

Η μεταβολική δραστηριότητα του κυττάρου συμβαίνει κατά κύριο λόγο στο κυτταρόπλασμα, το οποίο βρίσκεται ανάμεσα στον πυρήνα και την κυτταρική μεμβράνη. Ο χώρος μέσα στο κυτταρόπλασμα καλύπτεται από ένα πολυδαίδαλο σύνολο μεμβρανικών αγωγών που ονομάζεται **ενδοπλασματικό δίκτυο (ΕΔ)**. Στις μεμβράνες του δικτύου αυτού εδράζονται ένζυμα που συμμετέχουν σε διάφορες βιοχημικές αντιδράσεις. Η σύνδεση των μεμβρανών του ΕΔ με την κυτταρική μεμβράνη, τον πυρηνικό φάκελο ή τις μεμβράνες των υπόλοιπων οργανιδίων, το καθιστά ικανό να μεταφέρει ουσίες ανάμεσα στα διάφορα τμήματα του κυτταροπλάσματος ή και τον πυρήνα και το εξωτερικό περιβάλλον, να λειτουργεί δηλαδή με τη μορφή ενός κοινού αγωγού.

Το ΕΔ έχει την μορφή του αδρού αλλά και τη μορφή του λείου ΕΔ. Το αδρό ΕΔ φέρει στην εξωτερική επιφάνεια των μεμβρανών του ριβοσώματα, τα οποία είναι μικροί, μη-μεμβρανικοί σχηματισμοί που αποτελούνται από rRNA και πρωτεΐνες και παράγουν πρωτεΐνες. Αυτές οι πρωτεΐνες εισάγονται μέσα στους αγωγούς, όπου μπορεί να τροποποιηθούν, όπως για παράδειγμα με την προσθήκη σακχάρων. Πολλά ριβοσώματα βρίσκονται, εκτός από την επιφάνεια των μεμβρανών και ελεύθερα στο κυτταρόπλασμα. Αντίθετα, το λείο ΕΔ δεν φέρει ριβοσώματα και έχει περισσότερο σωληνοειδή μορφή, αν και είναι συνέχεια το αδρού ΕΔ. Η λειτουργία του είναι να συνθέτει λιπίδια και εξουδετερώνει τοξικές ουσίες. Μέσα στο κυτταρόπλασμα υπάρχουν και ενός ακόμα τύπου μεμβρανικά οργανίδια, τα οποία συνθέτουν το σύμπλεγμα Golgi. Κάθε σύμπλεγμα Golgi αποτελείται από ομάδες παράλληλων πεπλατυσμένων ασκών από στοιχειώδη μεμβράνη. Εκεί γίνεται η συγκέντρωση και η επεξεργασία των πρωτεϊνών που παράγονται στο ΕΔ, οι οποίες με την συγκέντρωσή τους μέσα σε κυστίδια που αποκόβονται από το ΕΔ, συγχωνεύονται με τις μεμβράνες του συμπλέγματος Golgi. Τελικά, γίνεται η μεταφορά τους αλλού μέσα στο κύτταρο ή η έκκρισή τους εκτός κυττάρου μέσω της εξωκυττάρωσης, αφού έχουν υποστεί της τελικής χημικής επεξεργασίας και έχουν ενσωματωθεί σε κυστίδια.

Για την διατήρηση της δομής και της λειτουργικότητας του κυττάρου απαιτείται η συνεχής παραγωγή ενέργειας. Εξειδικευμένα οργανίδια που μπορούν να μετατρέπουν την εξωτερική ενέργεια σε άλλη μορφή που μπορεί να χρησιμοποιηθεί από το κύτταρο, είναι τα μιτοχόνδρια. Αυτά τα οργανίδια έχουν περίβλημα δύο στοιχειωδών μεμβρανών, την εξωτερική και την εσωτερική που έχει πτυχές. Στα μιτοχόνδρια παράγεται χημική ενέργεια μέσω της οξείδωσης της γλυκόζης και των λιπαρών οξέων, διαδικασία που ονομάζεται οξειδωτική φωσφορυλίωση.

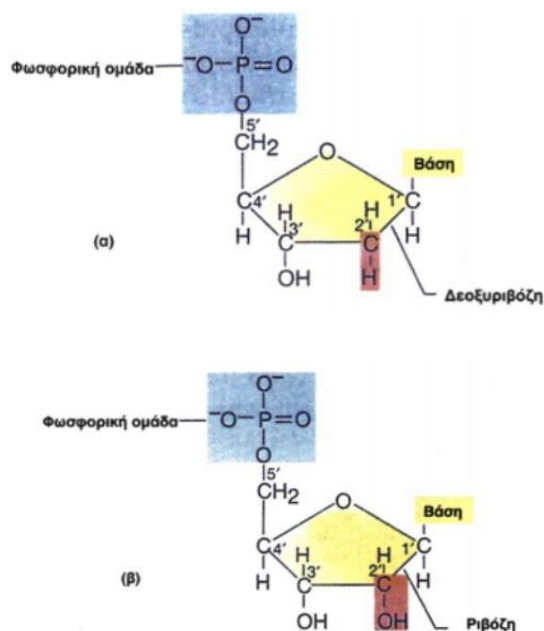
Επίσης οργανίδια του κυττάρου με περίβλημα στοιχειώδους απλής μεμβράνης αποτελούν τα: **λυσosώματα** που περιέχουν υδρολυτικά ένζυμα που συντελούν στην πέψη μεγαλομοριακών ουσιών ενδοκυτταρικής ή εξοκυτταρικής προέλευσης, τα **υπεροξεισώματα**, όπου λαμβάνουν χώρα διεργασίες μεταβολισμού βοηθούμενες από εξειδικευμένα ένζυμα, και τα **κενοτόπια**, που είναι κυστίδια που επιτελούν πολλές μεταβολικές ή αποθηκευτικές λειτουργίες. Σχηματισμοί χωρίς μεμβράνη στο εσωτερικό του κυττάρου είναι οι **μικροσωληνίσκοι** και τα **μικροϊνίδια**, που βρίσκονται σε ένα πολύμορφο πλέγμα που διαπερνά το κυτταρόπλασμα, τον κυτταρικό σκελετό. Στον κυτταρικό σκελετό οφείλεται η διατήρηση του σχήματος των κυττάρων, η διατήρηση των οργανιδίων στην θέση τους αλλά και η διευκόλυνση της κίνησής τους μέσα στο κύτταρο. Επίσης ο κυτταρικός σκελετός βοηθά και το ίδιο το κύτταρο να κινηθεί όταν χρειάζεται. Στα ζωικά κύτταρα, από μικροσωληνίσκους σχηματίζεται το κεντροσωμάτιο που συμβάλλει στην κυτταρική διαίρεση [10].



Εικόνα 2.2. Η δομή του ζωικού κυττάρου [11].

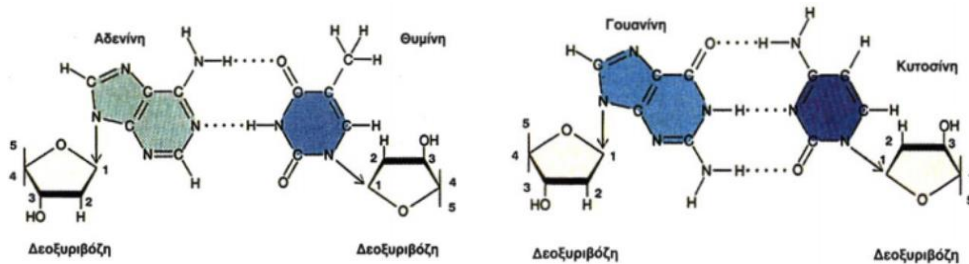
2.2.1 Το γενετικό υλικό (DNA) του κυττάρου

Το σύνολο των μορίων DNA ενός κυττάρου αποτελεί το γενετικό υλικό του. Το DNA είναι ένα μακρομόριο που αποτελείται από νουκλεοτίδια, καθένα από τα οποία περιέχει ένα σάκχαρο και πέντε άτομα άνθρακα (πεντόζη), την δεσοξυριβόζη, ενωμένη με μία φωσφορική ομάδα και μία αζωτούχο βάση (εικόνα 2.3). Το DNA των ευκαρυωτικών κυττάρων βρίσκεται κυρίως μέσα στον πυρήνα του κυττάρου, αλλά και σε άλλα οργανιδιά όπως τα μιτοχόνδρια και τα πλαστίδια και τους επιτρέπει την αυτόνομη αναπαραγωγή (ημιαυτόνομα οργανιδία). Το DNA είναι ο φορέας των γενετικών πληροφοριών του κυττάρου, καθώς μεταβιβάζει τα χαρακτηριστικά, αναλλοίωτα από γενιά σε γενιά, αλλά επιπλέον ρυθμίζει και την φυσιογνωμία της εξειδίκευσης κάθε κυττάρου, ώστε να επιτελεί αυτό τις ιδιαίτερες λειτουργίες του. Τέλος, το DNA με την δυνατότητά του να μεταλλάσσεται δημιουργεί γενετική ποικιλότητα [12].



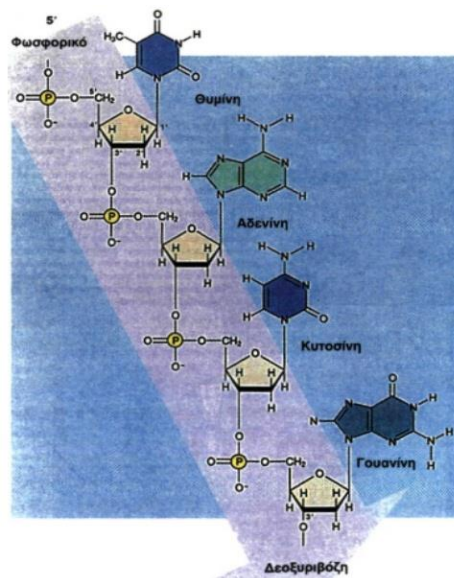
Εικόνα 2.3. Νουκλεοτίδιο του DNA (α) και του RNA (β) [13].

Στα νουκλεοτίδια του DNA η αζωτούχος βάση μπορεί να είναι μία από τις: αδενίνη (A), γουανίνη (G), κυτοσίνη (C) και θυμίνη (T) (Εικόνα 2.4). Σε κάθε νουκλεοτίδιο η αζωτούχος βάση συνδέεται με τον 1' άνθρακα της δεοξυριβόζης και η φωσφορική ομάδα με τον 5' άνθρακα.



Εικόνα 2.4. Οι τέσσερις αζωτούχες βάσεις του DNA. Η αδενίνη συνδέεται με τη θυμίνη με δύο δεσμούς υδρογόνου και η γουανίνη συνδέεται με την κυτοσίνη με τρεις δεσμούς υδρογόνου [13].

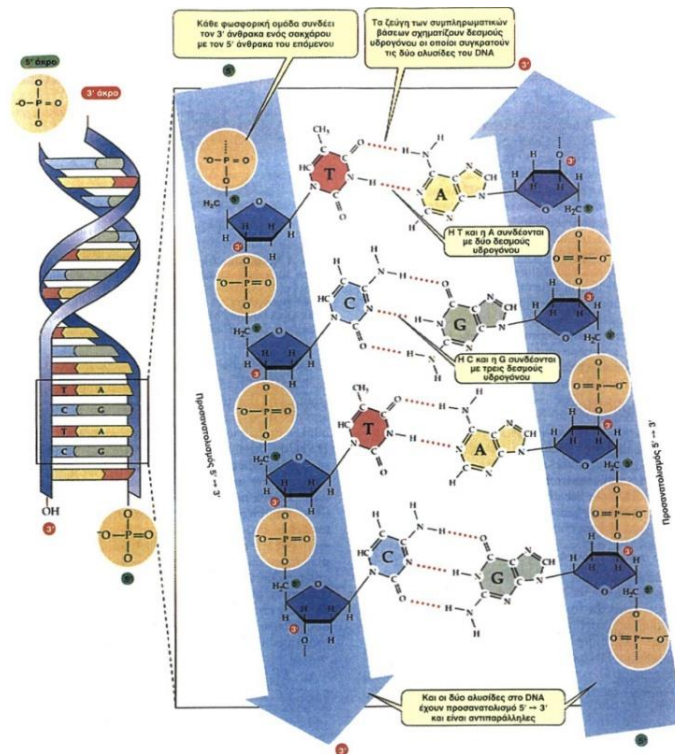
Το σύνολο των μορίων DNA ενός κυττάρου αποτελεί το γενετικό υλικό του. Το DNA είναι ένα μακρομόριο που αποτελείται από νουκλεοτίδια, καθένα από τα οποία περιέχει ένα σάκχαρο και πέντε άτομα άνθρακα (πεντόζη), την δεσοξυριβόζη, ενωμένη με μία φωσφορική ομάδα και μία αζωτούχο βάση (εικόνα 2.3). Το DNA των ευκαρυωτικών κυττάρων βρίσκεται κυρίως μέσα στον πυρήνα του κυττάρου, αλλά και σε άλλα οργανίδια όπως τα μιτοχόνδρια και τα πλαστίδια και τους επιτρέπει την αυτόνομη αναπαραγωγή (ημιαυτόνομα οργανίδια). Το DNA είναι ο φορέας των γενετικών πληροφοριών του κυττάρου, καθώς μεταβιβάζει τα χαρακτηριστικά, αναλλοίωτα από γενιά σε γενιά, αλλά επιπλέον ρυθμίζει και την φυσιολογία της εξειδίκευσης κάθε κυττάρου, ώστε να επιτελεί αυτό τις ιδιαίτερες λειτουργίες του. Τέλος, το DNA με την δυνατότητά του να μεταλλάσσεται δημιουργεί γενετική ποικιλότητα (Εικόνα 2.5) [13].



Εικόνα 2.5. Το βέλος δείχνει τον φωσφοδιεστερικό σκελετό με προσανατολισμό 5'→ 3'. [13]

Το 1935 δύο ομάδες επιστημόνων, οι Wilkins και Franklin, καθώς και οι Watson και Crick πραγματοποίησαν ερευνητική εργασία από την οποία προέκυψε η διατύπωση του μοντέλου της διπλής έλικας του DNA, αναφορικά με τη δομή του DNA στο χώρο (εικόνα 2.6). Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό:

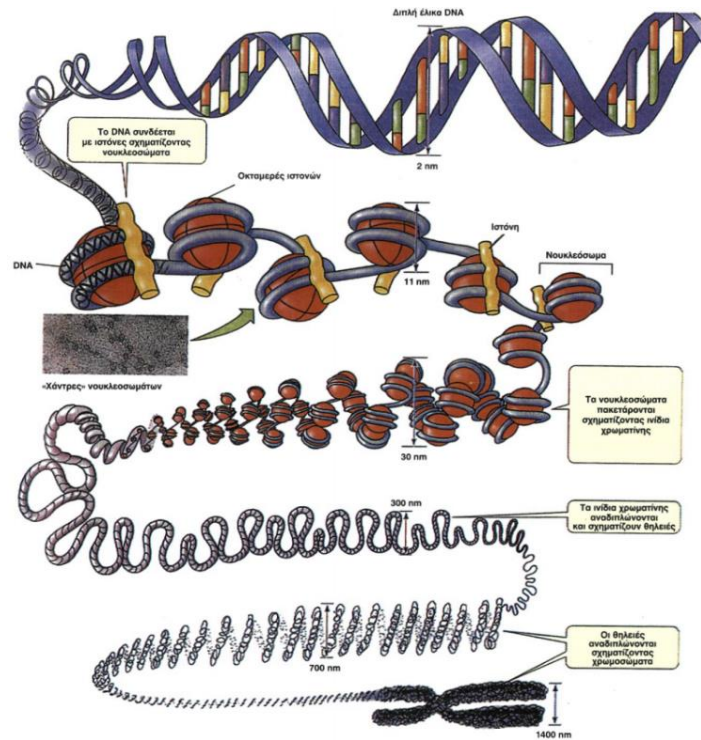
- Το DNA αποτελείται από δύο πολυνουκλεοτιδικές αλυσίδες, σχηματίζοντας μια δεξιόστροφη αλυσίδα στο χώρο.
- Ένας σταθερός σκελετός στηρίζει την διπλή έλικα, ο οποίος περιέχει μόρια φωσφορικής ομάδας-δεοξυριβόζης που επαναλαμβάνονται ενωμένα με φωσφοδιεστερικό δεσμό. Χαρακτηριστικό του σκελετού αυτού είναι ότι είναι υδρόφιλος και βρίσκεται στο εξωτερικό μέρος του μορίου. Στο εσωτερικό του ο σταθερός αυτός σκελετός περιέχει υδρόφοβες αζωτούχες βάσεις.
- Υπάρχει σύνδεση, μέσω δεσμών υδρογόνου, των απέναντι αζωτούχων βάσεων της μιας αλυσίδας με της άλλης, υπακούοντας στον κανόνα της συμπληρωματικότητας. Και αυτό γιατί η σύνδεση είναι εφικτή μόνο μεταξύ των ζευγών αδενίνης–θυμίνης και κυτοσίνης-γουανίνης. Η ανάπτυξη δεσμών υδρογόνου ανάμεσα στις βάσεις σταθεροποιεί τη δευτερογενή δομή του μορίου.
- Η αδενίνη με τη θυμίνη συνδέονται με δύο δεσμούς υδρογόνου, ενώ η γουανίνη με την κυτοσίνη με τρεις δεσμούς υδρογόνου.
- Η χαρακτηριστική ιδιότητα των δυο αλυσίδων του μορίου του DNA είναι η συμπληρωματικότητα, που σημαίνει ότι οι αλληλουχίες τους αλληλεξαρτώνται. Χάρη στην συμπληρωματικότητα το DNA μπορεί να αυτοδιπλασιάζεται και έτσι καθίσταται το πλέον κατάλληλο μόριο για να διατηρεί και να μεταβιβάζει τις γενετικές πληροφορίες. Έτσι η κάθε αλυσίδα DNA γίνεται το καλούπι για να συντεθεί μια πανομοιότυπη συμπληρωματική αλυσίδα. Με αυτό τον τρόπο μπορούν να σχηματιστούν δύο δίκλιωνα μόρια DNA πανομοιότυπα με το μητρικό μόριο.
- Οι δύο αλυσίδες είναι αντιπαράλληλες, δηλαδή το 3' άκρο της μίας είναι απέναντι από το 5' άκρο της άλλης [13].



Εικόνα 2.6. Δίκλωνη έλικά του DNA [13].

2.2.2 Χρωμοσώματα

Οι πυρήνες των κυττάρων, περιέχουν και τα χρωμοσώματα, που είναι οργανωμένες δομές DNA, τυλιγμένες σπειροειδώς σε διάφορες τάξεις, και πρωτεϊνών οι οποίες συμβάλλουν στην συσκευασία του DNA και στον έλεγχο των λειτουργιών του. Τα χρωμοσώματα των ευκαρυωτικών κυττάρων έχουν μεγάλο μέγεθος και γραμμική μορφή. Αποτελούνται από ένα κεντρομερίδιο, με ένα ή δύο προεξέχοντα πλοκάμια, παρόλο που στις περισσότερες περιπτώσεις, τα πλοκάμια δεν φαίνονται υπό αυτήν τη μορφή. Το DNA βρίσκεται με τη μορφή μιας ημι-διαταγμένης δομής, καθώς τυλίγεται γύρω από ιστόνες (δομικές πρωτεΐνες), και διαμορφώνει έτσι ένα υλικό σύνθετο που ονομάζεται νουκλεόσωμα [14]. Τα νουκλεοσώματα τυλίγονται και σχηματίζουν ινίδια χρωματίνης, τα οποία φτιάχνουν θηλιές με την αναδίπλωσή τους. Τα χρωμοσώματα σχηματίζονται επίσης με την αναδίπλωση αυτών των θηλιών. Τα ανθρώπινα κύτταρα περιέχουν 23 ζεύγη χρωμοσωμάτων, δηλαδή 46 χρωμοσώματα το καθένα, από τα οποία τα 23 έχουν κληρονομηθεί από τη μητέρα και τα υπόλοιπα 23 από τον πατέρα. Από το σύνολο των 23 χρωμοσωμάτων, τα 22 είναι αυτοσωματικά και το 1 φυλετικό (καθορίζει το φύλο). Έτσι οι άνδρες έχουν 46 XY ενώ οι γυναίκες 46 XX χρωμοσώματα.



Εικόνα 2.7. Επίπεδα πακεταρίσματος του DNA στο μεταφασικό χρωμόσωμα [13].

2.2.3 Κυτταρικός κύκλος

Η ζωή του κυττάρου, δηλαδή ο κυτταρικός κύκλος, αποτελείται από δύο φάσεις, την μεσόφαση και την φάση μίτωσης.

Α) Κατά την φάση της μεσόφασης γίνεται ο αυτό-διπλασιασμός του DNA και των υπόλοιπων οργανιδίων του κυττάρου. Αυτό γίνεται σε τρεις διαδοχικές φάσεις, τη Gap1 (G1), τη σύνθεση (Synthesis) ή S και τη Gap2 (G2).

- Κατά την πρώτη φάση, Gap1 (G1), το κύτταρο είναι σε φάση ανάπτυξης, μαζεύοντας υλικά για αυτό το σκοπό. Έχει 46 χρωματοσώματα γραμμικής μορφής και φτάνοντας στο τέλος της διαδικασίας αυτής έχοντας επαρκές μέγεθος, κρίνεται εάν θα συνεχιστεί η διαδικασία στην επόμενη φάση S, ή όχι, μέσω του πρώτου σημείου ελέγχου.
- Στην επόμενη φάση, τη σύνθεση (Synthesis) ή S, γίνεται η σύνθεση και ο διπλασιασμός του DNA. Τώρα τα χρωματοσώματα είναι συνολικά 92, με τη μορφή 46 ζευγών πανομοιότυπων, αδερφών χρωματοσωμάτων, που είναι μπλεγμένα μεταξύ τους. Ακόμα κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης, γίνεται ο διπλασιασμός του κεντροσωματίου, οργανιδίου που βοηθά στη δημιουργία

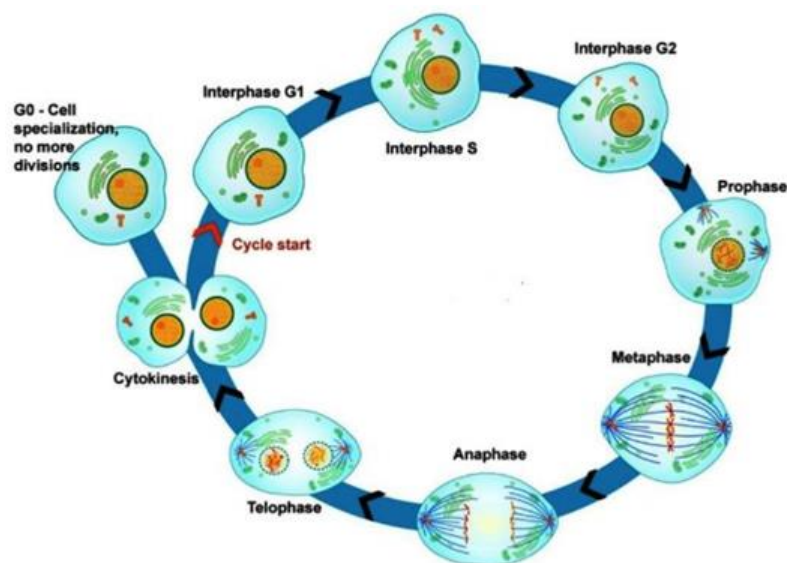
και την οργάνωση του κυτταροσκελετού. Έτσι λοιπόν κατασκευάζεται ένα θυγατρικό DNA.

- Στην τελευταία φάση, την G₂, το κύτταρο περνά στη φάση της δεύτερης ανάπτυξής του, για να φτάσει στο τέλος της σε ένα δεύτερο σημείο ελέγχου, όπου θα κριθεί εάν το κύτταρο θα προχωρήσει στην μίτωση. Εκεί γίνεται έλεγχος του DNA για να διαπιστωθεί τυχόν ύπαρξη βλάβης στην ακριβή αναπαραγωγή του, αλλά και στο περιβάλλον του. Το τελευταίο πρέπει να είναι κατάλληλο, δηλαδή να περιέχει τα απαραίτητα θρεπτικά στοιχεία, αλλά και να έχει αρκετό χώρο, ώστε να δημιουργηθούν δύο θυγατρικά κύτταρα. Τα χρωματοσώματα παραμένουν 92, και ίδιας μορφής με την προηγούμενη φάση, S [15].

B) Κατά την φάση της μίτωσης, γίνεται η διαίρεση του κυττάρου σε δύο πανομοιότυπα θυγατρικά κύτταρα. Με την μίτωση αναπτύσσονται, αλλά και ανανεώνονται- επιδιορθώνονται οι ιστοί και η φάση αυτή, με συνήθη διάρκεια 8-24 ωρών, καταλαμβάνει ένα σύντομο μόνο μέρος στη ζωή του κυττάρου. Για να περιγραφεί η διαδικασία της διαιρείται σε 5 φάσεις, την πρόφαση, τη προμετάφαση, τη μετάφαση, την ανάφαση και την τελόφαση.

- Η πρόφαση: κατά την διάρκειά της, έχουμε πύκνωση των 92 χρωμοσωμάτων (αποκτούν το γνωστό σχήμα κεφαλαίου X) και μετακίνηση των δύο θυγατρικών κεντροσωματίων με τους πρωτεϊνικούς μικροσωληνίσκους (spindle fibers) το καθένα σε μία αντίθετη άκρη του κυττάρου.
- Η προμετάφαση: σε αυτήν συντελείται το κομμάτισμα της μεμβράνης του πυρήνα καθώς και η ένωση των πρωτεϊνικών μικροσωληνίσκων με τα κεντρομερή των 46 διπλών ακριβώς ίδιων χρωματοσωμάτων (92 χρωματίδες).
- Η μετάφαση: γίνεται η σε σειρά στοίχιση των 46 ζευγών πανομοιότυπων χρωμοσωμάτων στον ισημερινό του κυττάρου. Εδώ, κατά το Metaphase check point ή Spindle check point, γίνεται έλεγχος του DNA, πριν γίνει ο τελικός διαχωρισμός του κυττάρου.

- Η ανάφαση: εδώ γίνεται ο διαχωρισμός των 46 ζευγών ίδιων χρωματοσωμάτων και η ταυτόχρονη έλξη τους από τα 2 διαμετρικά αντίθετα κεντροσώματα, από τις spindle fibers.
- Η τελόφαση: Τα χρωματοσώματα παίρνουν τη θέση τους στους 2 πόλους του κυττάρου, με την ταυτόχρονη διάλυση των spindle fibers και την τελική δημιουργία νέας πυρηνικής μεμβράνης που περιβάλλει την κάθε νέα ομάδα χρωματοσωμάτων. Τέλος, γίνεται η σύσφιξη και ο τελικός διαχωρισμός του μητρικού κυττάρου (Cytokinesis) στα δύο νέα θυγατρικά από έναν δακτύλιο ινώνα ακτίνης [15].



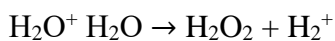
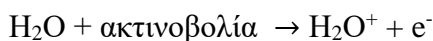
Εικόνα 2.8. Κυτταρικός κύκλος [15].

2.2.4 Βλάβη στο DNA

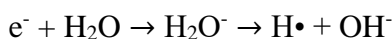
Πολλά είναι τα αίτια που μπορεί να προκαλέσουν βλάβες στο DNA των κυττάρων. Οι αιτίες αυτές είναι ποικίλης προελεύσεως και με βάση αυτήν οι βλάβες στο DNA διακρίνονται σε ενδογενείς και εξωγενείς. Οι ενδογενείς βλάβες προέρχονται από βλάβες στις εσωτερικές κυτταρικές διαδικασίες όπως η αντιγραφή του DNA, καθώς και στις κυτταρικές λειτουργίες, δηλαδή στο μεταβολισμό του κυττάρου. Αντίθετα για τις εξωγενείς βλάβες ευθύνονται εξωτερικοί παράγοντες, όπως η επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας, της ιοντίζουσας ακτινοβολίας, η θερμική διάσπαση ουσιών, τοξίνες, κάπνισμα, χημικά μεταλλαξογόνα κτλ.

Οι βλάβες στο DNA, μπορούν να διαγνωστούν και να διορθωθούν, γιατί σε αντίθεση με τις μεταλλάξεις, δεν αλλάζουν οι βάσεις στις δύο αλυσίδες του DNA και έτσι μπορούμε να συγκρίνουμε τη μια αλυσίδα DNA με τη συμπληρωματική της.

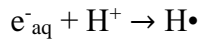
Ένας από τους εξωγενείς παράγοντες βλαβών είναι και οι ιοντίζουσες ακτινοβολίες, οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν βιολογικές βλάβες άμεσα αλλά και έμμεσα στο DNA. Ειδικότερα, όταν ένα βιολογικό υλικό, όπως ο πυρήνας ενός κυττάρου, ιοντίζεται από την ακτινοβολία, σπάει ένας χημικός δεσμός, άρα καταστρέφεται ένα μόριο και χάνεται ένα άτομο υδρογόνου ή μεθυλίου (-CH₃), με αποτέλεσμα να παράγονται δύο δραστικές χημικές ελεύθερες ρίζες. Η θραύση του μοριακού δεσμού προκαλεί άμεση βλάβη, γιατί καταστρέφεται ένα μόριο χρήσιμο στην ζωή και την αναπαραγωγή του κυττάρου. Με τη δημιουργία ελεύθερων ριζών ως αποτέλεσμα της διάσπασης του μορίου, προκαλούνται πρόσθετες έμμεσες βλάβες στο κύτταρο, γιατί οι ελεύθερες ρίζες, ενώ έχουν μικρή βιωσιμότητα, λόγω της δραστικότητάς τους ενώνονται με άλλα χρήσιμα μόρια, με οξείδωση, τα καταστρέφουν και δημιουργούν άχρηστες ή βλαβερές για το κύτταρο χημικές ενώσεις. Η ιοντίζουσα ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσει και άλλες έμμεσες βλάβες στο κύτταρο, μέσω της ραδιόλυσης του υπάρχοντος στο κύτταρο νερού. Η ιοντίζουσα ακτινοβολία διασπά το μόριο του νερού, παράγοντας τοξικές για το κύτταρο ενώσεις, όπως το υπεροξείδιο του υδρογόνου H₂O₂, και ελεύθερες δραστικές ρίζες, όπως οι ρίζες υδροξυλίου OH•, οι οποίες στην πορεία προσβάλλουν άλλα μόρια. Τα ιόντα H₂O⁺ και τα διεγερμένα μόρια νερού είναι ασταθή και αποσυντίθενται εντός 10⁻¹³ s για να σχηματίσουν ρίζες υδροξυλίου και υδρογόνου (OH• και H•) (Εικόνα 2.9).



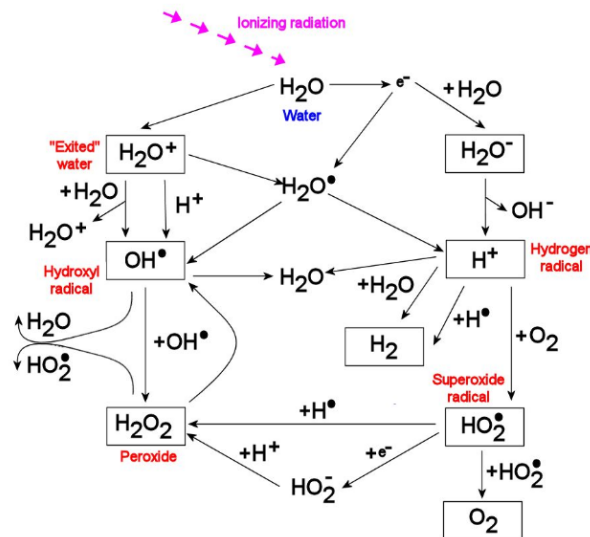
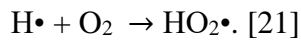
Μπορεί να γίνει επιπλέον αλληλεπίδραση των δευτερογενών ηλεκτρονίων που παράχθηκαν με νερό, παράγοντας ανιόντα υδροξυλίου και ρίζες υδρογόνου:



Ακόμα, είναι δυνατή η επιβράδυνση των δευτερογενών ηλεκτρονίων από συγκρούσεις μέσα στο υλικό, η οποία θα τους δώσει θερμική ενέργεια ύστερα από περίπου 10-11 s. Ακολούθως, τα μόρια του νερού αλληλεπιδρούν διηλεκτρικά με τα θερμαινόμενα ηλεκτρόνια, σχηματίζοντας ελεύθερα ηλεκτρόνια σε μια κοιλότητα διαλύτη που περιβάλλονται από ένα περίβλημα προσανατολισμένων διπόλων νερού e^-_{aq} . Τα e^-_{aq} αντιδρούν με πρωτόνια (H^+) και παράγονται ρίζες υδρογόνου ($H\bullet$):



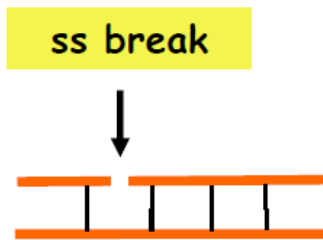
Σε οξυγονωμένο διάλυμα, μπορεί να υπάρξει αντίδραση της ρίζας του υδρογόνου με το οξυγόνο, η οποία θα παράγει ρίζα υπεροξυδίου ($HO_2\bullet$):



Εικόνα 2.9. Ραδιόλυση του ενδοκυτταρικού νερού από ιοντίζουσα ακτινοβολία [16].

Συγκεκριμένα, οι σημαντικότερες κατηγορίες βλαβών που υφίσταται το μόριο του DNA είναι οι ακόλουθες:

- Σφάλματα που συμβαίνουν κατά την φάση αντιγραφής του DNA στην DNA πολυμεράση. Αυτά μπορεί να συμβούν αν προστεθούν ή απαλειφθούν 1-4 βάσεις ή γίνει εισδοχή μιας βάσης που δεν είναι συμπληρωματική. Έτσι αλλάζει η αλληλουχία νουκλεοτιδίων του DNA (μετάλλαξη).
- Θραύση της μίας αλυσίδας του DNA (Single Strand Break, SSB), προκαλεί μεταλλάξεις.



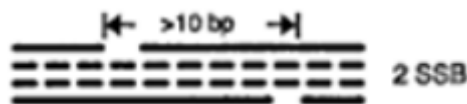
Εικόνα 2.10. Μονή θραύση της αλυσίδας του DNA [22].

- Θραύση σε δύο σημεία της μίας αλυσίδας το DNA που ονομάζεται SSB⁺.



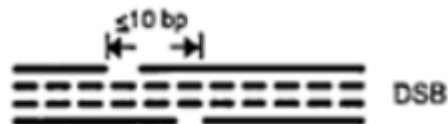
Εικόνα 2.11. Θραύση σε δύο σημεία της μίας αλυσίδας το DNA [17].

- Από μία θραύση σε κάθε αλυσίδα αλλά σε απόσταση μεγαλύτερη από 10 ζεύγη βάσεων (base pairs, bp), δηλαδή 2 SSB.



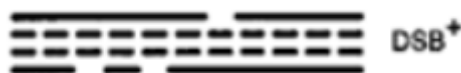
Εικόνα 2.12. Δύο SSB σε αντίθετες αλυσίδες σε απόσταση μεγαλύτερη των 10 bp [17].

- Θραύση στις δύο αλυσίδες (Double Strand Break, DSB) σε απόσταση μέχρι 10 bp, οδηγεί σε καταστροφικές χρωμοσωμικές αλλοιώσεις (αστάθεια του γονιδιώματος).



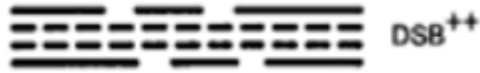
Εικόνα 2.13. Διπλή θραύση της αλυσίδας του DNA [17].

- Μία DSB μαζί με μία SSB ονομάζεται DSB⁺.



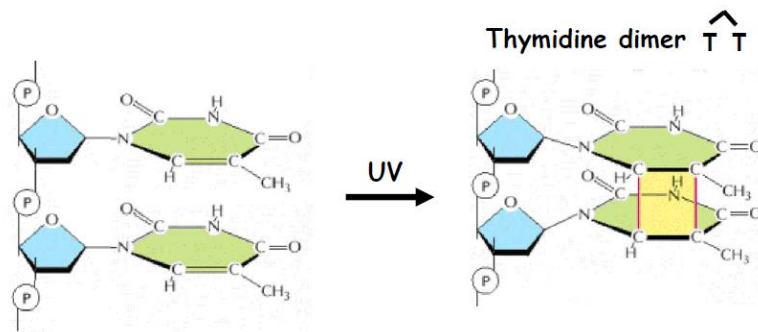
Εικόνα 2.14. Μία DSB μαζί με μία SSB [17].

- Δύο ή περισσότερες DSB σε απόσταση μέχρι 54 bp ονομάζεται DSB⁺⁺.



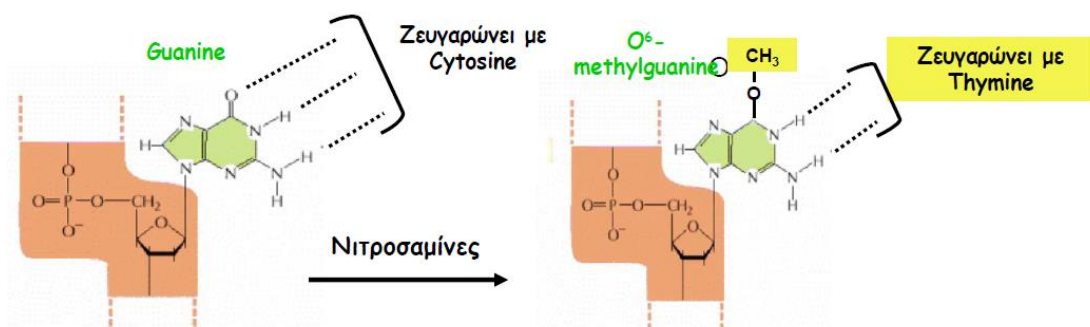
Εικόνα 2.15. Δύο ή περισσότερες DSB σε απόσταση μέχρι 54 bp [17].

- Διμερή πυριμιδινών και προσθήκη ογκωδών χημικών μορίων. Η υπεριώδης ακτινοβολία (UV) προκαλεί κυρίως συνένωση γειτονικών βάσεων T ή C και σχηματισμό διμερών πυριμιδινών T – T ή C – C. Εάν αυτή η βλάβη δεν επιδιορθωθεί, τότε το διμερές θα εμποδίσει την αντιγραφή, γεγονός τοξικό για το κύτταρο.

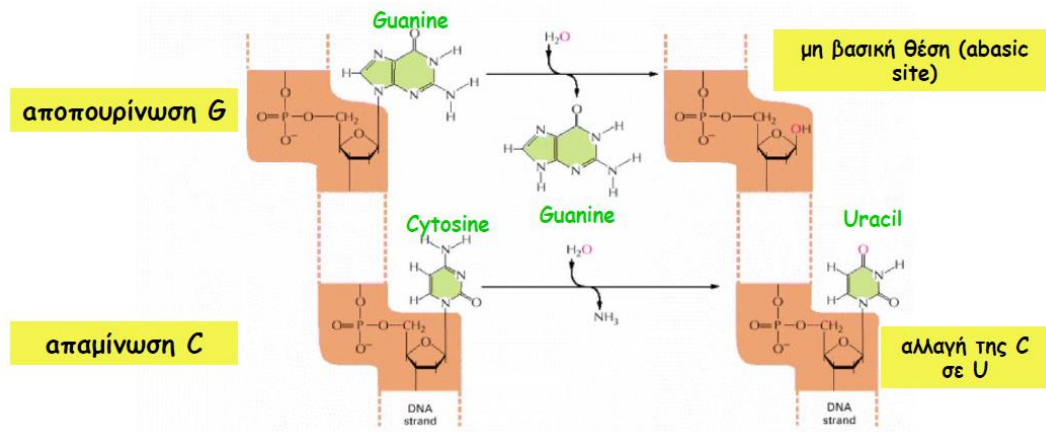


Εικόνα 2.16. Δημιουργία διμερών θυμίνης υπό την επίδραση UV ακτινοβολίας [20].

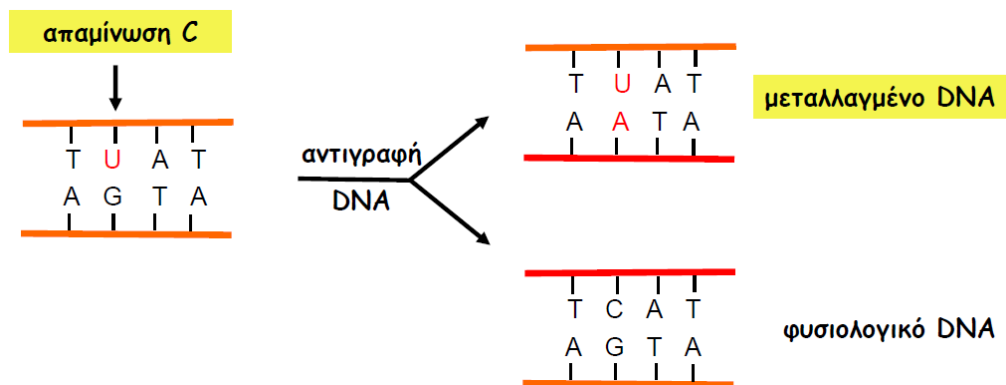
- Αλλοιώσεις στις οργανικές βάσεις: οξειδώσεις, μεθυλιώσεις και υδρολύσεις (αποπουρινώσεις, απαμινώσεις). Αυτού του είδους οι βλάβες του DNA είναι οι συνηθέστερες, αφού για παράδειγμα μπορούν να συμβούν αυθόρμητες απαμινώσεις σε 10.000 βάσεις ή κύτταρα σε μια ημέρα. Τέτοια αλλοίωση βάσεων νουκλεοτιδίων καθώς και SSB μπορεί να δημιουργηθεί από διάφορα προϊόντα του μεταβολισμού και από πολλές διαβρωτικές και τοξικές ουσίες του περιβάλλοντος [22].



Εικόνα 2.17. Μετάλλαξη γουανίνης σε μεθυλογουανίνη-ζευγαρώνει με θυμίνη [20].



Εικόνα 2.18. Αποπουρίνωση της γουανίνης και απαμίνωση της κυτοσίνης προς ουρακίλη [20].



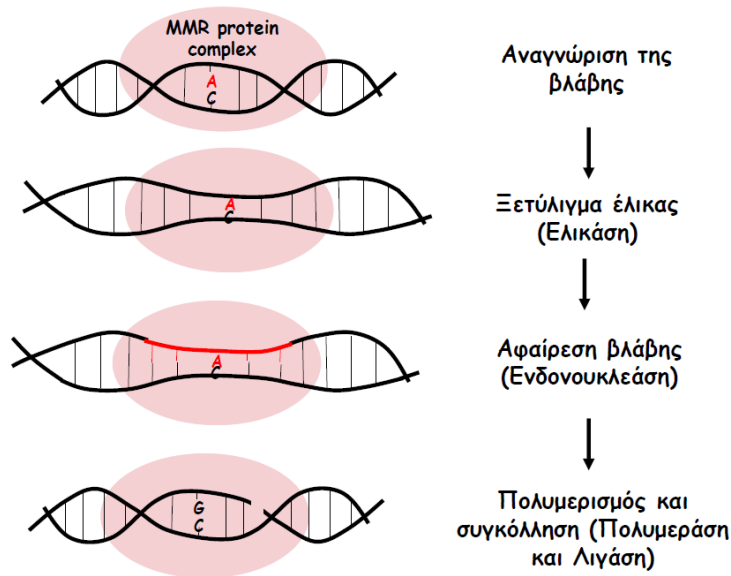
Εικόνα 2.19. Απαμίνωση της κυτοσίνης προς ουρακίλης- Μεταλλαγμένο αντίγραφο DNA [22]

2.2.5 Μηχανισμοί επιδιόρθωσης βλαβών του DNA

Το κύτταρο έχει μηχανισμούς για την επιδιόρθωση των βλαβών του DNA, οι οποίοι κάνουν αρχικά αναγνώριση των βλαβών με την βοήθεια των πρωτεϊνών, και ακολούθως τις διορθώνουν βάσει των πληροφοριών της συμπληρωματικής αλυσίδας του DNA που λειτουργεί ως «καλούπι». Ακόμα οι μηχανισμοί αυτοί δουλεύουν για την προστασία του γονιδιώματος, ώστε να μην μεταλλαχθεί ή γίνει ασταθές.

- Επιδιόρθωση αταίριαστων βάσεων (Mismatch Repair, MMR)

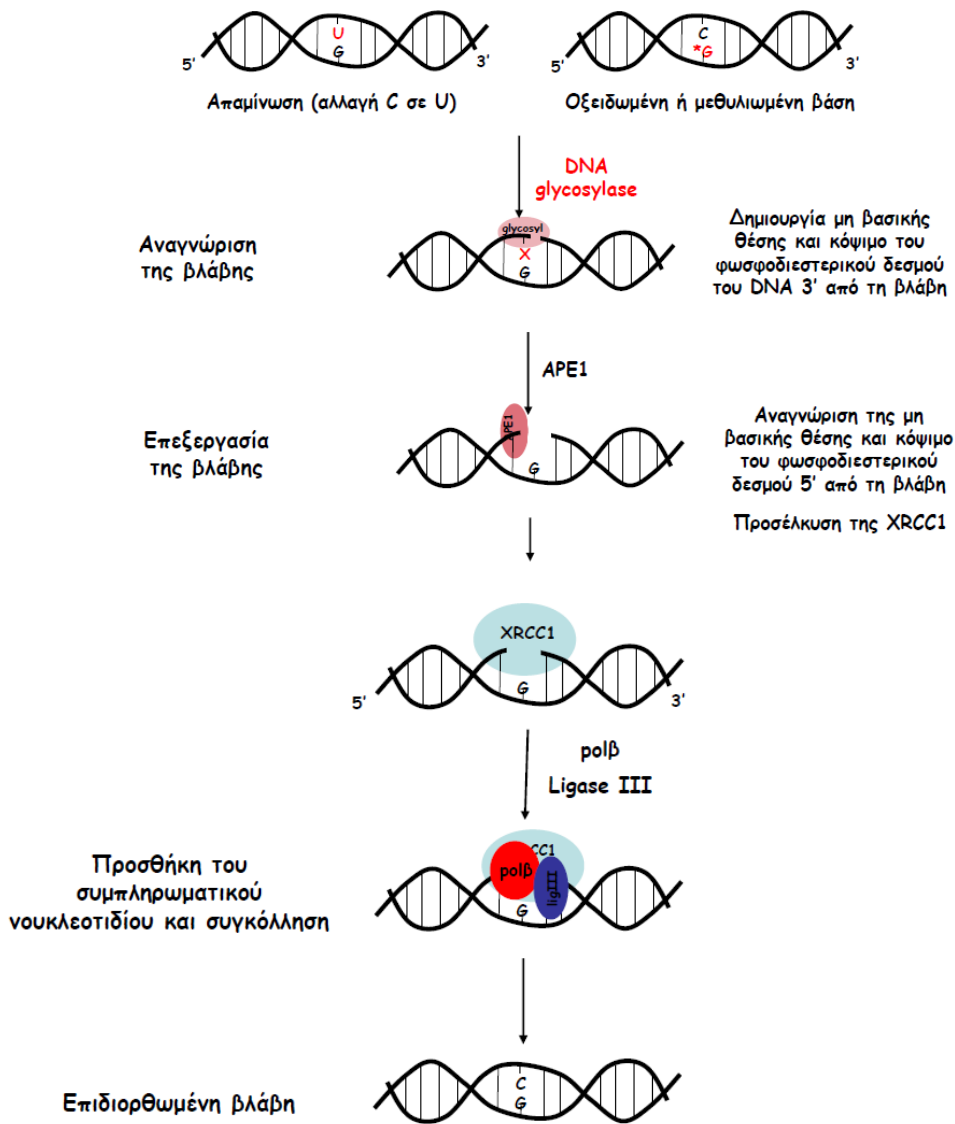
Ο μηχανισμός MMR επιδιορθώνει τυχόν σφάλματα που έχουν γίνει κατά την φάση της αντιγραφής του DNA. Τα σφάλματα αυτά έχουν προκύψει είτε επειδή άλλαξε η αλληλουχία νουκλεοτιδίων του είτε επειδή προστέθηκαν ή απαλείφθηκαν 1-4 βάσεις είτε επειδή εισήχθη μη συμπληρωματική βάση.



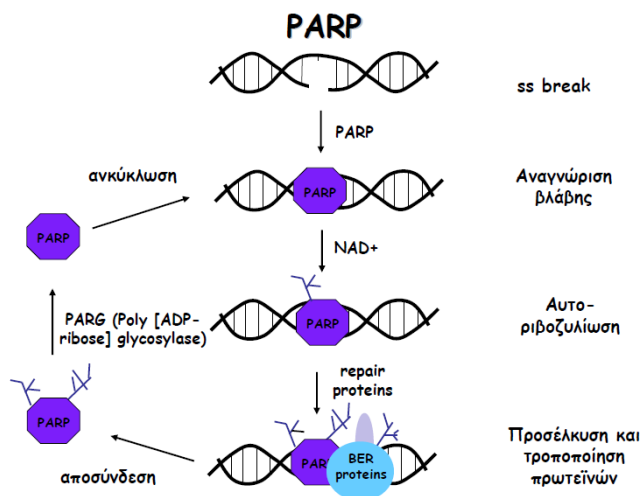
Εικόνα 2.20. Αρχή λειτουργίας του MMR. [22]

- Επιδιόρθωση εκτομής βάσης (Base Excision Repair, BER)

Διορθώνει τις αλλοιώσεις (οξειδωση, μεθυλίωση, αποπουρίνωση, απαμίνωση) βάσεων (Εικόνα 2.21) και τις θραύσεις της μίας αλυσίδας του DNA (SSB) (Εικόνα 2.22). Η SSB επισκευάζεται με την ενεργοποίηση της πυρηνικής πρωτεΐνης PARP (πολυμεράση της πολυαδενοφωσφορικής ριβόζης, poly ADP-ribose polymerase), η οποία προσδένεται στα τμήματα που υπάρχει θραύση της αλυσίδας του DNA, συνθέτοντας αλυσίδες ADP-ριβόζης (διφωσφορική ριβοαδενοσίνη) με τη χρήση NAD⁺ (νικοτιναμιδοαδενινο-δινουκλεοτίδιο). Οι αλυσίδες αυτές προσθέτονται ομοιοπολικά στον εαυτό της ή σε άλλες πρωτεΐνες – στόχους [22].



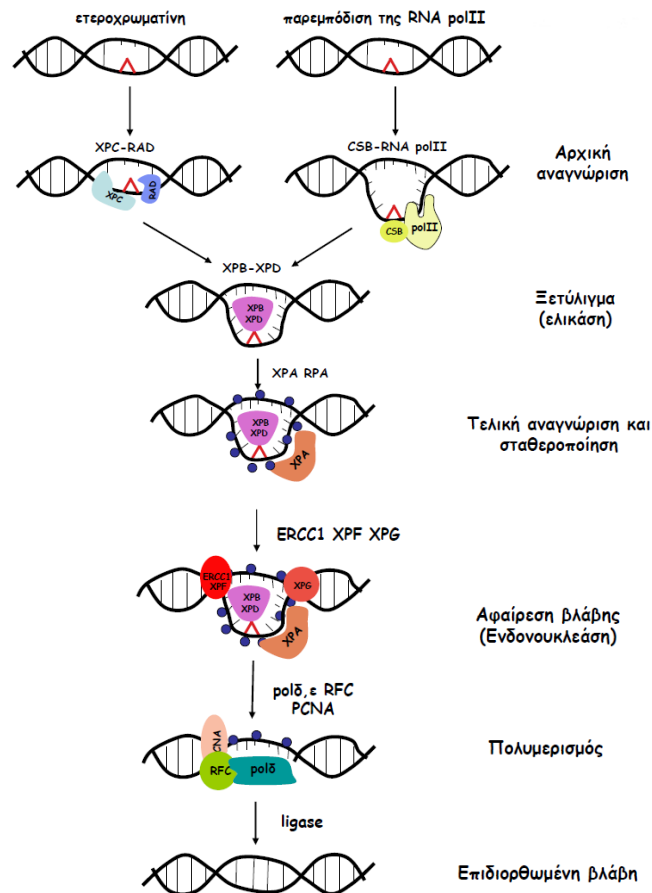
Εικόνα 2.21. Επιδιόρθωση αλλοιωμένης βάσης νουκλεοτιδίου (BER) [22].



Εικόνα 2.22. Επισκευή ss breaks: μηχανισμός δράσης της PARP [22].

- Επιδιόρθωση εκτομής νουκλεοτιδίου (Nucleotide Excision Repair, NER)

Διορθώνει βλάβες οι οποίες παραμορφώνουν το σχήμα της έλικας του DNA, όπως ο σχηματισμός διμερών πυριμιδινών και η ομοιοπολική πρόσδεση ογκωδών χημικών ομάδων. Γίνεται χρήση των πρωτεϊνών XP [22].



Εικόνα 2.23. Μηχανισμός του NER στην επιδιόρθωση διμερών πυριμιδινών. [22]

Εάν οι παραπάνω μηχανισμοί επιδιόρθωσης βλαβών απενεργοποιηθούν και δεν γίνει επιδιόρθωση των βλαβών του DNA, μπορεί να γίνει λανθασμένη αντιγραφή που θα οδηγήσει σε μεταλλάξεις και καρκινογένεσεις.

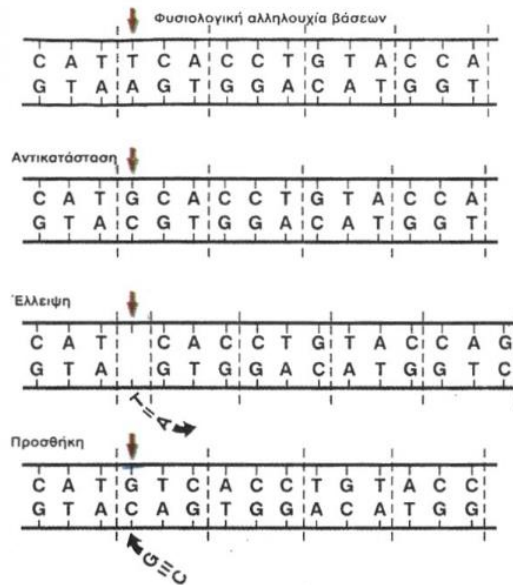
2.2.6 Μετάλλαξη στο DNA

Μεταλλάξεις λέγονται οι μεταβολές στη δομή του μορίου του DNA, που οφείλονται σε βιολογικούς, χημικούς και φυσικούς παράγοντες. Οι μεταλλάξεις είναι δύο κατηγοριών, με βάση το μέγεθος της έκτασης των αλλαγών στο γενετικό υλικό.

- Χρωμοσωμικές μεταλλάξεις έχουμε, όταν συμβούν αλλαγές στη δομή της κατασκευής των χρωμοσωμάτων (δομικές) ή στο πλήθος των

χρωμοσωμάτων (αριθμητικές). Τέτοιες δομικές μεταλλάξεις είναι η αναστροφή, η μετατόπιση, η έλλειψη και ο διπλασιασμός.

- Γονιδιακές μεταλλάξεις έχουμε όταν συμβούν αλλαγές στην αλληλουχία των βάσεων του γονιδίου, κατά την φάση της αντιγραφής του DNA, οπότε εμφανίζονται νέα αλληλόμορφα γονίδια. Η αντικατάσταση, η προσθήκη ή η αφαίρεση ενός νουκλεοτιδίου, μπορεί να μεταβάλλει τη σειρά των βάσεων (εικόνα 2.24).



Εικόνα 2.24. Οι κύριες κατηγορίες γονιδιακών μεταλλάξεων, με αντικατάσταση, έλλειψη ή προσθήκη ενός ζεύγους αζωτούχων βάσεων [13].

Τα γονίδια που περιέχουν μεταλλάξεις, κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες, χωρίς να είναι αυτές φυσιολογικές. Μερικές φορές οι πρωτεΐνες αυτές λειτουργούν ατελώς, ενώ άλλες φορές απενεργοποιούνται. Αυτές οι μεταλλάξεις των γονιδίων μπορούν να είναι κληρονομικές, από κάποιο γονέα, ή επίκτητες.

Για να κληρονομηθούν οι μεταλλάξεις πρέπει να υπάρχουν στο DNA των αναπαραγωγικών κυττάρων. Τότε τα αναπαραγωγικά κύτταρα, συνδυαζόμενα, κληρονομούν την μετάλλαξη σε κάθε κύτταρο του απογόνου τους. Οι καρκίνοι που οφείλονται στην κληρονομικότητα δεν είναι πάνω από 10% του συνόλου των καρκίνων [18].

Οι επίκτητες μεταλλάξεις ή αλλιώς σωματικές μεταλλάξεις, προκύπτουν από αλλαγές στο DNA που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της ζωής ενός ανθρώπου. Μπορεί να προέρχονται είτε από σφάλματα της κυτταρικής διαίρεσης, είτε από

περιβαλλοντικές επιδράσεις, όπως η ραδιενέργεια ή οι τοξίνες. Η εμφάνισή τους είναι πιο συχνή σε σχέση με τις κληρονομικές μεταλλάξεις, ονομάζονται και σποραδικοί καρκίνοι, και η διαφορά τους έγκειται στο γεγονός ότι σε αυτές η μετάλλαξη ξεκινά από ένα κύτταρο, το οποίο τη μεταφέρει στους απογόνους του, δηλαδή στα νέα κύτταρα που αυτό σχηματίζει.

Και οι δύο αυτές κατηγορίες μεταλλάξεων (κληρονομικές και επίκτητες) γίνεται να προκαλέσουν καρκίνο. Χαρακτηριστικό του καρκίνου είναι ότι τα κύτταρα ενός ιστού πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα σχηματίζοντας κυτταρικές μάζες (καρκινικούς όγκους) ή μεταναστεύοντας στο αίμα προκαλώντας λευχαιμίες [13].

Τα σχετιζόμενα με τους καρκίνους γονίδια είναι τα ογκοκατασταλτικά και τα ογκογονίδια.

A. Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια είναι γονίδια που έχουν ρόλο προφυλακτικό, καθώς επιβραδύνουν την κυτταρική διαίρεση. Η μετάλλαξη αυτών των γονιδίων από την κληρονομικότητα, τους περιβαλλοντικούς παράγοντες ή την ηλικία, τα αδρανοποιεί και έτσι οδηγούνται σε ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό που μπορεί να οδηγήσει σε εμφάνιση καρκίνου. Τα γνωστότερα ογκοκατασταλτικά γονίδια είναι το p53, καθώς και τα BRCA1 και BRCA2. Το πιο συχνό είναι το μεταλλαγμένο p53, που συναντάται στο 50% των καρκίνων και είναι συνήθως επίκτητο. Τα μεταλλαγμένα BRCA1 και BRCA2 είναι κληρονομικά και συνδέονται με τον κληρονομικό καρκίνο μαστού και ωθηκών.

B. Τα ογκογονίδια συμβάλλουν στη μετατροπή των υγιών κυττάρων σε καρκινικά, τα οποία με τη σειρά τους δημιουργούν όγκους αναπτυσσόμενα ανεξέλεγκτα. Ανάμεσα σε αυτά είναι το HER2 και το RAS, που σχετίζονται με καρκίνους όπως αυτός του μαστού και παχέος εντέρου αντίστοιχα. Τα ογκογονίδια είναι, κατά κανόνα, επίκτητα.

Ο καρκίνος είναι πολύπλοκη ασθένεια, αφού προκαλείται από σωρεία μεταλλάξεων στα κύτταρα, οι οποίες μπορεί να προέρχονται από ποικίλους μεταλλαξογόνους παράγοντες. Ακόμα, μεγάλος αριθμός ογκογονιδίων αλλά και ογκοκατασταλτικών γονιδίων παίζει ρόλο στον σχηματισμό των καρκινικών κυττάρων [19].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Η ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

3.1 Εισαγωγή στην ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία είναι μια μέθοδος θεραπείας του καρκίνου, με την εφαρμογή ιοντίζουσας ακτινοβολίας σε καρκινικά κύτταρα. Η παραγωγή της ιοντίζουσας ακτινοβολίας (φωτονίων, ηλεκτρονίων, πρωτονίων και άλλων σωματιδίων) γίνεται κυρίως με χρήση γραμμικών επιταχυντών [23].

Η παραγόμενη ακτινοβολία καθώς διέρχεται μέσα από τους ιστούς εναποθέτει ενέργεια στα κύτταρά τους σχηματίζοντας ιόντα. Η ενέργεια αυτή μπορεί να προκαλέσει βλάβες στο γενετικό υλικό (DNA) των καρκινικών κυττάρων, καταστρέφοντάς τα ή περιορίζοντας την ικανότητά τους για αναπαραγωγή. Όταν αυτά τα τραυματισμένα καρκινικά κύτταρα πεθαίνουν, ο οργανισμός μέσα από μια φυσιολογική διεργασία τα εξαφανίζει. Τα υγιή γειτονικά κύτταρα επίσης επηρεάζονται από την ακτινοβολία, αλλά σε αντίθεση με τα καρκινικά, έχουν περισσότερες δυνατότητες να επιδιορθωθούν.

Για το λόγο αυτό ο ακτινοθεραπευτής έχει σκοπό τη χορήγηση δόσης με μεγάλη ακρίβεια στον όγκο-στόχο, ικανή να σκοτώσει τα καρκινικά κύτταρα, προκαλώντας την ελάχιστη δυνατή βλάβη στα γειτονικά υγιή όργανα. Με τις εξελίξεις που πραγματοποιούνται στις τεχνικές ακτινοβολήσης και στον υπολογισμό κατανομής της δόσης, ελαχιστοποιούνται οι βλάβες στους υγιείς ιστούς και καταστρέφονται περισσότερα καρκινικά κύτταρα καθώς έχουν λάβει το μεγαλύτερο μέρος της δόσης [23].

Όταν τα βιολογικά υλικά απορροφούν ιοντίζουσα ακτινοβολία, ιονίζονται, διεγείρονται και ως εκ τούτου δημιουργούνται ελεύθερες ρίζες, δηλαδή άτομα ή μόρια ηλεκτρικά ουδέτερα, που όμως ένα ηλεκτρόνιο της εξωτερικής στιβάδας δεν σχηματίζει ζεύγος (ασύζευκτο ηλεκτρόνιο). Έτσι, οι ελεύθερες ρίζες είναι εξαιρετικά χημικά δραστικές αλλά έχουν εμβέλεια μικρότερη από 100 Angstrom. Επειδή το μόριο του νερού επικρατεί ποσοτικά στα βιολογικά υλικά, θα παράγονται κυρίως ελεύθερες ρίζες OH που είναι ασταθείς και εξαιρετικά δραστικές, αυτό ονομάζεται

ραδιόλυση του ύδατος και έχει αναλυθεί στην ενότητα 2.2.4. Επομένως, όταν το DNA παρουσιαστεί μέσα στην τροχιά των ελευθέρων ριζών, θα δημιουργηθούν νέες οργανικές ρίζες, που θα είναι ασταθείς, με υψηλή ενέργεια και έτσι θα μετασηματιστούν γρήγορα προκαλώντας μετάλλαξη ή βλάβη στη δομή του DNA. δημιουργεί δραστικές ρίζες και βλάβες στο DNA των κυττάρων. Η παραγωγή ριζών οφείλεται στο οξυγόνο που περιέχεται στα κύτταρα, καθώς και στην εισαγωγή νανοσωματιδίων (όπως HfO_2 - διοξείδιο του αφνίου), πλούσιων σε ηλεκτρόνια, τα οποία ενισχύουν την παραγωγή, και κατ' επέκταση την βιολογική αποτελεσματικότητα της ακτινοθεραπείας.

Καθώς αυξάνεται το μέγεθος του όγκου, δημιουργούνται αγγεία για την αύξηση της αιμάτωσής του (αγγειογένεση). Τα νέα αυτά αγγεία συνήθως είναι ατελή μορφολογικά και λειτουργικά και δεν τροφοδοτούν με επάρκεια όλες τις περιοχές του όγκου με οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά, αυτό ονομάζεται υποξία. Τα κύτταρα που απέχουν απόσταση 100-180 μm από κάποιο αγγείο μπορούν να προσλάβουν οξυγόνο με διάχυση, ενώ όταν η απόσταση είναι μεγαλύτερη δεν αναπνέουν και θανατώνονται, δημιουργώντας περιοχές νεκρώσεως στον όγκο. Στα όρια αυτών των περιοχών βρίσκονται κύτταρα ζωντανά, αλλά υποξικά, τα οποία και είναι ακτινοανθεκτικά. Τα κύτταρα θα πεθάνουν όταν επιχειρήσουν την επόμενη ή τις λίγες επόμενες μιτώσεις. Το κριτήριο της ακεραιότητας ενός κυττάρου είναι να δώσει 50 νέα κύτταρα, δηλαδή να ολοκληρώσει 5-6 μιτώσεις [23].

Η ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται κυρίως σε κακοήθεις όγκους και σπανιότερα σε καλοήθεις παθήσεις (όπως νευραλγία τριδύμου, εξώφθαλμος θυρεοειδούς, έκτοπη οστεοποίηση, χηλοειδές κλπ.). Σχεδόν ο ένας στους δύο ασθενείς υποβάλλεται σε ακτινοθεραπεία, κατά την πορεία της νόσου του, ενώ απ' όσους τελικά επιβιώνουν, το 40% το οφείλουν σε αυτήν. Η ακτινοθεραπεία γίνεται για τη θεραπεία του ασθενούς ή για την υποχώρηση των συμπτωμάτων που προκαλεί ο καρκίνος, αποτελώντας τη μοναδική θεραπεία ή μια συνιστώσα ενός θεραπευτικού σχήματος, όπως π.χ. μαζί με χειρουργική θεραπεία, χημειοθεραπεία, ορμονοθεραπεία ή ανοσοθεραπεία. Χορηγείται είτε προχειρουργικά ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο όγκος, είτε μετεχειρητικά ώστε να εξαλειφθούν καρκινικά κύτταρα που πιθανώς έχουν απομείνει.

Τα δύο βασικά είδη ακτινοθεραπείας ανάλογα με τον τρόπο ακτινοβολήσης. Η εξωτερική ακτινοθεραπεία, κατά την οποία η ακτινοβολήση γίνεται εξωτερικά με ιόντα άνθρακα, ακτίνες X, e ή p υψηλής ενέργειας που παράγονται από κατάλληλους επιταχυντές, και η βραχυθεραπεία, κατά την οποία η ακτινοβολήση γίνεται εκ των έσω με την τοποθέτηση ραδιενεργών πηγών μέσα στον όγκο ή δίπλα του [23].

Η εξωτερική Ακτινοθεραπεία:

- Συμβατική δισδιάστατη (2D), η οποία εφαρμόζεται περισσότερο ως παρηγορητική θεραπεία. Το σχήμα της δέσμης είναι κυρίως τετραγωνικό ή παραλληλογράμμου και επηρεάζει σημαντικό μέρος υγιούς ιστού. Αυτό σημαίνει ότι η ακτινοβολία πρέπει να είναι χαμηλής δόσης, γεγονός που την κάνει να μη θεραπεύει τον καρκίνο, αλλά να είναι ικανή να ελαχιστοποιήσει τα συμπτώματά του. Πραγματοποιείται με μηχανήματα κοβαλτίου ή γραμμικούς επιταχυντές χαμηλής ενέργειας.
- Σύμμορφη τρισδιάστατη (3D-CRT). Πραγματοποιεί ακριβέστερη ακτινοβολήση του όγκου απ' ότι η 2D, και έτσι ελαχιστοποιείται σημαντικά η δόση που απορροφούν οι υγιείς ιστοί, ενώ είναι κατάλληλη για κάθε τύπο όγκου.
- Διαμορφούμενης έντασης (IMRT). Είναι εξελιγμένη τεχνική, η οποία στηρίζεται σε γραμμικούς επιταχυντές που ελέγχονται από ηλεκτρονικούς υπολογιστές, με σκοπό τη διαμόρφωση της ακτινοβολίας ακριβώς στο σχήμα του όγκου. Με αυτό τον τρόπο περιορίζεται σημαντικά η δόση που λαμβάνουν υγιείς ιστοί. Περίπου ένας στους τρεις ασθενείς, ωφελείται από αυτό το είδος ακτινοθεραπείας. Είναι κατάλληλη για επιλεγμένους όγκους.
- Απεικονιστικά καθοδηγούμενη (IGRT). Συνδυάζει τις απεικονιστικές εξετάσεων (όπως ακτινογραφίες και αξονική τομογραφία) με την ακτινοβολήση. Παρακολουθείται η θέση του όγκου με σκοπό τη καλύτερη ακρίβεια ακτινοβολήσης.
- Στερεοτακτική. Επιτυγχάνει ακριβή ακτινοβολήση των όγκων για αυτό και χρησιμοποιείται κυρίως σε μικρούς αλλά καλά περιγεγραμμένους όγκους (ιδίως του εγκεφάλου, του νωτιαίου μυελού, του πνεύμονα κ.ά.), που συνήθως δεν αφαιρούνται χειρουργικά. Πραγματοποιείται με εξειδικευμένους γραμμικούς επιταχυντές.

- Θεραπεία με φορτισμένα σωματίδια (πρωτόνια ή ιόντα άνθρακα). Εφαρμόζεται για όγκους που χρήζουν μεγάλης ακρίβειας λόγω της θέσης τους που είναι γειτονική με ευαίσθητα όργανα. Η ακτινοβολία ιόντων άνθρακα αντί φωτονίων, επηρεάζει λιγότερο τους γειτονικούς υγιείς ιστούς. Γι' αυτό η θεραπεία ιόντων άνθρακα χρησιμοποιείται σε παιδιά, καθώς και σε όγκους όπως το μελάνωμα στην ίριδα του ματιού ή οι καρκίνοι του εγκεφάλου [23].

Η Βραχυθεραπεία από την άλλη πλευρά, μπορεί να είναι:

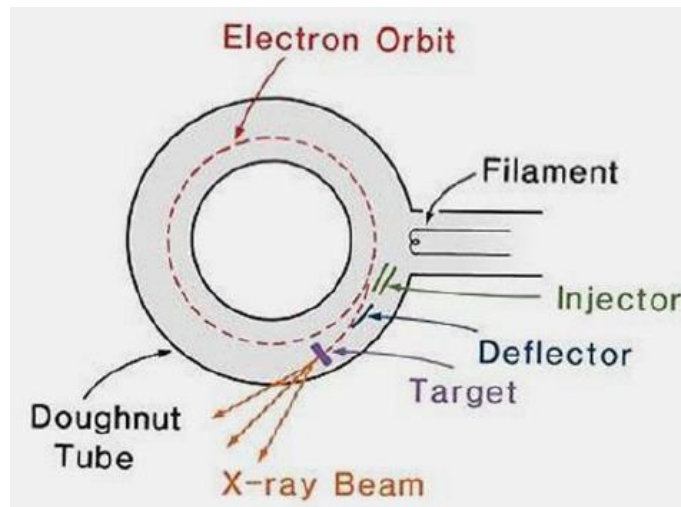
- Ενδοκοιλιακή (π.χ. γυναικολογικοί καρκίνοι).
- Ενδοϊστική (π.χ. καρκίνοι προστάτη, μαστού, δέρματος).
- Ενδοαυλική, όπου οι πηγές τοποθετούνται εντός δομών με σχήμα σωληνοειδές, όπως ο οισοφάγος και ο χοληφόρος πόρος.
- Ενδοαγγειακή, για αρτηρίες και φλέβες [23].

3.2 Η Ιστορική Εξέλιξη της Ακτινοθεραπείας

Η αρχή της ακτινοθεραπείας έγινε με την ανακάλυψη των ακτίνων-X (1895). Από τότε και σταδιακά αναπτύσσονται θεραπευτικές δραστηριότητες με ακτινοβολίες που παράγονται από Κλασικά Μηχανήματα ακτίνων-X σταθεράς ανόδου. Ο Claude Regaud, καθηγητής του Ινστιτούτου Ραδίου στο Παρίσι, διαπίστωσε πως η ακτινοθεραπεία είναι πιο αποτελεσματική, εάν παρασχεθεί σε μικρές δόσεις, ανά ημέρα κατά τη διάρκεια αρκετών εβδομάδων [24]. Ο Γάλλος ακτινοθεραπευτής Henri Coutard, υπήρξε επίσης πρωτοπόρος στη χρήση της τμηματικής ακτινοθεραπείας, σε μια μεγάλη ποικιλία όγκων, (ιδιαίτερα σε τοπικά προχωρημένο καρκίνο του λάρυγγα) και η δημοσίευση των αποτελεσμάτων του το 1934 [25], για την έκβαση αυτών των ασθενών, αναφέρεται ακόμη και σήμερα.

Το 1940 ο Donald Kerst του Πανεπιστημίου του Illinois ανέπτυξε την πρώτη «μεγάλη» και αποτελεσματική διάταξη, για την παραγωγή υψηλής ενέργειας ηλεκτρονίων, κατάλληλων για την ακτινοθεραπεία, τον κυκλικό επιταχυντή Betatron ο οποίος και χρησιμοποιήθηκε ευρύτατα μέχρι τα τέλη του '80. Η ιδέα για επαγωγικό επιταχυντή άνηκε στον Νορβηγό Rolf Wideroe, αλλά δεν διέθετε την τεχνική για την εγκάρσια εστίαση των ηλεκτρονίων. Το Betatron ήταν ένα μετασχηματιστής που διέθετε για δευτερεύουσα περιέλιξη του μία σπείρα από σωλήνα κενού. Τα

ηλεκτρόνια επιταχύνονται κυκλικά στο κενό του δευτερεύοντος πηνίου, λόγω του εναλλασσόμενου ρεύματος του πρωτεύοντος πηνίου.



Εικόνα 3.1. Σχηματικό διάγραμμα της λειτουργίας ενός Betatron [26].

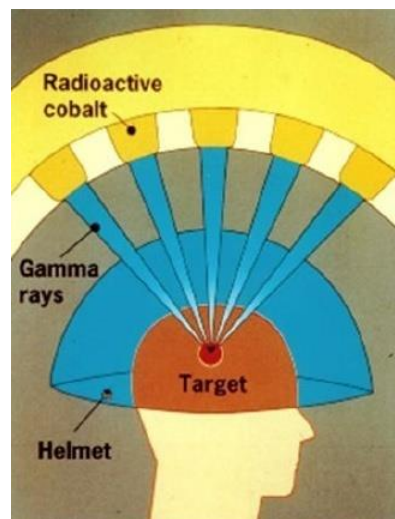


Εικόνα 3.2. Ένα Betatron Siemens 42 MeV [27].

Ύστερα και μέχρι τις αρχές του '90 εφαρμόστηκαν ευρέως κλειστές πηγές σε μηχανήματα ακτινοθεραπείας, συνήθως ^{60}Co και ^{137}Cs . Σήμερα τα περισσότερα κλασικά ακτινοθεραπευτικά συστήματα ^{60}Co και ^{137}Cs έχουν σταματήσει, αλλά παραμένουν εν ενεργεία συστήματα στερεοτακτικής χειρουργικής (γ -Knife Stereotactic Radio-Surgery, SRS) και στερεοτακτικής θεραπείας (Stereotactic Radio Therapy SRT).



Εικόνα 3.3. Κλασικό Ακτινοθεραπευτικό σύστημα ^{60}Co [28].



Εικόνα 3.4. Η Αρχή λειτουργίας του γ-Κνίφε με συνήθως 192 μικρές πηγές ^{60}Co , η ακτινοβολία γ των οποίων συγκλίνει στο στόχο [29].

Τη δεκαετία του 1950 ο Σουηδός Νευροχειρουργός Lars Leksell διατύπωσε την ιδέα της στερεοτακτικής χειρουργικής γ-Κνίφε. Συγκεκριμένα, μία πολλαπλή πηγή εκπομπής ακτίνων-γ, η οποία θα μπορούσε να εστιαστεί με υψηλή ακρίβεια πάνω σε ενδοκρανιακό στόχο, θα είχε όμοια αποτελέσματα σε συγκεκριμένες καταστάσεις, με την ανοικτή χειρουργική επέμβαση. Ειδικότερα, πάνω από 200 δέσμες από πηγές ^{60}Co , συγκλίνουν με υψηλή ακρίβεια στο στόχο. Επειδή η κάθε μία δέσμη είναι χαμηλής έντασης, δεν προκαλεί ιδιαίτερη βλάβη στον ιστό τον οποίο και διασχίζει, πριν καταλήξει στον στόχο. Όλες οι δέσμες συσσωρεύονται στον στόχο όπου εκεί η ένταση είναι πλέον μεγάλη. Με αυτή τη θεραπεία, προκαλούνται βλάβες στο DNA των κυττάρων του όγκου, με αποτέλεσμα τα κύτταρα να παύουν να αναπαράγονται και να απομακρύνονται λόγω της άμυνας του οργανισμού, χωρίς να επηρεάζεται ο

υγιής ιστός. Αυτή η μέθοδος είναι μη επεμβατική και χρησιμοποιείται με τοπική αναισθησία προκαλώντας ελάχιστες επιπλοκές σε σχέση με την ανοικτή νευροχειρουργική. Η πρώτη μονάδα Gamma Knife λειτούργησε το 1967 στο Νοσοκομείο Karolinska, στη Στοκχόλμη. Σήμερα υπάρχουν αντίστοιχες διατάξεις, όπως το X- Knife και το Cyberknife, οι οποίες στηρίζονται στις ακτίνες γ [23].

3.3 Σύγχρονοι επιταχυντές σωματιδίων

Οι σύγχρονοι γραμμικοί επιταχυντές ηλεκτρονίων εκπέμπουν ηλεκτρόνια από ένα θερμαινόμενο νήμα λόγω θερμοϊονικής εκπομπής. Τα ηλεκτρόνια λόγω ενός ηλεκτρομαγνητικού πεδίου (διάταξης magnetron ή klystron), αποκτούν ενέργεια και επιταχύνονται ευθύγραμμα μέσω κυματοδηγού. Ακολούθως, τα ηλεκτρόνια οδηγούνται ως δέσμη μέσω μαγνητών, σε στόχο βαρέως μετάλλου (π.χ. Βολφράμιο, W). Καθώς προσπίπτουν στο στόχο, επιβραδύνονται απότομα και έτσι εκπέμπουν κυρίως ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία πέδησης (Bremsstrahlung). Ο ακτινοθεραπευτής με τη χρήση εξειδικευμένου λογισμικού ελέγχει την όλη διαδικασία, εφαρμόζοντας το πλάνο θεραπείας.

Το 1945 ο Vladimir Veksler εφηύρε τον επιταχυντή Microtron, ο οποίος είχε τη δυνατότητα να επιταχύνει ελαφρά σωματίδια με ενέργεια άνω των 25 MeV. Για να το πετύχει αυτό ο Veksler έλαβε υπόψη του την αλλαγή της μάζας των σωματιδίων, λόγω του φαινομένου της σχετικότητας, καθώς αυτά πλησιάζουν την ταχύτητα του φωτός. Στον Microtron, τα ηλεκτρόνια ξεκινώντας από την ηρεμία θα επιταχυνθούν, λόγω εναλλασσόμενης τάσης, προς μια κοιλότητα συντονισμού. Μόλις βγουν από την κοιλότητα, λόγω μαγνητικού πεδίου, θα κινηθούν κυκλικά, επιστρέφοντας πάλι όπου και επιταχύνονται εκ νέου. Κάθε φορά που περνούν από την κοιλότητα η ενέργειά τους αυξάνεται, με αποτέλεσμα λόγω της εξίσωσης του Αϊνστάιν ($E = mc^2$), να αποκτούν μάζα. Καθώς αυξάνεται η μάζα, αυξάνεται και η ακτίνα της τροχιάς τους. Όταν τα ηλεκτρόνια φτάνουν στην κοιλότητα ταυτόχρονα με το μέγιστο της εναλλασσόμενης τάσης, συνεχίζεται η επιτάχυνσή τους. Αυτό συμβαίνει, όταν τα ηλεκτρόνια λαμβάνουν, σε κάθε πέρασμά τους από την κοιλότητα, ενέργεια ίση με την ενέργεια ηρεμίας τους ($E_0 = m_0c^2$). Επίσης, χρειάζεται η αύξηση της περιόδου της τροχιάς του ηλεκτρονίου, μετά από κάθε πέρασμα μέσω της κοιλότητας του επιταχυντή, να είναι ίση με ένα ακέραιο πολλαπλάσιο της περιόδου της

εναλλασσόμενης τάσης. Τα προηγούμενα εξάγονται από την εργασία του Veksler το 1944 η οποία περιγράφει τη σταθερότητα φάσης [23].

Ένα άλλο είδος ακτινοθεραπείας του καρκίνου, το οποίο όμως δεν έχει αποδώσει τα αναμενόμενα και έχει υποσκελισθεί από άλλα είδη, είναι αυτό των ταχέων νετρονίων. Χρησιμοποιούνται νετρόνια με υψηλή ενέργεια περίπου μεταξύ 50 και 70 MeV. Γεννήτριες νετρονίων, όπως αντιδραστήρες, κύκλοτρα (D+Be) και γραμμικοί επιταχυντές (p, n), παράγουν δέσμες ταχέων νετρονίων. Τα νετρόνια παράγονται από τις διασπάσεις των πυρήνων των ατόμων ενός στόχου (δευτερίου, τριτίου, βηρυλλίου), καθώς προσπίπτει σε αυτόν δέσμη φορτισμένων σωματιδίων. Καλύτερος στόχος είναι αυτός του αερίου δευτερίου και χρησιμοποιείται για ακτινογραφίες και τομογραφίες. Αυτό συμβαίνει γιατί τα νετρόνια μπορούν και περνούν με ευκολία μέσα από μέταλλα υψηλής πυκνότητας και έτσι παρέχονται ακριβείς πληροφορίες, σε σχέση με υλικά χαμηλής πυκνότητας. Επομένως, οι ακτινογραφίες και οι τομογραφίες νετρονίων μπορούν να δώσουν λεπτομερείς πληροφορίες για υλικά που αδυνατούν οι ακτίνες X.

Επίσης, μία διάταξη ακτινοθεραπείας είναι αυτή με π-μεσόνια. Τα μεσόνια είναι αδρόνια που αποτελούνται από ένα κουάρκ και ένα αντικουάρκ. Θεωρήθηκαν σαν φορείς της δύναμης που συγκρατεί τα νετρόνια και πρωτόνια εντός του πυρήνα. Το 1947 ανακαλύφθηκε το πρώτο μεσόνιο που ονομάστηκε πιόνιο (π-μεσόνιο). Σε αυτό το είδος ακτινοθεραπείας εκπέμπονται πιόνια από ένα γραμμικό επιταχυντή πρωτονίων. Μόλις προσπέσουν στον όγκο-στόχο, θα προκαλέσουν μια «έκρηξη» των πυρήνων των ατόμων καρκινικών κυττάρων παράγοντας ραδιενεργά υποατομικά σωματίδια. Η ακτινοθεραπεία αυτή χρειάζεται μικρότερη δόση (Gy) και έχει 60% υψηλότερα βιολογικά αποτελέσματα από ότι οι συμβατικές με ακτίνες-X. Ενδείκνυται για προχωρημένα νεοπλάσματα, κυρίως του προστάτη, γλοιώματα και για προχωρημένο καρκίνο της κεφαλής και του αυχένα. Επίσης, μπορεί να προκαλέσει τοξικότητα αλλά όχι χρόνια. Το πρώτο κέντρο ακτινοθεραπείας με π-μεσόνια έκλεισε το 1983, έχοντας ακτινοβολήσει 200 ασθενείς, ενώ το Paul Scherer Institut στην Ελβετία έκλεισε το 1993 έχοντας ακτινοβολήσει 500 ασθενείς. Τα π-Μεσόνια είναι πολύ βραχύβια ($\sim 26 \cdot 10^{-7}$ sec), προκαλούν βλάβες στο DNA «στο τέλος της ζωής τους», θεωρούνται μέτριου LET και επηρεάζουν λιγότερο τους φυσιολογικούς ιστούς [23].

Το κύκλοτρο είναι μία μηχανή, στην οποία το σωματίδιο καθώς αρχίζει να κινείται ξεκινά από το κέντρο και κυκλικά ακολουθεί μία σπειροειδή τροχιά προς τα έξω, αυξάνοντας βαθμιαία την ενέργειά του. Η δέσμη της ακτινοβολίας εκπέμπεται όταν το σωματίδιο αποκτήσει τη μέγιστη ενέργεια. Όμως, το μέγεθος της σπείρας περιορίζει τη μέγιστη τιμή της ενέργεια του σωματιδίου, λόγω του γεγονότος ότι όταν το σωματίδιο προσεγγίσει την ταχύτητα του φωτός, θα αποσυγχρονιστεί εξ' αιτίας του πεδίου επιτάχυνσης της ραδιοσυχνότητας. Επομένως, το κύκλοτρο ενδείκνυται για ακτινοθεραπεία με πρωτόνια και όχι με βαρύτερα ιόντα. Η ενέργειες των πρωτονίων στα σύγχρονα κύκλοτρα είναι περίπου 70-250 MeV, ώστε να επιτυγχάνεται ο έλεγχος του βεληνεκούς τούς εντός των ιστών.

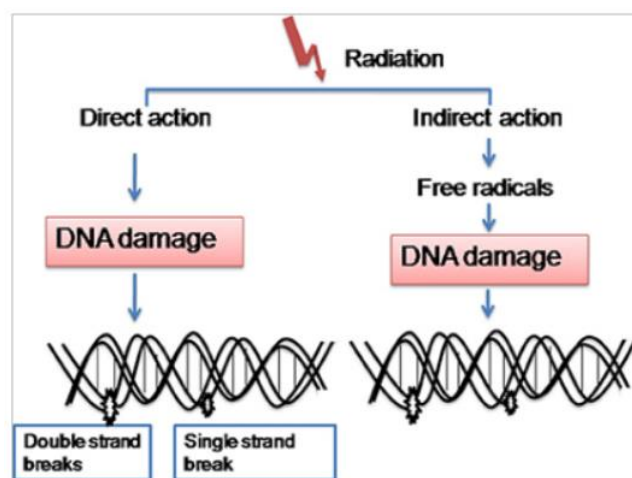
Το Synchrotron είναι μία σχετικά μεγάλη διάταξη, στην οποία τα σωματίδια «συγχρονίζονται» με την ένταση του μαγνητικού πεδίου και τη συχνότητα του πεδίου επιτάχυνσης, με αποτέλεσμα να παραμένουν σε μία σταθερή τροχιά και όχι να κινούνται σε σπειροειδή τροχιά με αυξανόμενη ακτίνα όπως στο κύκλοτρο. Έχει τη δυνατότητα να επιταχύνει και πρωτόνια και άλλα ιόντα, όμως το μέγεθος και το κόστος του καθιστά αδύνατη την εφαρμογή του για θεραπείες ρουτίνας [23].

3.4 Σύγχρονη ακτινοθεραπεία με ιόντα άνθρακα

Η μέθοδος ακτινοβολήσης καρκινικών κυττάρων με ιόντα άνθρακα, αποτελεί μία υψηλής ακρίβειας ακτινοθεραπεία (στερεοτακτική ακτινοθεραπεία). Για την εφαρμογή της απαιτείται ένας ογκώδης και ακριβός επιταχυντής σωματιδίων (συγχρονοκύκλοτρο). Τέτοιου είδους επιταχυντές παλαιότερα διέθεταν ορισμένα εργαστήρια Πανεπιστημίων Φυσικής, αλλά καθώς γινόταν σαφές ότι τα ιόντα άνθρακα μπορούν να έχουν εφαρμογή στην Ιατρική, τα εργαστήρια άρχισαν να «δανείζονται» για περιορισμένο χρόνο τους επιταχυντές τους σε δημόσια νοσοκομεία, τα οποία, προκειμένου να εξυπηρετήσουν περισσότερους ασθενείς, εφαρμόζουν συνδυαστική θεραπεία ιόντων άνθρακα και φωτονίων [30].

Καθώς η δέσμη ιόντων άνθρακα εισέρχεται στο ανθρώπινο σώμα, προκαλεί ιονισμό στο άτομο αλλάζοντας τα χαρακτηριστικά του και κατά συνέπεια την μορφή του μορίου μέσα στο οποίο βρίσκεται το άτομο. Αυτή η κρίσιμη αλλαγή είναι η βάση για τις ευεργετικές πτυχές όλων των μορφών θεραπείας με ακτινοβολία. Λόγω του ιονισμού από την ακτινοβολία προκαλούνται βλάβες των μορίων εντός των κυττάρων, ιδίως του DNA. Οι βλάβες στο DNA μπλοκάρουν και καταργούν

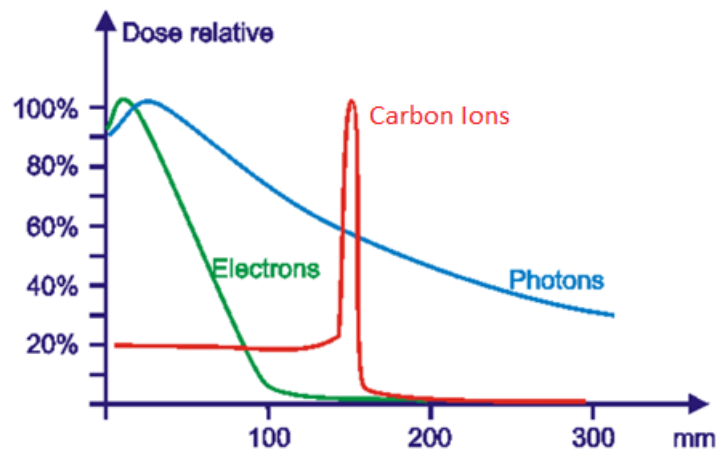
συγκεκριμένες λειτουργίες των κυττάρων, ιδιαίτερα την ικανότητα να διαιρούνται ή να πολλαπλασιάζονται. Ειδικά ένζυμα προσπαθούν να επανορθώσουν τις βλάβες στις «τραυματισμένες» περιοχές του DNA και να αποκαταστήσουν τα κύτταρα. Εάν η βλάβες από την ακτινοβολία είναι περιορισμένες, δηλαδή θραύση της μίας αλυσίδας του DNA (Single Strand Breaks), τα ένζυμα έχουν περισσότερες πιθανότητες να τις επισκευάσουν επαρκώς. Εάν η βλάβες από την ακτινοβολία είναι πολύ εκτεταμένες, δηλαδή θραύση και των δύο αλυσίδων του DNA (Double Strand Breaks), τα ένζυμα αποτυγχάνουν να τις επισκευάσουν επαρκώς και μετά από κάποιες προσπάθειες, οδηγούνται στον κυτταρικό θάνατο.



Εικόνα 3.5. Θραύση της μίας και των δύο αλυσίδων του DNA, είτε από άμεση βλάβη, είτε από έμμεση λόγω των ελεύθερων ριζών [30].

Ενώ και τα φυσιολογικά και τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να περάσουν από αυτή τη διαδικασία «επισκευής», η ικανότητα ενός καρκινικού κυττάρου να επισκευάσει το μοριακό τραυματισμό είναι συχνά κατώτερη σε σύγκριση με ένα φυσιολογικό κύτταρο. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα, να είναι μεγαλύτερη η πιθανότητα σε ένα καρκινικό κύτταρο να παραμείνει η βλάβη και να ακολουθήσει ο κυτταρικός θάνατος, από ότι σε ένα φυσιολογικό κύτταρο. Αυτό επιτρέπει την επιλεκτική καταστροφή των καρκινικών κυττάρων όταν αυτά αναπτύσσονται ανάμεσα σε υγιή κύτταρα. Οι ακτινοθεραπείες όλων των ειδών λειτουργούν με την αρχή της «επιλεκτικής καταστροφής» των κυττάρων. Ωστόσο, το σημαντικότερο πλεονέκτημα της θεραπείας ιόντων άνθρακα έναντι της συμβατικής ακτινοθεραπείας με φωτόνια ή ηλεκτρόνια είναι η «ιδανική» κατανομή της δόσης των πρωτονίων στον «όγκο-στόχο».

Στην συμβατική ακτινοθεραπεία με φωτόνια, τα φωτόνια λόγω της έλλειψης φορτίου και μάζας, αποθέτουν σημαντικό μέρος της ενέργειάς τους σε φυσιολογικούς ιστούς πριν τον όγκο, καθώς και σε φυσιολογικούς ιστούς μετά τον όγκο (υψηλή δόση εισόδου και εξόδου). Αυτή η ανεπιθύμητη απόθεση ενέργειας μπορεί να οδηγήσει σε περιττές βλάβες στους υγιείς ιστούς και συχνά εμποδίζει τους γιατρούς να χρησιμοποιήσουν την απαιτούμενη δόση ακτινοβολίας για τον έλεγχο του όγκου. Τα ιόντα άνθρακα, από την άλλη πλευρά, έχουν ενέργειες που καθορίζουν το πόσο βαθιά στο σώμα θα αποθέσουν το μέγιστο της ενέργειας τους. Καθώς τα ιόντα άνθρακα κινούνται μέσα στο σώμα, επιβραδύνουν, προκαλώντας απότομα αυξημένη αλληλεπίδραση με τα ηλεκτρόνια (κορυφή Bragg). Η μέγιστη αλληλεπίδραση με τα ηλεκτρόνια συμβαίνει καθώς τα ιόντα άνθρακα πλησιάζουν το σημείο που πρόκειται να σταματήσουν και που έχει επιλεγθεί από τον ακτινοθεραπευτή και τον ακτινοφυσικό να είναι το σημείο που βρίσκεται ο όγκος. Έτσι, η μέγιστη ενέργεια (δόση) απελευθερώνεται εντός του καθορισμένου όγκου-στόχου, ενώ η δόση εισόδου και εξόδου είναι πολύ χαμηλότερη από τις αντίστοιχες στις συμβατικές ακτινοβολίες όπως φαίνεται στην καμπύλη Bragg (Εικόνα 3.6). Έτσι τα περιβάλλοντα υγιή κύτταρα, τόσο πριν αλλά όσο και μετά τον όγκο, λαμβάνουν σημαντικά λιγότερη δόση από τα κύτταρα στο καθορισμένο όγκο [30].



Εικόνα 3.6. Η κορυφή Bragg των ιόντων άνθρακα συγκριτικά με την καμπύλη εναπόθεσης δόσης μέσω ακτινοβολίας φωτονίων και ηλεκτρονίων [30].

Εάν μπορούσε να δοθεί σε επαρκείς δόσεις η ακτινοβολία με φωτόνια θα μπορούσε να καταστρέψει πολλούς όγκους. Κάτι τέτοιο δεν είναι δυνατό λόγω της αδυναμίας των φωτονίων να επιτύχουν την επιθυμητή κατανομή της δόσης όταν

εισέλθουν μέσα στο ανθρώπινο σώμα. Αν ο ακτινοθεραπευτής - ογκολόγος δοκίμαζε να αυξήσει την δόση στον όγκο, οι περιβάλλοντες υγιείς ιστοί θα λάμβαναν μια παρόμοια δόση που θα προκαλούσε σημαντικές βλάβες για την ποιότητα ζωής ή ακόμα να έβαζε σε κίνδυνο την ίδια την ζωή του ασθενούς. Κατά συνέπεια αυτό που γίνεται στην πράξη κάποιες φορές είναι να χορηγούνται χαμηλότερες δόσεις από τις επιθυμητές με σκοπό τη μείωση της πιθανότητας της βλάβης στους υγιείς ιστούς και την αποφυγή ανεπιθύμητων παρενεργειών. Αυτή είναι η σημαντική διαφορά μεταξύ της συμβατικής ακτινοθεραπείας με φωτόνια (ακτίνες X-γ) και της ακτινοθεραπείας με ιόντα άνθρακα.

Το πλεονέκτημα λοιπόν των ιόντων άνθρακα είναι ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον έλεγχο και τη διαχείριση του καρκίνου, μειώνοντας σημαντικά την πιθανότητα βλάβης σε υγιείς ιστούς και τα ζωτικά όργανα. Για να αποφευχθούν οι άσκοπες παρενέργειες από τους περιβάλλοντες υγιείς ιστούς η τεχνική της ακτινοθεραπείας με ιόντα άνθρακα έχει εξελιχθεί τις τελευταίες τρεις δεκαετίες επιτρέποντας την καλύτερη στόχευση του όγκου, με ακόμα μεγαλύτερη ακρίβεια. Η κατεύθυνση, το σχήμα και η δοσολογία της δέσμης ιόντων άνθρακα είναι προκαθορισμένα από τον ακτινοθεραπευτή-ογκολόγο και τον ακτινοφυσικό με ακρίβεια μικρότερη του χιλιοστού. Η δέσμη ιόντων άνθρακα στοχεύει επιλεκτικά το σχήμα και το βάθος του όγκου ώστε ο υγιής ιστός να παραμένει υγιής λαμβάνοντας την ελάχιστη δόση. Συμπερασματικά, οι φυσικές ιδιότητες μίας δέσμης ιόντων άνθρακα την κάνουν να υπερτερεί από μία αντίστοιχη δέσμη φωτονίων «συμβατικής» ακτινοβολίας σε ακρίβεια κατανομής της δόσης. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα με την ακτινοβολία ιόντων άνθρακα να μπορούμε να χορηγήσουμε μεγαλύτερες θεραπευτικές δόσεις στον όγκο και ταυτόχρονα μικρότερες δόσεις στους περιβάλλοντες υγιείς ιστούς, κάτι που μεταφράζεται σε καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα με λιγότερες παρενέργειες.

Η ακτινοθεραπεία ιόντων άνθρακα θεωρητικά ενδείκνυται για κάθε είδος καρκινικού όγκου και για κάθε ηλικία ασθενούς. Πρακτικά όμως γίνεται αυστηρή επιλογή στα περιστατικά που καλύπτουν οι κρατικές ή οι δημόσιες ασφαλιστικές εταιρίες, επειδή είναι ακόμα περιορισμένος ο αριθμός κέντρων ακτινοθεραπείας ιόντων άνθρακα που υπάρχουν στον κόσμο. Αυτό οφείλεται στο γεγονός αυτού του είδους η ακτινοθεραπεία απαιτεί έναν ογκώδη, υπερσύγχρονο και εξαιρετικά δαπανηρό εξοπλισμό, που δεν είναι διαθέσιμος παρά μόνο σε λίγες χώρες. Έτσι, τα

περιστατικά που επιλέγονται κατά προτεραιότητα, είναι όγκοι που η συμβατική ακτινοθεραπεία με φωτόνια ή ηλεκτρόνια δεν μπορεί να δώσει την απαιτούμενη θεραπευτική δόση γιατί περιορίζεται από τις γύρω ευαίσθητες δομές (οπτικά νεύρα, οπτικό χίασμα, στέλεχος του εγκεφάλου, νωτιαίο μυελό). Είναι συνήθως ενδοκρανιακοί όγκοι της βάσης του κρανίου (χορδώματα, χονδροσαρκώματα, κακοήθη ή άτυπα μηνιγγιώματα), όγκοι που εδράζονται στην ρινική κοιλότητα ή στα ιγμόρεια και είναι πολύ κοντά ή σε επαφή με το οπτικό νεύρο ή το οπτικό χίασμα, παρασπονδυλικοί όγκοι κ.α. Τεχνικά αυτό εξαρτάται από το είδος του επιταχυντή που διαθέτει κάθε κέντρο. Οι επιταχυντές μικρής ενέργειας (μέχρι 70 MeV) είναι αποτελεσματικοί για το μελάνωμα της ίριδας του ματιού, ενώ για τους όγκους που βρίσκονται βαθύτερα στο σώμα και στο κρανίο απαιτούνται μεγαλύτερης ενέργειας μηχανήματα (>150 MeV). Ειδικότερα για τα παιδιά, τα ιόντα άνθρακα θεωρούνται καταλληλότερα σε σύγκριση με τα φωτόνια, δεδομένου ότι επηρεάζουν λιγότερο τους γύρω υγιείς ιστούς, γεγονός που μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης νέων όγκων καθώς το παιδί μεγαλώνει [30].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

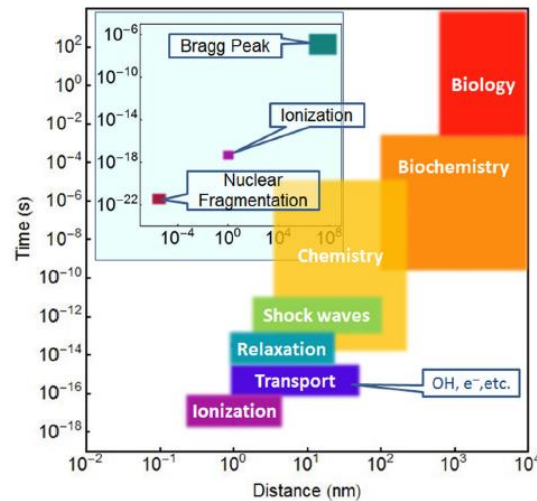
ΠΟΛΥΕΠΙΠΕΔΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΚΑΙ ΑΛΛΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΒΛΑΒΩΝ ΑΠΟ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ ΙΟΝΤΩΝ

4.1 Εισαγωγή στην πολυεπίπεδη προσέγγιση

Όταν η δέσμη ιόντων διασχίζει έναν ιστό υπάρχουν επιδράσεις σε πολλαπλά επίπεδα. Σημαντικό ρόλο σε αυτές έχει το γεγονός ότι η εναπόθεση μεγάλων δόσεων γίνεται κοντά στην κορυφή του Bragg. Αυτό συμβαίνει επειδή η ανελαστική ενεργός διατομή των αλληλεπιδράσεων των βλημάτων με τα μόρια του μέσου αυξάνεται μέχρι τις μέγιστες τιμές καθώς η ταχύτητα του βλήματος μειώνεται. Έτσι, η εναπόθεση της ενέργειας στον ιστό ανά μονάδα μήκους της διαδρομής του ιόντος μεγιστοποιείται σε απόσταση 1 mm από την τροχιά του ιόντος. Η θέση της κορυφής Bragg εξαρτάται από την αρχική ενέργεια των ιόντων. Τυπικά βάρη για ιόντα άνθρακα (σε υγρό νερό που αντιπροσωπεύει ιστό) κυμαίνονται από περίπου 2,5 έως 28 cm, καθώς η αρχική ενέργεια κυμαίνεται από 100 έως 430 MeV / u [31].

Η πολυεπίπεδη προσέγγιση, όπως δηλώνει και το όνομά της, αναδεικνύει το γεγονός ότι εμπλέκονται σημαντικές αλληλεπιδράσεις σε μια ποικιλία χρονικών, χωρικών και ενεργειακών κλιμάκων (Εικόνα 4.1). Αυτό που ξεχωρίζει αυτή την προσέγγιση από άλλες, είναι η πληρότητά της σε σχέση με τα αποτελέσματα που συμβαίνουν σε όλες τις κλίμακες, που σχετίζονται με τη βλάβη από ακτινοβολία. Αρχικά η προσέγγιση αυτή διατυπώθηκε με σκοπό την αποσαφήνιση των φυσικών, χημικών, ή βιολογικών επιδράσεων που είναι σημαντικά ή κυριαρχούν σε κάθε κλίμακα χρόνου, χώρου και ενέργειας. Ο πρακτικός στόχος της πολυεπίπεδης προσέγγισης είναι ο υπολογισμός της σχετικής βιολογικής αποτελεσματικότητας (Relative Biological Effectiveness, RBE), ένα από τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά της επίδρασης των ιόντων σε σύγκριση με αυτή των φωτονίων. Το RBE ορίζεται ως λόγος της δόσης μιας ακτινοβολίας αναφοράς (συνήθως φωτονίων) προς τη δόση άλλης ακτινοβολίας υπό δοκιμή που θα δώσει το ίδιο βιολογικό αποτέλεσμα, όπως είναι ο θάνατος ενός δεδομένου ποσοστού κυττάρων σε μια ακτινοβολημένη περιοχή. Ένα άλλο σημαντικό χαρακτηριστικό είναι ο λόγος επαυξήσεως οξυγόνου (Oxygen Enhancement Ratio, OER), ο οποίος ορίζεται ως ο λόγος της δόσης που απαιτείται για κάποιο βιολογικό αποτέλεσμα, υπό

υποξικές συνθήκες (μειωμένη συγκέντρωση οξυγόνου), προς τη δόση που απαιτείται για το ίδιο βιολογικό αποτέλεσμα, υπό συνθήκες επαρκούς οξυγονώσεως. Όταν η συγκέντρωση του οξυγόνου αυξάνεται, προκαλείται αύξηση της ακτινοευαισθησίας των κυττάρων (δηλαδή αυξάνονται οι κυτταρικές βλάβες), άρα και της τιμής του OER. Η αύξηση της συγκέντρωσης του οξυγόνου προκαλεί αύξηση του ρυθμού παραγωγής ελευθέρων ριζών, και έτσι, αύξηση των βλαβών DNA.



Εικόνα 4.1. Χαρακτηριστικά, διαδικασίες και κλάδοι που σχετίζονται με την ακτινοθεραπεία παρουσιάζονται σε διάγραμμα διαστήματος-χρόνου, το οποίο δείχνει προσεγγιστικές χρονικές και χωρικές κλίμακες των φαινομένων. Το χρονικό από τους ιονισμούς σε βιολογικές επιδράσεις σε κυτταρικό επίπεδο φαίνεται στο κύριο σχήμα και τα χαρακτηριστικά της διάδοσης ιόντων εμφανίζονται στο ένθετο [31].

4.2 Πολλαπλά επίπεδα βλάβης από ακτινοβολία ιόντων

Οι βλάβες λόγω ιοντίζουσας ακτινοβολίας αρχίζουν καθώς τα ιόντα προσπίπτουν στον ιστό. Αρχικά, έχουν ενέργειες που κυμαίνονται από μερικά έως εκατοντάδες MeV. Κατά τη διάρκεια της διάδοσης μέσω ιστού χάνουν την ενέργειά τους λόγω διεργασιών ιονισμού, διέγερσης, πυρηνικού θρυμματισμού κ.λπ. Το μεγαλύτερο μέρος της απώλειας ενέργειας του ιόντος μεταφέρεται στους ιστούς. Φυσικά, η βλάβη από ακτινοβολία σχετίζεται με αυτή τη μεταφερόμενη ενέργεια και η δόση (δηλαδή, η εναποτιθέμενη πυκνότητα ενέργειας) είναι ένας κοινός δείκτης για την εκτίμηση της ζημίας. Το προφίλ της LET κατά μήκος της διαδρομής του ιόντος χαρακτηρίζεται από μια σταθερότητα η οποία ακολουθείται από την αιχμηρή κορυφή Bragg. Η θέση αυτής της αιχμής εξαρτάται από η αρχική ενέργεια του ιόντος και σηματοδοτεί τη θέση της μέγιστης βλάβης από ακτινοβολία.

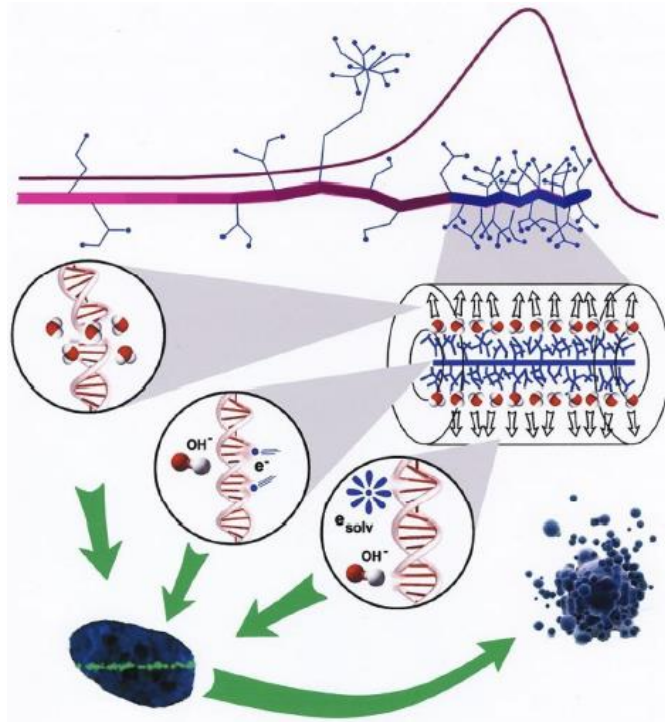
Στη διαδικασία της ακτινοθεραπείας, ο όγκος «σαρώνεται» με την κορυφή Bragg τόσο πλευρικά όσο και κατά μήκος. Η ενεργητική κατά μήκος σάρωση επιτυγχάνεται με την αλλαγή της αρχικής ενέργειας των βλημάτων, ενώ η παθητική με τη χρήση διασκορπιστήρων με μεταβλητό πάχος μπροστά από τον στόχο. Προκειμένου να εναποθετηθεί μια μεγάλη δόση στο στόχο και ελάχιστη στους γύρω υγιείς ιστούς.

Οι άμεσες βλάβες που προκαλούνται από τα ιόντα είναι ένα μικρό κλάσμα της συνολικής, καθώς, μεγάλη συνεισφορά στην βλάβη έχουν τα δευτερογενή ηλεκτρόνια και οι ελεύθερες ρίζες που παράγονται στις διεργασίες ιονισμού και στη διέγερση του μέσου από τα ιόντα. Τα δευτερογενή ηλεκτρόνια παράγονται σε ένα σύντομο χρονικό διάστημα $10^{-18} - 10^{-17}$ s ακολουθώντας το πέρασμα του ιόντος και τα περισσότερα από αυτά έχουν ενέργεια κάτω από 50 eV (άνω του 80% για ένα ιόν ενέργειας 0.3 MeV / u) και μόνο λίγα (κάτω του 10% για ιόντα 0.3 MeV / u) έχουν ενέργεια μεγαλύτερη από 100 eV. Αυτό έχει πολλές σημαντικές συνέπειες. Πρώτον, η διάδοση αυτών των ηλεκτρονίων στον ιστό είναι μικρή, περίπου 10 nm. Δεύτερον, η γωνιακή κατανομή των ταχυτήτων τους, καθώς εκτοξεύονται από το άτομό τους και διασκορπίζονται, είναι σε μεγάλο βαθμό ομοιόμορφη. Αυτό επιτρέπει σε κάποιον να εξετάσει τη μεταφορά τους με προσέγγιση τυχαίας διαδρομής [32,33].

Την επόμενη χρονική κλίμακα $10^{-16} - 10^{-15}$ s αντιστοιχεί στη διάδοση των δευτερογενών ηλεκτρονίων στον ιστό. Αυτά τα ηλεκτρόνια (που ξεκινούν με περίπου 45-50 eV ενέργεια) καλούνται βαλλιστικά. Σε υγρό νερό, οι μέσες ελεύθερες διαδρομές των ηλεκτρονίων (50 eV) που συγκρούονται ελαστικά και ιονίζουν είναι περίπου 0,43 και 3,5 nm, αντίστοιχα. Αυτό σημαίνει ότι ιονίζουν ένα μόριο μετά από περίπου επτά ελαστικές συγκρούσεις, ενώ η πιθανότητα του δεύτερου ιονισμού είναι μικρή. Έτσι, τα δευτερογενή ηλεκτρόνια χάνουν το μεγαλύτερο μέρος της ενέργειας τους μέσα στις πρώτες 20 συγκρούσεις και αυτό συμβαίνει σε απόσταση 1-1,5 nm από τη διαδρομή των ιόντων. Μετά από αυτό συνεχίζουν την διάδοσή τους, συγκρουόμενα ελαστικά με τα μόρια του μέσου έως ότου δεσμευθούν ή επιδιαλυτωθούν. Τα χαμηλής ενέργειας αυτά ηλεκτρόνια παραμένουν σημαντικός παράγοντες για τη βιοποικιλότητα, καθώς μπορούν να προσκολληθούν σε βιομόρια όπως το DNA προκαλώντας βλάβες όπως επίσης και τα επιδιαλυτωμένα ηλεκτρόνια [33,34].

Επιπλέον, η ενέργεια που χάνεται από τα ηλεκτρόνια κατά τη διάρκεια του προηγούμενου σταδίου, λόγω των ιονισμών, διεγέρσεων και αλληλεπιδράσεων των ηλεκτρονίων με τα άτομα, μεταφέρεται στο μέσο. Ως αποτέλεσμα αυτού, μια περιοχή του μέσου, εντός κυλίνδρου ακτίνας περίπου 1-1,5 nm (για ιόντα όχι βαρύτερα από το σίδηρο) γύρω από τη διαδρομή του ιόντος, γίνεται πολύ θερμή. Μέσα σε αυτόν τον θερμό κύλινδρο η πίεση αυξάνεται κατά ένα συντελεστή περίπου 10^3 σε σύγκριση με την πίεση στο μέσο έξω από τον κύλινδρο. Αυτή η πίεση αυξάνεται για διάστημα περίπου $10^{-14} - 10^{-13}$ s και είναι η πηγή ενός κυλινδρικού κρουστικού κύματος. Αυτό το κρουστικού κύμα διαδίδεται μέσω του μέσου για περίπου $10^{-13} - 10^{-11}$. Αν το κρουστικού κύμα είναι αρκετά ισχυρό (η ισχύς εξαρτάται από την απόσταση από τη διαδρομή του ιόντος και το LET), μπορεί να προκαλέσει άμεση βλάβη με τη θραύση ομοιοπολικών δεσμών σε ένα μόριο DNA. Εκτός αυτού, η ακτινική συλλογική κίνηση που συμβαίνει κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου είναι καθοριστικής σημασίας για την εξάπλωση ιδιαίτερα δραστικών ειδών, όπως οι ρίζες υδροξυλίου και τα επιδιαλυτωμένα ηλεκτρόνια, σε μια μεγαλύτερη ακτινική απόσταση (μέχρι δεκάδες nm), αυξάνοντας έτσι την έκταση των επιπτώσεων ενός ιόντος [34,35]

Η εκτίμηση της πρωταρχικής βλάβης στο DNA των μορίων και άλλων μερών των κυττάρων λόγω των παραπάνω αποτελεσμάτων γίνεται μέσα από την πολυεπίπεδη προσέγγιση. Αυτή η ζημιά συμβαίνει εντός 10^{-5} s από το πέρασμα του ιόντος και περιλαμβάνει διάφορες βλάβες στο DNA και σε άλλα βιομόρια. Μερικές από αυτές τις βλάβες μπορεί να επισκευαστούν από το ζωντανό σύστημα, αλλά κάποιες άλλες όχι, με αποτέλεσμα να τον κυτταρικό θάνατο. Στην Εικόνα 4.2 απεικονίζονται τα παραπάνω.



Εικόνα 4.2. Βιολογική βλάβη από ακτινοβολία ιόντων. Η εξάπλωση των ιόντων τελειώνει κατά την κορυφή Bragg (πάνω δεξιά). Δευτερεύοντα ηλεκτρόνια και ρίζες διαδίδονται μακριά από τη διαδρομή του ιόντος καταστρέφοντας τα βιομόρια (κεντρικός κύκλος). Μεταφέρουν την ενέργεια στο μέσο μέσα στον κύλινδρο και έτσι αυξάνεται η θερμοκρασία και η πίεση στο εσωτερικό του. Το κρουστικό κύμα λόγω αυτής της αύξησης της πίεσης μπορεί να βλάψει τα βιομόρια (αριστερός κύκλος), αλλά επίσης διαδίδει αποτελεσματικά δραστικά είδη, όπως οι ρίζες και τα επιδιαλυτωμένα ηλεκτρόνια σε μεγαλύτερες αποστάσεις (δεξιός κύκλος). Ένα ζωντανό κύτταρο αποκρίνεται σε όλες τις εμφανιζόμενες βλάβες DNA δημιουργώντας εστίες (ορατές στα κερωμένα κύτταρα), στις οποίες τα ένζυμα προσπαθούν να επιδιορθώσουν τις προκαλούμενες αλλοιώσεις. Εάν αυτές οι προσπάθειες είναι ανεπιτυχείς, το κύτταρο πεθαίνει. ένα αποπτωτικό κύτταρο εμφανίζεται στο κάτω δεξιά γωνία [36].

4.3 Εξάπλωση ιόντων σε ιστό και πρωτογενής ιονισμός του μέσου

4.3.1 Τα κύρια χαρακτηριστικά της διάδοσης των ιόντων στο μέσο

Τα ιόντα εισέρχονται στο μέσο με μια υπο-σχετικιστική ενέργεια (για θεραπεία, η ενέργεια των ιόντων άνθρακα κυμαίνεται από 100 - 420 MeV / u και η ενέργεια πρωτονίων μπορεί να είναι μέχρι 250 MeV). Στη συνέχεια, τα ιόντα χάνουν την ενέργεια που διαδίδεται στον ιστό. Αυτή η διαδικασία περιγράφεται από την ισχύ πέδησης (power stop), S , του μέσου, που ορίζεται ως το πηλίκο του dE προς το

dx , όπου E είναι η μέση απώλεια κινητικής ενέργειας του ιόντος και x είναι το μήκος της διαδρομής του σωματιδίου στο υλικό.

$$S = - \frac{dE}{dx} \quad (4.1)$$

Για βλήματα όπως πρωτόνια ή βαρύτερα ιόντα, δεν υπάρχει μεγάλη διαφορά μεταξύ της απώλειας της ενέργειάς τους και της ενέργειας που μεταφέρεται στο μέσο ανά μονάδα μήκους της τροχιάς τους (LET). Ως εκ τούτου, οι όροι "LET" και "power stop" χρησιμοποιούνται συνώνυμα. Η κατανομή LET για ιόντα χαρακτηρίζεται από ένα σταθερό επίπεδο που ακολουθείται από την απότομη κορυφή Bragg, όπου η δόση γίνεται μέγιστη. Η «ουρά» στο τελείωμα προκαλείται από την ενέργεια απώλεια των ελαφρύτερων προϊόντων πυρηνικής θραύσης, όπως πρωτόνια, νετρόνια, α -σωματίδια κ.λπ.

4.3.2 Η απλή διαφορική ενεργός διατομή ιονισμού (Singly-Differentiated Cross Sections, SDCS)

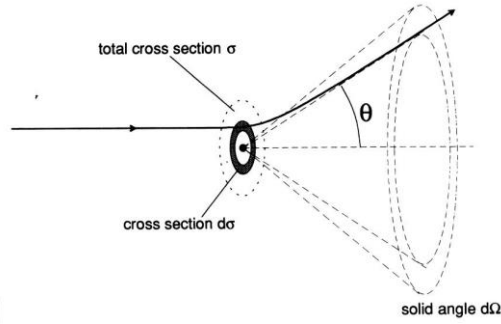
Έστω ένα σωματίδιο που προσεγγίζει από κάποια απόσταση έναν ακίνητο πυρήνα και προσπίπτει τυχαία οπουδήποτε μέσα από ένα κύκλο ακτίνας a με κέντρο τον πυρήνα. Τότε η πιθανότητα αλληλεπίδρασης είναι αντιστρόφως ανάλογη του εμβαδού πa^2 , δηλαδή

$$\text{πιθανότητα αλληλεπίδρασης} = \frac{\sigma_{tot}}{\pi a^2} \quad (4.2)$$

Η σταθερά αναλογίας, σ_{tot} , ονομάζεται ολική ενεργός διατομή. Έχει διαστάσεις εμβαδού και μπορεί να θεωρηθεί σαν το ενεργό εμβαδό που παρουσιάζει ο πυρήνας στο επερχόμενο σωματίδιο. Η ενεργός διατομή είναι συλλογική ιδιότητα του σωματιδίου και του πυρήνα που αλληλεπιδρούν και εξαρτάται από τον τύπο των σωματιδίων και την ενέργειά τους.

Ο δακτυλοειδής τομέας $d\sigma$ μέσα στο οποίο θα γίνει η παρέκκλιση γωνίας θ σε μία στερεά γωνία $d\Omega$, είναι η διαφορική ενεργός διατομή $d\sigma/d\Omega$.

$$\frac{d\sigma}{d\Omega} = \frac{1}{2\pi \sin \theta} \frac{d\sigma}{d\theta} \quad (4.3)$$



Εικόνα 4.3. Διαφορική ενεργός διατομή [37].

Η απλή διαφορική ενεργός διατομή ιονισμού (Singly-Differentiated Cross Sections, SDCS) εξαρτάται από την κινητική ενέργεια των δευτερογενών ηλεκτρονίων, από τα χαρακτηριστικά των μορίων του νερού, καθώς και από την ταχύτητα v και το φορτίο $z|e|$ του ιόντος. Μια μέθοδος υπολογισμού της μικροσκοπικής απλής διαφορικής ενεργούς διατομής, στηριζόμενη στον διηλεκτρικό φορμαλισμό, είναι με τη χρήση της συνάρτησης απώλειας ενέργειας (Energy Loss Function, ELF) του υλικού μέσου:

$$ELF = \text{Im} \left[\frac{-1}{\epsilon(k, \mathcal{E})} \right] = \frac{\alpha(Z)\mathcal{E}}{[\mathcal{E}^2 - b^2(k)]^2 + c^2(Z)\mathcal{E}^2} \quad (4.4)$$

όπου $\epsilon(k, \mathcal{E})$ είναι η σύνθετη διηλεκτρική συνάρτηση, $\hbar \cdot k$ η μεταφερόμενη ορμή και \mathcal{E} η μεταφερόμενη ενέργεια κατά τη διέγερση. Αυτός ο φορμαλισμός επιτρέπει τον υπολογισμό των SDCS όχι μόνο για υγρό νερό αλλά και για πραγματικό βιολογικό μέσο το οποίο μπορεί να περιέχει σακχαρώδη αμινοξέα, κ.α. [38,39]

Σύμφωνα με αυτόν τον φορμαλισμό, οι μικροσκοπικές (μη-σχετικιστικές) SDCS για τον ιονισμό ενός ηλεκτρονίου i κινητικής ενέργειας W , από βλήμα ιόντος ενέργειας T και μάζας M , δίνονται από τη σχέση:

$$\frac{d\sigma(W, \mathcal{E})}{dW} = \frac{e^2}{N \pi \hbar^2} \cdot \frac{Mz^2}{T} \cdot \int_{k^-}^{k^+} \text{Im} \left[\frac{-1}{\epsilon(k, W + I_i)} \right] \frac{1}{k} dk \quad (4.5)$$

όπου

$$k_{\mp} = \sqrt{2M} (\sqrt{T} \mp \sqrt{T - \mathcal{E}}) \quad (4.6)$$

Εξίσωση (4.6) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για βλήματα διαφορετικού φορτίου λαμβάνοντας υπόψη την κατάσταση φορτίου τους, ή για ηλεκτρόνια εισάγοντας έναν

κατάλληλο όρο στο ολοκλήρωμα και εφαρμόζοντας τα κατάλληλα όρια ολοκλήρωσης.

Η εξίσωση (4.6) απαιτεί τη συμβολή του καθενός ηλεκτρονίου του στόχου στην ELF και η τελευταία συνήθως μετράται για όλες τις διεγέρσεις και ιονισμούς του ηλεκτρονιακού συστήματος στο οπτικό όριο ($k = 0$). Έτσι, ο αλγόριθμος για την απόκτηση των δεδομένων για $k > 0$ και τον διαχωρισμό της ELF σε διαφορετικά ηλεκτρονικά κελύφη είναι επιπλέον απαραίτητος στην πειραματικά μετρούμενη ELF.

Η ELF στο οπτικό όριο ($k = 0$) (OELF), για βιο-οργανικές συμπυκνωμένες ενώσεις και για υγρό νερό που μάλλον παρόμοια, μπορεί να παραμετροποιηθεί με μια συνάρτηση τύπου Drude:

$$OELF = Im \left[\frac{-1}{\epsilon(k=0, \mathcal{E})} \right] = \frac{\alpha(Z)\mathcal{E}}{[\mathcal{E}^2 - b^2(Z)]^2 + c^2(Z)\mathcal{E}^2} \quad (4.7)$$

όπου $\alpha(Z)$, $b(Z)$ και $c(Z)$ είναι οι συναρτήσεις του μέσου ατομικού αριθμού του στόχου Z , που αντιστοιχεί στο ύψος, τη θέση και το πλάτος. Ενώ τα $b(Z)$ και $c(Z)$ είναι παραμετρικές συναρτήσεις, το $\alpha(Z)$ λαμβάνεται με την επιβολή του κανόνα αθροίσματος και συνδέεται με τον αριθμό των ηλεκτρονίων στον στόχο Z . Χρησιμοποιώντας αυτήν την προσέγγιση η ELF μιας τυχαίας βιο-οργανικής ένωσης μπορεί να εκτιμηθεί ακόμη και στην περίπτωση που δεν υπάρχουν πειραματικά δεδομένα. Μια ευρεία ποικιλία αλγορίθμων για τον υπολογισμό της ELF στο οπτικό όριο ($k > 0$) είναι διαθέσιμα λόγω της εκτεταμένης έρευνας [40].

Το ζήτημα του διαχωρισμού της ELF σε συνεισφορές από διαφορετικά κελύφη έχει μελετηθεί για υγρό νερό, παρέχοντας παραμετροποιήσεις του διαχωρισμού της ELF σε ιονισμούς και διέγερσης που προέρχονται από κάθε διαφορετικό κέλυφος. Για να περιγράψουμε τον ιονισμό εξωτερικών κελυφών των βιομορίων (όπως βάσεις DNA, αλυσίδα φωσφορικού σακχάρου DNA, ορισμένα αμινοξέα κ.α.), υπολογίζεται η μέση τιμή των ενεργειών σύνδεσής τους, \bar{I} . Τα ηλεκτρόνια εξωτερικού κελύφους θα ιοντιστούν αν η μεταφερόμενη ενέργεια ικανοποιεί τη συνθήκη $\mathcal{E} > \bar{I}$. Τότε η ενέργεια του εκτοξευόμενου ηλεκτρονίου είναι $W = \mathcal{E} - \bar{I}$.

Οι μακροσκοπικές Λ (μη σχετικιστικές) SDCS για τον ιονισμό του ηλεκτρονικού φλοιού – i είναι:

$$\Lambda = N \cdot \sigma \quad (4.8)$$

όπου σ οι μικροσκοπικές SDCS και έτσι μακροσκοπικές SDCS δίνονται από την εξίσωση

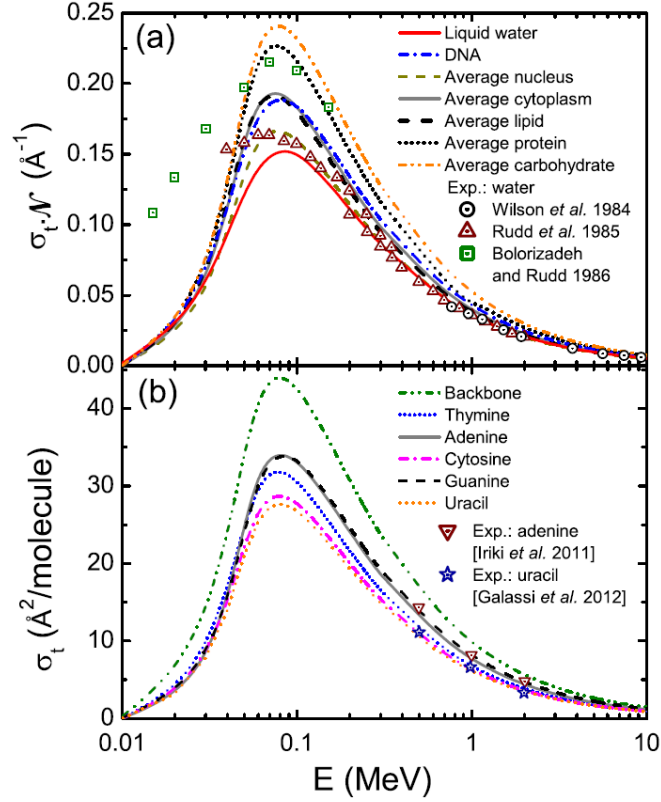
$$\frac{d\Lambda(W, \mathcal{E})}{dW} = \frac{e^2}{\pi \hbar^2} \cdot \frac{Mz^2}{T} \cdot \int_{k^-}^{k^+} \text{Im} \left[\frac{-1}{\epsilon(k, W + I_i)} \right] \frac{1}{k} dk \quad (4.9)$$

Οι συνολικές ενεργές διατομές ιονισμού (Total Ionization Cross Sections, TICS) μπορούν επίσης να υπολογιστούν για διάφορα βιομόρια που σχετίζονται με την ιοντίζουσα ακτινοθεραπεία καρκίνου. Αυτό γίνεται με την ολοκλήρωση τις μακροσκοπικής SDCS όπως φαίνεται στην εξίσωση που ακολουθεί,

$$TICS = \Lambda(T) = \int_0^\infty \frac{d\Lambda(T, W)}{dW} dW \quad (4.10)$$

Για παράδειγμα, στην εικόνα 4.4 (a) υπολογίζονται οι μακροσκοπικές TICSs για την επίδραση πρωτονίων σε πέντε χαρακτηριστικά βιολογικά υλικά που σχετίζονται με τη θεραπεία του καρκίνου: νερό, ξηρό DNA ($C_{20}H_{27}N_7O_{13}P_2$), πρωτεΐνες, λιπίδια, και τον πυρήνα του κυττάρου. Επίσης φαίνονται και τα πειραματικά δεδομένα για υδρατμούς. Βλέπουμε ότι συμφωνούν με τις θεωρητικές καμπύλες για ενέργειες άνω του 0.01 MeV, όπου εφαρμόζεται η πρώτη προσέγγιση Born. Από αυτά τα αποτελέσματα παρατηρούμε ότι το νερό έχει τη μικρότερη πιθανότητα ιονισμού από τους υπόλοιπους βιολογικούς στόχους. Στην εικόνα 4.4 (b) φαίνονται οι μικροσκοπικές TICSs ανά μόριο για την επίδραση πρωτονίων στα μοριακά συστατικά του DNA, όπως η αδενίνη, η κυτοσίνη, η γουανίνη, η θυμίνη και η αλυσίδα (φωσφορικά σάκχαρα) του DNA. Επίσης εμφανίζονται πειραματικά δεδομένα σε υψηλές ενέργειες για αδενίνη, οι οποίες βρίσκονται σε άριστη συμφωνία με τις προβλέψεις αναφοράς. Αυτή η μέθοδος επιτρέπει σε κάποιον να υπολογίσει την πιθανότητα ιονισμού του καθενός συστατικού του μορίου DNA, γεγονός που δίνει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την ευαισθησία του καθενός σε βλάβες από ακτινοβολία. Σύμφωνα με αυτά τα αποτελέσματα, η αλυσίδα του DNA (φωσφορικά σάκχαρα) είναι το πιο πιθανό μέρος του DNA που πρόκειται να ιοντιστεί και, μεταξύ των βάσεων, η αδενίνη και η γουανίνη είναι οι πιο ευαίσθητες σε ιονισμό από πρωτόνια. Το γεγονός αυτό θα μπορούσε έχει σημαντικές επιπτώσεις στις βλάβες του DNA, καθώς φαίνεται ότι θραύση στη μία ή και στις δύο αλυσίδες θα μπορούσε να είναι περισσότερο πιθανή από ότι η βλάβη σε κάποια αζωτούχα

βάση, ή ότι περιοχές του DNA με μεγαλύτερη συγκέντρωση αδενίνης ή γουανίνης είναι πιθανότερο να υποστούν βλάβη από ακτινοβολία σε σχέση με άλλα μέρη του γονιδιώματος [41].



Εικόνα 4.4. (a) Υπολογισμένες μακροσκοπικές TICS για την επίδραση πρωτονίου σε υγρό νερό, DNA, πρωτεΐνη, λιπίδια και κυτταρικό πυρήνα. (b) Υπολογισμένες μικροσκοπικές TICS για την επίδραση πρωτονίων στα συστατικά του DNA αδενίνη, κυτοσίνη, γουανίνη, θυμίνη και στην αλυσίδα του φωσφορικού σακχάρου του DNA. Τα σύμβολα είναι τα πειραματικά δεδομένα και N η μοριακή πυκνότητα του στόχου [41].

4.3.3 Το φαινόμενο μεταφοράς του φορτίου

Τα προσπίπτοντα ιόντα συνήθως απογυμνώνονται από όλα τα ηλεκτρόνια, αλλά καθώς επιβραδύνουν δεσμεύουν τα ηλεκτρόνια και το φορτίο τους μειώνεται. Η εξάρτηση του φορτίου των ιόντων από την ταχύτητά τους, φαίνεται στον παρακάτω εμπειρικό τύπο για το ενεργό φορτίο (effective charge), z_{eff} :

$$z_{eff} = z \left(1 - \exp(-125\beta z^{-2/3}) \right) \quad (4.11)$$

όπου z είναι το φορτίο του απογυμνωμένου ιόντος. Αυτός ο τύπος είναι αποτέλεσμα μελετών της απώλειας ενέργειας των ιόντων σε γαλακτώματα. Εκτός από τον υπολογισμό του ενεργού φορτίου, μπορούν να υπολογιστούν και οι διακυμάνσεις

του. Αυτές οι διακυμάνσεις είναι σημαντικές δεδομένου ότι η LET αυξάνεται αναλογικά με το z^2 και αν το LET γίνει αρκετά μεγάλο, ποιοτικές διαφορές που σχετίζονται με θερμομηχανικές επιδράσεις μπορεί να γίνουν σημαντικές [42,43].

Ανεξάρτητα από τη μέθοδο υπολογισμού του ενεργού φορτίου, για να βρεθεί η ισχύς πέδησης και το φάσμα των δευτερογενών ηλεκτρονίων, θα πρέπει να γίνει χρήση του ενεργού φορτίου z_{eff} , το οποίο μειώνεται με τη μείωση της ενέργειας, κάνοντας την ενεργό διατομή ιονισμού μικρότερη. Από τη σχέση (4.11) φαίνεται ότι το ενεργό φορτίο μεταβάλλεται αργά για βλήμα με υψηλή ταχύτητα, αλλά μειώνεται ταχύτατα κοντά στην κορυφή Bragg. Επομένως, η μεταφορά φορτίου επηρεάζει σημαντικά το ύψος της κορυφής Bragg, και μετατοπίζει μόνο ελαφρώς τη θέση της προς την είσοδο του βλήματος. Αυτό συμβαίνει επειδή η ενεργός διατομή πέδησης ως συνάρτηση της ταχύτητας έχει μια απότομη κορυφή καθώς η ταχύτητα μειώνεται. Παράλληλα, το σ_{st} είναι ανάλογο του z_{eff}^2 . Αν το τελευταίο μειώνεται με την πτώση του V , η κορυφή Bragg μετατοπίζονται προς την κατεύθυνση της εισόδου της δέσμης στον ιστό.

4.3.4 Ενεργειακό φάσμα από δευτερογενή ηλεκτρόνια

Το πιο σημαντικό αποτέλεσμα που λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια της διάδοσης του ιόντος σε ιστό είναι ο ιονισμός του μέσου. Τότε είναι που παράγεται ένας σημαντικός παράγοντας στις βλάβες από ακτινοβολία, τα δευτερογενή ηλεκτρόνια. Για την κατανόηση των φαινομένων που σχετίζονται με αυτά χρειάζεται ο αριθμός των ηλεκτρονίων που παράγονται ανά μονάδα μήκους της τροχιάς του ιόντος και η κατανομή της ενέργειάς τους με τη βοήθεια των διαφορικών ενεργών διατομών.

Ο ποσότητα του ενδιαφέροντος είναι η πιθανότητα να παραχθούν N_e δευτερογενή ηλεκτρόνια με κινητική ενέργεια W , στο διάστημα dW , που εκπέμπεται από ένα τμήμα Δx της τροχιάς ενός ιόντος σε βάθος x , που αντιστοίχως έχει κινητική ενέργεια E . Αυτή η ποσότητα είναι ανάλογη με την απλή διαφορική ενεργό διατομή ιονισμού (SDCS),

$$\frac{dN_e(W,E)}{dW} = n\Delta_x \frac{d\Lambda}{dW} \quad (4.12)$$

όπου n είναι η πυκνότητα των μορίων του μέσου (για το νερό σε κανονικές συνθήκες $n \approx 3.3 \times 10^{22} \text{ cm}^{-3}$). Η εξίσωση (4.12) συνδέει το ενεργειακό φάσμα των δευτερογενών ηλεκτρονίων με το SDCS ανεξάρτητα από τη μέθοδο με την οποία τα τελευταία λαμβάνονται.

Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό που μπορεί να επιτευχθεί από το SDCS είναι η μέση ενέργεια των δευτερογενών ηλεκτρονίων, $\langle W \rangle$, που δίνεται από:

$$\langle W \rangle (T) = \frac{1}{\Lambda(T)} \int_0^\infty W \frac{d\Lambda(W,T)}{dW} dW \quad (4.13)$$

4.4 Προσέγγιση της τυχαίας διαδρομής για την περιγραφή της μεταφοράς των δευτερογενών ηλεκτρονίων

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, τα περισσότερα από τα δευτερογενή ηλεκτρόνια έχουν ενέργεια κάτω από 50 eV. Αυτά λέγονται βαλλιστικά ηλεκτρόνια καθώς οι αλληλεπιδράσεις τους με μόρια μπορούν να περιγραφούν ως μια ακολουθία ελαστικών και ανελαστικών κρούσεων, μέχρις ότου η ενέργειά τους γίνει πολύ μικρή και ακολουθήσουν συζεύξεις με φωνόνια, επανασυνδέσεις, και άλλες κβαντικές διαδικασίες.

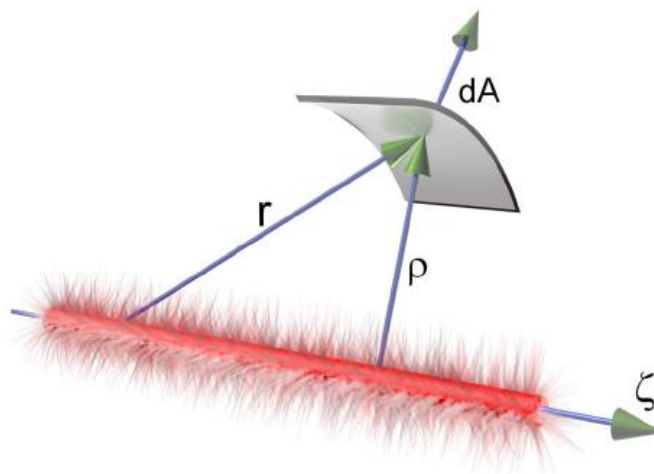
Ο κύριος μηχανισμός της βλάβης ακτινοβολίας από βαλλιστικά ηλεκτρόνια είναι οι ανελαστικές συγκρούσεις με τους στόχους όπως είναι το βιομόριο DNA. Επομένως, η πιθανότητα βλάβης είναι ένας συνδυασμός του αριθμού των ηλεκτρονίων (ή άλλων δευτερογενών σωματιδίων) που συγκρούονται με ένα τμήμα ενός βιομορίου και της πιθανότητας μιας δεδομένης ανελαστικής διεργασίας κατά την κρούση. Το πρώτο μέρος περιγράφεται από το χρονικό ολοκλήρωμα ροής (fluence) των ηλεκτρονίων ή άλλων σωματιδίων προς τον στόχο. Χρονικό ολοκλήρωμα ροής είναι το ολοκλήρωμα από της ροής των σωματιδίων (ο αριθμός σωματιδίων που χτυπά ένα μέρος της επιφάνειας του στόχου ανά μονάδα χρόνου) καθ' όλη τη διάρκεια του χρόνου μετά τη διέλευση του ιόντος και καθ' όλη την επιφάνεια του στόχου. Σε γενικές γραμμές, το ολοκλήρωμα ροής εξαρτάται από την απόσταση του στόχου από τη διαδρομή του ιόντος και τον γεωμετρικό προσανατολισμό του. Το δεύτερο μέρος, δηλαδή, η πιθανότητα μιας δεδομένης ανελαστικής διεργασίας κατά την κρούση, είναι πιο δύσκολο να αξιολογηθεί κυρίως λόγω της ποικιλίας των πιθανών διεργασιών. Ωστόσο, υπάρχουν πολλά δεδομένα

που επιτρέπουν σε κάποιον να κάνει λογικές ποσοτικές εκτιμήσεις για αυτήν την πιθανότητα.

Ας αρχίσουμε με τον υπολογισμό του χρονικού ολοκληρώματος ροής για έναν αριθμό σχετικών διαμορφώσεων. Σημαντικά χαρακτηριστικά, όπως η ακτινική δόση (radial dose) μπορεί επίσης να υπολογιστεί μέσω της ροής. Η προσέγγιση τυχαίας διαδρομής που χρησιμοποιείται για αυτά τα προβλήματα επιτρέπει σε κάποιον να κάνει απλούς αναλυτικούς υπολογισμούς της ροής. Η κύρια προϋπόθεση για τη χρήση αυτής της προσέγγισης είναι ότι η ελαστική και η ανελαστική σκέδαση των δευτερογενών ηλεκτρονίων είναι ισότροπη. Η ανισοτροπία στη γωνιακή εξάρτηση της ενεργούς διατομής για ηλεκτρόνια κάτω των 50 eV φαίνεται να είναι ασήμαντη. Όπως σημειώθηκε παραπάνω, πάνω από το 80% των δευτερογενών ηλεκτρονίων πληρούν αυτή την προϋπόθεση και μόνο λιγότερο από το 10% αυτών, με ενέργεια μεγαλύτερη από 100 eV, είναι που την παραβιάζουν σημαντικά [33].

4.4.1 Το χρονικό ολοκλήρωμα ροής των δευτερογενών ηλεκτρονίων.

Στην τρισδιάστατη αξονική συμμετρική διάδοση των βαλλιστικών ηλεκτρονίων από τον άξονα η σημαντική διαφορική ποσότητα είναι ο αριθμός των δευτερογενών ηλεκτρονίων, προερχόμενων από ένα τμήμα $d\zeta$ της διαδρομής των ιόντων, που διέρχεται μια περιοχή dA η οποία βρίσκεται σε μία απόσταση ρ από την πορεία του ιόντος. Το διάνυσμα \mathbf{r} συνδέει το στοιχείο $d\zeta$ με dA .



Εικόνα 4.5. Η γεωμετρία για τον υπολογισμό της ροής μέσα από τη στοιχειώδη επιφάνεια dA για τροχιά ιόντος κατά μήκος του άξονα ζ [31].

Ο αριθμός dN_A δίδεται από τη σχέση:

$$\begin{aligned} dN_A(\mathbf{r}, t) &= dt \, d\mathbf{A} \cdot D \nabla P(t, r) \frac{dN_e}{d\zeta} d\zeta \\ &= dt \, d\mathbf{A} \cdot D \mathbf{n}_r \frac{\partial P(t, r)}{\partial r} \frac{dN_e}{d\zeta} d\zeta \end{aligned} \quad (4.14)$$

όπου, $D = \bar{v} l / 6$ είναι ο συντελεστής διάχυσης, \bar{v} η μέση ταχύτητα των ηλεκτρονίων, l η ελαστική μέση ελεύθερη διαδρομή των ηλεκτρονίων, \mathbf{n}_r το μοναδιαίο διάνυσμα στην ακτινική διεύθυνση (από το τμήμα προς το κέντρο του εμβαδού $d\mathbf{A}$), και

$$P(t, r) = \left(\frac{3}{2\pi\bar{v}tl} \right)^{3/2} \exp\left(-\frac{3r^2}{2\bar{v}tl}\right) \quad (4.15)$$

είναι η πυκνότητα πιθανότητας να παρατηρηθεί ένα τυχαία κινούμενο ηλεκτρόνιο σε χρόνο t και σε απόσταση r από το σημείο αφετηρίας των ηλεκτρονίων.

Το επόμενο βήμα είναι ο υπολογισμός του αριθμού των σωματιδίων που προσπίπτουν στην επιφάνεια $d\mathbf{A}$, που ισούται με το χρονικό ολοκλήρωμα ροής πολλαπλασιασμένο με dA . Για τον σκοπό αυτό χρειάζεται η ολοκλήρωση της εξίσωσης (4.14) πάνω στο χρόνο. Έτσι, γίνεται αλλαγή μεταβλητών από το t στον αριθμό βημάτων από τα δευτερογενή ηλεκτρόνια k , χρησιμοποιώντας $\bar{v}t = kl$. Η εξίσωση (4.14), με την αντικατάσταση της (4.15) και την αλλαγή της μεταβλητής t σε k , γίνεται:

$$\begin{aligned} dN_A(\mathbf{r}) &= \int \frac{dN_A(\mathbf{r}, t)}{dt} dt \\ &= d\mathbf{A} \cdot \mathbf{n}_r \frac{dN_e}{d\zeta} d\zeta \int_{r/l}^{\infty} dk \frac{r}{2k} \left(\frac{3}{2\pi k l^2} \right)^{3/2} \exp\left(-\frac{3r^2}{2kl^2} - \gamma k\right) \end{aligned} \quad (4.16)$$

Ο εκθετικός συντελεστής εξασθένησης $e^{-\gamma k}$ εισάγεται προκειμένου να ληφθούν υπόψη ηλεκτρόνια που πέφτουν εκτός της τυχαίας διαδρομής. Όπου γ είναι ο συντελεστής εξασθένησης που ισούται με τον λόγο της ενεργούς διατομής κατά την διαδικασία στην οποία τα ηλεκτρόνια παύουν να είναι βαλλιστικά προς τη συνολική ενεργό διατομή. Ένα παράδειγμα μιας τέτοιας διαδικασίας είναι μια ανελαστική σύγκρουση ενός ηλεκτρονίου με ένα μόριο νερού, μετά την οποία η ενέργεια του ηλεκτρονίου πέφτει κάτω από κάποιο συγκεκριμένο όριο διέγερσης ή ιονισμού που σχετίζεται με τα μόρια του μέσου. Το ηλεκτρόνιο τότε, δεν παύει εντελώς να

αποτελεί παράγοντα βλάβης από ακτινοβολία, καθώς αυτό μπορεί να προσκολληθεί σε ένα μόριο και να επιφέρει τη διάσπασή του, αλλά τέτοια ηλεκτρόνια εξαιρούνται από τη μεταβίβαση ακτινικής δόσης. Το κατώτερο όριο, r/l , που εισάγεται στην εξίσωση (4.16), αντιστοιχεί στην αρχική στιγμή που ένα σωματίδιο εκπέμπεται σε χρόνο μηδέν και μπορεί να φτάσει στο τμήμα dA που βρίσκεται σε απόσταση r μακριά από το σημείο εκπομπής. Μεταφράζεται ως ο ελάχιστος αριθμός μέσω ελεύθερων διαδρομών που απαιτούνται για να διανύσει αυτή την απόσταση.

Μετά την ολοκλήρωση πάνω στο k , ο αριθμός των σωματιδίων που προσπίπτουν πάνω σε όλο τον στόχο, $F(\rho)$, μπορεί να υπολογιστεί ως το ολοκλήρωμα πάνω στην επιφάνεια του στόχου:

$$\begin{aligned}
 F(\rho) &= \int_A dN_A(\mathbf{r}) \\
 &= \int_A d\mathbf{A} \cdot \mathbf{n}_r \frac{dN_e}{d\zeta} d\zeta \int_{r/l}^{\infty} dk \\
 &\times \frac{r}{2k} \left(\frac{3}{2\pi k l^2} \right)^{3/2} \exp\left(-\frac{3r^2}{2kl^2} - \gamma k \right) \quad (4.17)
 \end{aligned}$$

Δηλαδή, ο αριθμός των δευτερογενών σωματιδίων που προσπίπτουν ανά μονάδα επιφάνειας, ολοκληρωμένος πάνω στην επιφάνεια του στόχου, αποδίδει τον αριθμό των προσπιπτόντων σωματιδίων ανά στόχο (fluence). Αυτή η ποσότητα είναι μια ολοκληρωμένη ροή και παρακάτω θα αναφέρεται ως ροή (fluence). Επίσης, η μέση ροή βρίσκεται με διαίρεση του αριθμού αυτού με την πλευρική επιφάνεια του στόχου. Αυστηρά μιλώντας, η ροή που δίνεται από την εξίσωση (4.17) δεν εξαρτάται μόνο από την απόσταση μεταξύ του στόχου και της διαδρομής του ιόντος, αλλά και από περισσότερες μεταβλητές. Αυτές οι μεταβλητές περιλαμβάνουν την ελαστική μέση ελεύθερη διαδρομή δευτερογενών ηλεκτρονίων καθώς και περισσότερες γεωμετρικές παραμέτρους. Η μέση ελεύθερη διαδρομή αντιστοιχεί σε τιμές ενέργειας μεταξύ μηδέν και 50 eV και συνεπώς επιτυγχάνεται ισοστάθμιση ενέργειας. Μετά από αυτή την ισοστάθμιση, η ενέργεια των ηλεκτρονίων θεωρείται σταθερή. Ωστόσο, εξαρτάται από την απόσταση ρ (της εξίσωσης 4.17), που παραμένει σημαντική για υπολογισμούς βλάβης από ακτινοβολία.

4.4.2 Η ακτινική δόση (radial dose)

Η ακτινική δόση είναι μια σημαντική ποσότητα στη φυσική της ακτινοθεραπείας, καθώς η κατανομή της δόσης γύρω από τη διαδρομή των ιόντων είναι πολύ ανομοιόμορφη. Έχει αποδειχθεί ότι η ακτινική δόση, δηλαδή η τοπικά απορροφούμενη πυκνότητα ενέργειας ως συνάρτηση της απόστασης από τη διαδρομή του ιόντος, ρ , μπορεί να υπολογιστεί αναλυτικά χρησιμοποιώντας την προσέγγιση τυχαίας διαδρομής [44].

Ο υπολογισμός αυτός βασίζεται στην εφαρμογή της (4.17) στην απλούστερη γεωμετρία, όπου ο στόχος είναι ένας κύλινδρος ακτίνας ρ και μήκος δ , ομοαξονικός με τη διαδρομή του ιόντος, όπως φαίνεται στο ένθετο της εικόνας (4.6). Αρχικά χρειάζεται να προσαρμοσθεί η εξίσωση (4.16) για τον υπολογισμό της ακτινικής δόσης. Έτσι, $d\mathbf{A}$ επιλέγεται να είναι η στοιχειώδης επιφάνεια ενός κυλίνδρου ακτίνας ρ , ομοαξονικό στη διαδρομή του ιόντος, και $d\mathbf{A} = d\mathbf{A}\mathbf{n}_\rho$, όπου \mathbf{n}_ρ είναι το μοναδιαίο διάνυσμα στην ακτινική κατεύθυνση προς το στοιχείο. Στη συνέχεια, το τετράγωνο της απόστασης κάθε σημείου της διαδρομής ιόντων από το στοιχείο της περιοχής, (r^2), δίνεται από $r^2 = \rho^2 + \zeta^2$, όπου ρ είναι η ακτίνα του κυλίνδρου από τη διαδρομή του ιόντος και ζ είναι η συντεταγμένη κατά μήκος της διαδρομής των ιόντων και $\mathbf{n}_\rho \cdot \mathbf{n}_r = \frac{\rho}{\sqrt{\rho^2 + \zeta^2}}$. Τέλος, εάν το στοιχείο είναι σε ζώνη ακτίνας ρ και το πλάτος δ , $dA = 2\pi\rho\delta$, και ο αριθμός των δευτερογενών ηλεκτρονίων που προσπίπτουν σε αυτή τη ζώνη δίδονται από το ολοκλήρωμα της εξίσωσης (4.16) σε όλο τον ζ -άξονα:

$$\begin{aligned}
 dN_\delta(\rho) &= 2\pi\rho\delta \frac{dN}{d\zeta} \int_{-\infty}^{\infty} d\zeta \frac{\rho}{\sqrt{\rho^2 + \zeta^2}} \int_{\rho/l}^{\infty} dk \frac{r}{2k} \left(\frac{3}{2\pi k l^2} \right)^{3/2} \exp\left(-\frac{3r^2}{2kl^2} - \gamma k\right) \\
 &= 2\pi\rho\delta \frac{dN}{d\zeta} \int_{\rho/l}^{\infty} dk \frac{\rho}{2k} \left(\frac{3}{2\pi k l^2} \right)^{3/2} \\
 &\quad \times \exp\left(-\frac{3\rho^2}{2kl^2} - \gamma k\right) \int_{-\sqrt{k^2 l^2 - \rho^2}}^{\sqrt{k^2 l^2 - \rho^2}} d\zeta \exp\left(-\frac{3\zeta^2}{2kl^2}\right) \\
 &= 2\pi\rho\delta \frac{dN}{d\zeta} \int_{\rho/l}^{\infty} dk \frac{3\rho}{4\pi k^2 l^2} \exp\left(-\frac{3\rho^2}{2kl^2} - \gamma k\right) \operatorname{erf}\left[\frac{3}{2}\left(k - \frac{\rho^2}{kl^2}\right)\right] \\
 &= 2\pi\rho\delta \frac{dN}{d\zeta} Q(\rho/l, \gamma) \tag{4.18}
 \end{aligned}$$

όπου

$$Q(\rho/l, \gamma) = \frac{3}{4\pi l^2} \int_{\rho/l}^{\infty} \frac{dk}{k^2} \exp\left(-\frac{3\rho^2}{2kl^2} - \gamma k\right) \operatorname{erf}\left[\frac{3}{2}\left(k - \frac{\rho^2}{kl^2}\right)\right] \quad (4.19)$$

Η εξίσωση (4.18), μέσω της (4.19), παρέχει τη γενική έκφραση για τον αριθμό των δευτερογενών ηλεκτρικών που προσπίπτουν σε κυλινδρική ζώνη ομοαξονική με τη διαδρομή του ιόντος. Ο αριθμός των ιονισμών dN σε ένα κέλυφος μεταξύ ρ και $\rho + d\rho$, είναι ανάλογος με τον αριθμό των δευτερογενών ηλεκτρονίων (δεδομένης ενέργειας) που προσπίπτουν στην εσωτερική κυλινδρική επιφάνεια $F_\delta(\rho)$, πολλαπλασιασμένο με την πιθανότητα ιονισμού ανά ηλεκτρόνιο (ενεργό εμβαδό προς συνολικό εμβαδό). Αυτή η πιθανότητα ιονισμού είναι ίση με τον αριθμό των μορίων νερού εντός του όγκου (τιμή πυκνότητας επί όγκο, $n2\pi\rho\delta d\rho$), πολλαπλασιασμένο με την ενεργό διατομή ιονισμού σ και διαιρεμένο με το συνολικό εμβαδό του κυλινδρικού κελύφους ($2\pi\rho\delta$), δηλαδή:

$$dN = F_\delta(\rho) \frac{\sigma n 2\pi\rho\delta d\rho}{2\pi\rho\delta} = F_\delta(\rho) n\sigma d\rho \quad (4.20)$$

Η ενέργεια που εναποτίθεται σε αυτό το κέλυφος $d\mathcal{E}$, είναι ίση με το γινόμενο αυτού του αριθμού των συμβάντων και της μέσης ενέργειας ανά συμβάν \bar{W} , δηλαδή:

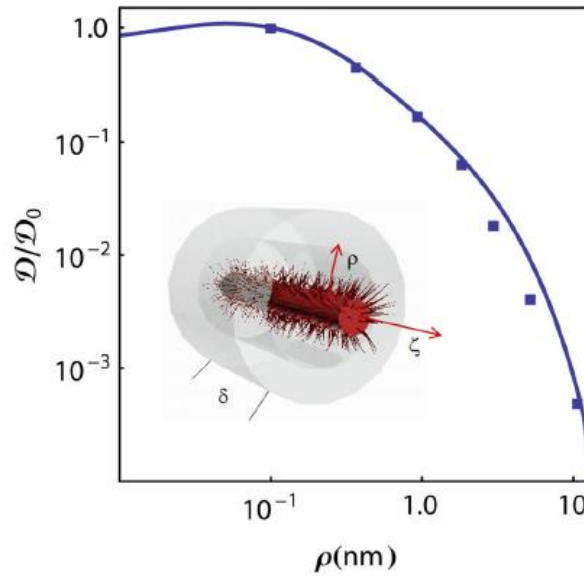
$$d\mathcal{E} = \bar{W} F_\delta(\rho) n\sigma d\rho \quad (4.21)$$

Τέλος, η ακτινική δόση, $D(\rho)$, είναι η πυκνότητα όγκου της ενέργειας που εναποτίθεται, δηλαδή η εξίσωση (4.21), διαιρεμένη με τον όγκο του κελύφους $2\pi\rho\delta d\rho$:

$$D(\rho) = \bar{W} \frac{F_\delta(\rho) n\sigma d\rho}{2\pi\rho\delta d\rho} = \bar{W} n\sigma \frac{dN_e}{d\zeta} Q(\rho/l, \gamma) \quad (4.22)$$

όπου η συνάρτηση $Q(\rho/l, \gamma)$ ορίζεται από την εξίσωση (4.19).

Συνεπώς, η ακτινική δόση που οφείλεται στη διάδοση ιόντων σε ένα μέσο κοντά στην κορυφή Bragg, λαμβάνεται με τη χρήση της προσέγγισης της τυχαίας διαδρομής, που δίνεται από την εξίσωση (4.22). Στην εικόνα (4.6) φαίνεται η ακτινική δόση σε σχέση με την απόσταση από τη διαδρομή του ιόντος με την προσομοίωση MC σε μικρές και μεσαίες αποστάσεις [45].



Εικόνα 4.6. Η κανονικοποιημένη ακτινική δόση που προσδιορίστηκε με τη χρήση της προσέγγισης της τυχαίας διαδρομής (συνεχής γραμμή) σε σύγκριση με τα αποτελέσματα αναφοράς για πρωτόνια 1 MeV (κουκκίδες). Αυτές οι κουκκίδες προέρχονται από τη συμπαγή γραμμή και επομένως αντιπροσωπεύουν μόνο ένα κομμάτι των δεδομένων. Οι υπολογισμοί έχουν γίνει με $l = 0.15$ nm και $\gamma = 0.0006$. Στο ένθετο, φαίνεται η γεωμετρία για τον υπολογισμό της ακτινικής δόσης. Η διαδρομή των ιόντων είναι κατά μήκος του άξονα. Τα δευτερογενή ηλεκτρόνια διαδίδονται ακτινωτά και η ενέργεια εναποτίθεται στο ομοαξονικό κυλινδρικό κέλυφος μήκους δ , εσωτερικής ακτίνας ρ και εξωτερικής ακτίνας $\rho + d\rho$ [44,45].

Η παρατηρούμενη μείωση της ακτινικής δόσης στις μικρές τιμές του ρ είναι ένα γεωμετρικό αποτέλεσμα, η ροή των δευτερογενών ηλεκτρονίων μειώνεται με την αύξηση του ρ πιο αργά από ότι αυξάνεται το εμβαδό. Η ακτινική δόση, που υπολογίζεται με τη χρήση της τυχαίας διαδρομής βασισόμενη στις προσομοιώσεις MC, αντιστοιχεί στην ακτινική δόση σε ένα στατικό μέσο όπου δεν συμπεριλαμβάνονται οι επιπτώσεις αποδιέγερσης λόγω εναπόθεσης ενέργειας από τα δευτερογενή ηλεκτρόνια. Αυτό αντιστοιχεί στην κατανομή της δόσης έως 10^{-14} s όταν λαμβάνει χώρα αυτή η αποδιέγερση και οδηγεί σε μαζικές επιπτώσεις ροής, οι οποίες αυξάνουν την ένταση γύρω από τη διαδρομή των ιόντων που η ενέργεια απορροφάται και έτσι μειώνεται η ακτινική δόση.

4.4.3 Στόχευση μίας περιστροφής του DNA με δευτερογενή ηλεκτρόνια

Η βιολογική βλάβη μπορεί να εκτιμηθεί, με την προσέγγιση της τυχαίας διαδρομής, υπολογίζοντας την εξάρτησή της από τη ροή των δευτερογενών ηλεκτρονίων μέσω κυλίνδρου που περικλείει μία περιστροφή του DNA. Η επιλογή της περιστροφής του DNA – στόχου σχετίζεται με τους τύπους της βλάβης που προκαλείται, όπως η θραύση της μονής και διπλής έλικας (SSB και DSB). Η DSB είναι μια σοβαρή αλλοίωση, η οποία πάραυτα επιδιορθώνεται, αλλά η συμβολή της στην πιθανότητα της κυτταρικής αδρανοποίησης είναι σημαντική, ειδικότερα εάν αναπτύσσονται επιπλέον άλλες αλλοιώσεις σε εκείνη την περιοχή. Η DSB ορίζεται ως δύο SSBs των αντικριστών αλυσίδων, οι οποίες μεταξύ τους έχουν 10 ζευγάρια βάσεων, δηλαδή μέσα σε μία μόνο περιστροφή του DNA του μορίου [46].

Η πιθανότητα μίας SSB ή μίας DSB σε μια δεδομένη περιστροφή του DNA είναι που σχετίζεται με τη ροή των δευτερογενών ηλεκτρονίων που παράγονται από το διερχόμενο ιόν. Επομένως, χρειάζεται αρχικά να υπολογιστεί η ροή αυτών των ηλεκτρονίων μέσα από ένα κυλινδρικό περίβλημα που περικλείει την περιστροφή. Ο κύλινδρος αυτός μπορεί να είναι τυχαία προσανατολισμένος σε σχέση με τη διαδρομή του ιόντος. Ένας κάθετα (και συμμετρικά) προσανατολισμένος κύλινδρος εμφανίζεται στο ένθετο της εικόνας (4.7).

Ο υπολογισμός της ροής, από την εξίσωση (4.17), μπορεί να γίνει σε διαφορετικούς προσανατολισμούς ενός κυλινδρικού στόχου. Παρακάτω υπολογίζονται, για δύο περιπτώσεις διαφορετικού προσανατολισμού, κάθετου και παράλληλου στην τροχιά του ιόντος κυλίνδρου, οι ποσότητες r^2 και $d\mathbf{A} \cdot \mathbf{n}_r$ της εξίσωσης (4.17), σε κατάλληλες συντεταγμένες. Το διάνυσμα \mathbf{r} , από το σημείο αφετηρίας ενός δευτερογενούς ηλεκτρονίου της διαδρομής του ιόντος, σε ένα σημείο της επιφάνειας του κυλίνδρου που περικλείει μία περιστροφή του DNA δίνεται από:

$$\mathbf{r} = (\alpha \cos \varphi - \rho)\hat{\mathbf{i}} + (\alpha \sin \varphi - \zeta \sin \alpha)\hat{\mathbf{j}} + (z - z_0 - \zeta \cos \alpha)\hat{\mathbf{k}} \quad (4.23)$$

όπου z είναι η συντεταγμένη κατά μήκος του κυλίνδρου. Η εξίσωση (4.17) πρέπει να ολοκληρωθεί πάνω στο μήκος της διαδρομής ζ και στο εμβαδό της επιφάνειας του κυλίνδρου. Στις περιπτώσεις που ο κύλινδρος έχει διεύθυνση κάθετη ή παράλληλη

προς την τροχιά ισχύει ότι $z_0 = 0$. Η κάθετη περίπτωση αντιστοιχεί σε $\alpha = \pi / 2$ και τότε, οι ποσότητες r^2 και $d\mathbf{A} \cdot \mathbf{n}_r$ με χρήση της (4.23), υπολογίζονται:

$$r^2 = (\alpha \cos \varphi - \rho)^2 + (\alpha \sin \varphi - \zeta)^2 + z^2 \quad (4.24)$$

και

$$d\mathbf{A} \cdot \mathbf{n}_r = \alpha d\zeta z \mathbf{n}_A \cdot \mathbf{n}_r = \alpha d\varphi dz \frac{(\alpha \cos \varphi - \rho) \cos \varphi + (\alpha \sin \varphi - \zeta) \sin \varphi}{r} \quad (4.25)$$

Η παράλληλη περίπτωση αντιστοιχεί σε $\alpha = 0$ και προηγούμενες ποσότητες γίνονται:

$$r^2 = (\alpha \cos \varphi - \rho)^2 + (\alpha \sin \varphi)^2 + (z - \zeta)^2 \quad (4.26)$$

και

$$d\mathbf{A} \cdot \mathbf{n}_r = \alpha d\varphi dz \mathbf{n}_A \cdot \mathbf{n}_r = \alpha d\varphi dz \frac{(\alpha \cos \varphi - \rho) \cos \varphi + (\alpha \sin \varphi - \zeta) \sin \varphi}{r} \quad (4.27)$$

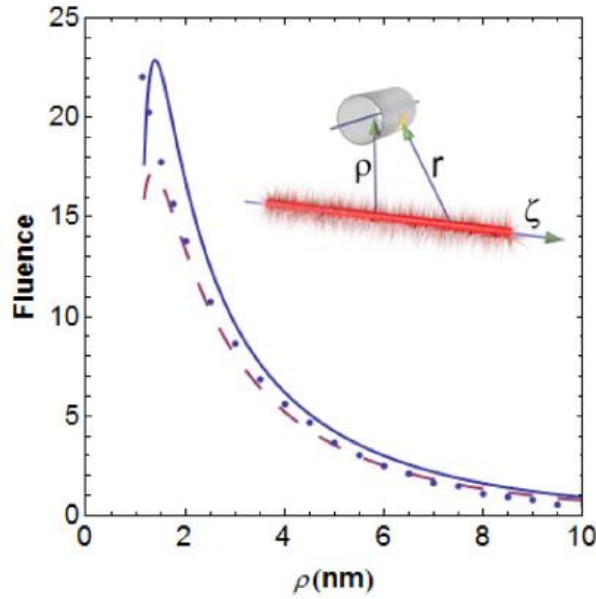
Στην παράλληλη περίπτωση, πρέπει να συμπεριληφθούν επίσης οι βάσεις του κυλίνδρου, που αντιστοιχούν σε:

$$r^2 = (r' \cos \varphi - \rho)^2 + (r' \sin \varphi)^2 + (z - \zeta)^2 \quad (4.28)$$

και

$$d\mathbf{A} \cdot \mathbf{n}_r = r' dr' d\varphi \mathbf{n}_A \cdot \mathbf{n}_r = r' dr' d\varphi \frac{(r' \cos \varphi - \rho) \cos \varphi + (r' \sin \varphi - \zeta) \sin \varphi}{r'} \quad (4.29)$$

Με τις εκφράσεις για τα r^2 και $d\mathbf{A} \cdot \mathbf{n}_r$, τα ολοκληρώματα πάνω στο ζ και στην επιφάνεια του κυλίνδρου (της εξίσωσης 4.17), δίνουν τη ροή μέσω του κυλίνδρου στις δύο περιπτώσεις διαφορετικού προσανατολισμού. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο διάγραμμα της εικόνας (4.7), όπου, η ροή μέσω ενός κάθετου κυλίνδρου συγκρίνεται με προσομοιώσεις MC. Η ροή μέσω ενός παράλληλου κυλίνδρου είναι μεγαλύτερη από αυτή ενός κάθετου περίπου κατά 20%. Αυτό επιτρέπει σε κάποιον να υπολογίσει τη μέση τιμή της ροής μέσω του κυλίνδρου που περικλείει μία περιστροφή του DNA πάνω στη διεύθυνση της διαδρομής των ιόντων. Η παρατηρούμενη μείωση της ροής σε μικρά ρ είναι και πάλι μια γεωμετρική επίδραση που προκαλείται από την ταχεία μείωση του εμβαδού [47].



Εικόνα 4.7. Ροή δευτερογενών ηλεκτρονίων, που παράγονται από ένα μόνο ιόν $^{12}\text{C}^{6+}$ κοντά σε κορυφή Bragg, μέσω κυλίνδρου που περικαλύπτει μια περιστροφή του DNA, παρουσιάζεται σε σχέση με την απόσταση του κυλίνδρου από τη διαδρομή του ιόντος. Φαίνονται δύο διαφορετικοί προσανατολισμοί (παράλληλα και κάθετα), καθώς επίσης και η προσομοίωση MC για την κάθετη περίπτωση. Στο ένθετο, εμφανίζεται η γεωμετρία για τον υπολογισμό της ροής μέσω ενός κυλίνδρου που περικαλύπτει μία περιστροφή DNA. Στο σχήμα αυτό, ο κύλινδρος είναι κάθετος την τροχιά του ιόντος και συμμετρικός σε σχέση με το επίπεδο της πρόσπτωσης [33].

4.4.3.1 Εκτίμηση του αριθμού των SSBs ανά ιόν

Ο αριθμός των SSBs ανά μονάδα μήκους της τροχιάς του ιόντος, μπορεί να υπολογιστεί, δεδομένου ότι είναι ανάλογος με τον αριθμό των δευτερογενών ηλεκτρονίων που προσπίπτουν σε μία συγκεκριμένη περιστροφή ενός μορίου DNA. Για παράδειγμα, για ένα ευθύ τμήμα μήκους $d\zeta$ της διαδρομής του ιόντος, ο αριθμός των SSBs δίνεται από το ολοκλήρωμα:

$$\frac{dN_{SSB}}{d\zeta} = \Gamma_{SSB} \int_0^{\infty} F(\rho) n_t 2\pi\rho d\rho \quad (4.30)$$

όπου, Γ_{SSB} είναι η πιθανότητα ένα ηλεκτρόνιο που προσπίπτει σε μία περιστροφή του DNA να προκαλέσει μία SSB και n_t είναι τιμή της πυκνότητας των περιστροφών του DNA (δηλαδή οι κύλινδροι). Εφόσον η χωρική εξάρτηση του n_t είναι άγνωστη, είναι λογικό (σε πρώτη προσέγγιση) να υποθέσουμε ότι είναι σταθερή. Η ροή $F(\rho)$ για ιόντα άνθρακα στην κορυφή Bragg, μπορεί να αντικατασταθεί στο ολοκλήρωμα (4.30) και έτσι η προηγούμενη εξίσωση γίνεται:

$$\frac{dN_{SSB}}{d\zeta} = \Gamma_{SSB} n_t \varphi \quad (4.31)$$

όπου $\varphi = \int_0^\infty F(\rho) 2\pi\rho d\rho$. Η αξία του φ λαμβάνεται χρησιμοποιώντας ένα απλό μοντέλο διάχυσης που περιέχει δύο παραμέτρους, τη μέση ελεύθερη διαδρομή l (θεωρείται ίδια για όλα τα ηλεκτρόνια) και την αναλογία της ελαστικής και ανελαστικές ενεργούς διατομής γ . Η τρίτη συνεισφορά σε αυτή την τιμή είναι το $\frac{dN_e}{d\zeta}$. Αυτός ο αριθμός μπορεί να υπολογιστεί χρησιμοποιώντας ενεργές διατομές ιονισμού που αναφέρονται στην ενότητα (4.3.2). Ωστόσο, ο αριθμός που υπολογίζεται από την εξίσωση (4.30) περιλαμβάνει μόνο τα ηλεκτρόνια που εκτοξεύονται κατά τον πρωτεύοντα ιονισμό με βλήματα και όχι τους ιονισμούς που οφείλονται σε δευτερογενή ηλεκτρόνια. Δεδομένου ότι τα ηλεκτρόνια χαμηλής ενέργειας, που παράγονται από τα δευτερογενή ηλεκτρόνια, είναι σημαντικά για τις βιολογικές βλάβες, ο αριθμός $\frac{dN_e}{d\zeta}$ και, συνεπώς, τόσο η ροή όσο και το φ υποτιμούνται από έναν συντελεστή της τάξεως του 2 [48].

Η πιθανότητα δημιουργίας μίας SSB από ένα ηλεκτρόνιο που προσπίπτει σε μία περιστροφή ενός μορίου DNA, Γ_{SSB} , εμφανίζεται στις εξισώσεις (4.30) και (4.31). Αυτή η πιθανότητα μπορεί να εκτιμηθεί ως η ενεργός διατομή, για τη θραύση ενός σημαντικού ομοιοπολικού δεσμού που οδηγεί σε μία SSB, πολλαπλασιασμένη με τον αριθμό τέτοιων δεσμών σε μία μονή περιστροφή του DNA και διαιρεμένη με το πλευρικό εμβαδό αυτού του τμήματος DNA, που αναπαριστάται ανωτέρω από έναν κύλινδρο. Ωστόσο, η ενεργός διατομή για τη θραύση ενός ομοιοπολικού δεσμού είναι ενεργειακά εξαρτώμενη και η ενέργεια των δευτερογενών ηλεκτρονίων κυμαίνεται από μηδέν έως περίπου 50 eV. Σε χαμηλές ενέργειες (κάτω από το όριο ιονισμού), η ενεργός διατομή θεωρείται ότι είναι η διατομή της διαχωριστικής προσάρτησης ηλεκτρονίου (Dissociative Electron Attachment, DEA), δηλαδή η συντονισμένη προσκόλληση του δευτερογενούς ηλεκτρονίου στο μόριο (σχηματισμός προσωρινών αρνητικών ιόντων), ακολουθούμενη από διάσπαση (SSB). Σε υψηλότερες ενέργειες ηλεκτρονίων πρόσκρουσης, οι ενεργές διατομές που συμβάλλουν στην πιθανότητα Γ_{SSB} ορίζονται από τις ενεργές διατομές ιονισμού, υπό την προϋπόθεση ότι ο σχηματισμός ενός κατιόντος οδηγεί σε θραύση της αλυσίδας. Οι χαρακτηριστικές ενεργές διατομές τους διαφέρουν, αλλά η ενεργός διατομή για μία SSB, ως συνέπεια της διαχωριστικής προσάρτησης ηλεκτρονίου (DEA), για

ηλεκτρόνια με 1-3 eV είναι περίπου 2 nm² ανά πλασμίδιο DNA. Επομένως, η πιθανότητα μίας SSB μπορεί να ληφθεί από το πηλίκο αυτής της ενεργούς διατομής προς το εμβαδό ενός επίπεδου πλασμιδίου (~ 2.2 × 10³ nm²). Αυτή η πιθανότητα μπορεί να θεωρηθεί και ως το γινόμενο, της πιθανότητας ένα προσπίπτον ηλεκτρόνιο να προσκρούσει μία συγκεκριμένη περιστροφή του DNA, του αριθμού των περιστροφών σε ένα πλασμίδιο και της πιθανότητας Γ_{SSB} , δηλαδή:

$$\frac{2 \text{ nm}^2}{2.2 \times 10^3 \text{ nm}^2} = \frac{6 \text{ nm}^2}{2.2 \times 10^3 \text{ nm}^2} \times 320 \times \Gamma_{SSB} \quad (4.32)$$

όπου 320 είναι προσεγγιστικός αριθμός περιστροφών μέσα σε ένα πλασμίδιο και 6 nm² είναι η μέση ενεργός διατομή μίας περιστροφής του DNA. Η εξίσωση (4.32) δίνει μία εκτίμηση $\Gamma_{SSB} \approx 10^{-3}$. Για τα ηλεκτρόνια υψηλότερης ενέργειας, οι ιονισμοί ενός μορίου DNA δεν οδηγούν απαραίτητα σε μία SSB. Ωστόσο, οι αναφερόμενες SSB που αποδίδονται σε υψηλότερης ενέργειας ηλεκτρόνια είναι της ίδιας τάξης (αν όχι υψηλότερης) με αυτές για χαμηλή ενέργεια ηλεκτρόνια [49,50].

4.4.3.2 Εκτίμηση του αριθμού των DSBs ανά ιόν

Η εκτίμηση του αριθμού των DSBs είναι πιο ασαφής από ότι αυτού των SSBs. Αυτό οφείλεται κυρίως στην έλλειψη της κατανόησης του μηχανισμού παραγωγής αυτής της αλλοίωσης. Πολλές έρευνες υποδηλώνουν ότι μία DSB είναι το αποτέλεσμα της δράσης ενός μεμονωμένου ηλεκτρονίου το οποίο διαχωριστικά προσαρτάται σε ένα μόριο DNA (DEA). Η διαχωριστική προσάρτηση θεωρείται σημαντική στη δημιουργία των SSBs σε πολύ χαμηλές ενέργειες και σε περίπου μία στις πέντε τέτοιες περιπτώσεις, μία DSB πραγματοποιείται εξαιτίας των αλληλεπιδράσεων με τα θραύσματα μίας SSB. Εναλλακτικά, οι DSBs μπορεί να οφείλονται σε δύο ξεχωριστές SSBs σε αντίθετες αλυσίδες. Αυτό μπορεί να είναι εφικτό εάν η τιμή της πυκνότητας των δευτερογενών ηλεκτρονίων είναι αρκετά υψηλή. Είναι επίσης πιθανό τα φαινόμενα διπλού ιονισμού έχουν έναν σημαντικό ρόλο. Τέτοια φαινόμενα αυξάνουν τοπικά την πυκνότητα ηλεκτρονίων χαμηλής ενέργειας σε σημαντική απόσταση από τη διαδρομή του ιόντος, και αν αυτό προκύψει κοντά σε μία περιστροφή του DNA, τότε τουλάχιστον δύο από τα τρία ηλεκτρόνια που εμπλέκονται στο φαινόμενο του διπλού ιονισμού, μπορεί να προσπέσουν στην ίδια περιστροφή. Αυτό εξαρτάται από τις τιμές των ενεργών διατομών για διπλό ιονισμό. Σημαντικό παράγοντα αποτελεί επίσης η πιθανότητα εμφάνισης του φαινομένου ICD στο DNA και σε μόρια νερού που είναι γειτονικά με

αυτό. Το φαινόμενο ICD, δηλαδή, η διατομική διάσπαση Coulomb - (Interatomic Coulombic Decay, ICD), είναι φαινόμενο μη - ακτινοβολούσας αποδιέγερσης ενός ιονισμένου ατόμου, παρόμοιο με το φαινόμενο Auger, με εξαίρεση ότι στο ICD το επιπλέον ηλεκτρόνιο εκπέμπεται από το γειτονικό μόριο, και όχι από το ίδιο το άτομο όπως στο φαινόμενο Auger [51,52].

Ανεξάρτητα από το μονοπάτι για τις DSB, για ένα δεδομένο ιόν σε ένα δεδομένο μέσο, η αναλογία των αριθμών DSBs και SSBs (ανά μονάδα μήκους της τροχιάς ιόντων) είναι σταθερή και η δόση ανεξάρτητη εκτός εάν οι τροχιές διαφορετικών ιόντων διασταυρωθούν. Πράγματι, η τροχιά κάθε ιόντος καθορίζεται από τον τύπο του ιόντος και μία αυξημένη δόση σημαίνει μόνο μία αύξηση της πυκνότητας διαδρομών του ιόντος. Μόνο αφότου επιτευχθεί κάποια κρίσιμη τιμή της δόσης, οι τροχιές αρχίζουν να επικαλύπτονται. Μόνο τότε μπορεί οι εξαρτήσεις των τιμών SSBs και DSBs από τη δόση να μην είναι αναλογικές μεταξύ τους. Αυτές οι συνθήκες δεν παρατηρούνται σε στόχευση με δευτερογενή ηλεκτρόνια. Ωστόσο, εάν χρησιμοποιούνται δέσμες ιόντων που λειτουργούν με λέιζερ, μπορεί φαινόμενα αλληλεπίδρασης τροχιών να γίνουν σημαντικά [53].

Συνεπώς, ο αριθμός των DSBs μπορεί να υπολογιστεί ως ένα άθροισμα δύο όρων, ο πρώτος αντιπροσωπεύει τα γεγονότα όπου οι SSBs μετατρέπονται σε DSBs και ο δεύτερος ευθύνεται για τις DSBs λόγω ξεχωριστών ηλεκτρονίων. Για τον υπολογισμό του δεύτερου όρου, πρώτα υπολογίζεται ο μέσος αριθμός των SSBs ανά περιστροφή, N , που είναι:

$$N = \Gamma_{SSB} F(\rho) \quad (4.33)$$

Στη συνέχεια, η πιθανότητα μίας DSB που οφείλεται σε δύο ξεχωριστά ηλεκτρόνια σε αυτή την περιστροφή δίνεται από $\frac{1}{2} N^2 e^{-N}$. Έτσι, ο δεύτερος όρος στην τιμή των DSBs δίνεται από την ολοκλήρωση πάνω στον όγκο, παρόμοια με την εξίσωση (4.30). Τελικά, η εκτίμηση για τις DSBs δίνεται από:

$$\frac{dN_{DSB}}{dz} = \lambda \Gamma_{SSB} n_t \int_0^\infty F(\rho) 2\pi\rho d\rho + \frac{n_t}{4} \int_0^\infty \frac{1}{2} N^2 e^{-N} 2\pi\rho d\rho \quad (4.34)$$

όπου N δίνεται με εξίσωση (4.33) και λ είναι ένας συντελεστής που εκφράζει την πιθανότητα μετατροπής μιας SSB σε μια DSB, δηλαδή ο αριθμός των DSBs που οφείλονται στη δράση ενός μεμονωμένου ηλεκτρονίου.

Στο σημείο αυτό, η θεωρητική προσέγγιση των φαινομένων μπορεί να σχετιστεί με τα πειράματα. Εάν ακτινοβοληθεί ένας πραγματικός ιστός, μπορεί κανείς μόνο να υπολογίσει το ποσοστό των κυττάρων που επιβιώνουν. Εάν αυτή η τιμή μετρηθεί ως συνάρτηση της δόσης, τότε προκύπτει η καμπύλη επιβίωσης. Πολλές αλληλεπιδράσεις σε υποκυτταρικό, κυτταρικό ή ακόμα και σε οργανικό επίπεδο μπορούν να επηρεάσουν την καμπύλη επιβίωσης. Σε πειράματα εντός δοκιμαστικού σωλήνα πάνω σε κυτταρικές καλλιέργειες, η εξάλειψη ορισμένων από αυτές τις αλληλεπιδράσεις επιτρέπει, π.χ., τον συγχρονισμό των κυτταρικών κύκλων, τον έλεγχο του περιβάλλοντος κ.λπ. Ακόμα, δεν υπάρχουν άμεσοι τρόποι συσχετισμού της κυτταρικής αδρανοποίησης με π.χ. τις DSBs που παράγονται από δευτερογενή ηλεκτρόνια. Συνεπώς, η κατάλληλη σύγκριση είναι με πειράματα πάνω σε μόρια DNA που ακτινοβολούνται με ιόντα.

4.5 Οι ακτινοβιολογικές επιδράσεις

Οι αριθμοί των SSBs και DSBs ανά μονάδα μήκους της διαδρομής του ιόντος μπορούν να υπολογιστούν, για ένα δεδομένο ιόν, όπως είδαμε στις ενότητες (4.4.3.1) και (4.4.3.2). Ή εναλλακτικά, μπορεί να υπολογιστεί η πιθανότητα για τις παραπάνω βλάβες, για μία δεδομένη περιστροφή του DNA. Ωστόσο, αυτοί οι υπολογισμοί δεν μπορούν να προβλέψουν εάν το κύτταρο, που περιέχει ένα δεδομένο τμήμα μορίου DNA, θα αδρανοποιηθεί ή θα επιβιώσει. Το ερώτημα αυτό αφορά κυρίως τον τομέα της βιολογίας, λόγω της ποικιλίας των βιολογικών μηχανισμών, οι οποίοι ενεργοποιούνται μετά τη δημιουργία μιας βλάβης. Οι κοντινές πρωτεΐνες ασχολούνται με την επιδιόρθωση του DNA, δημιουργώντας εστίες, χωρίς να είναι σίγουρο αν θα την επιτύχουν και αυτές οι εστίες πρωτεΐνης είναι ορατές μέχρι η επιδιόρθωση να τελειώσει. Εάν μια βλάβη δεν μπορεί να επιδιορθωθεί το κύτταρο που περιέχει αυτό το μόριο DNA είναι πιθανό να αδρανοποιηθεί [46].

Έχει αποδειχθεί ότι μία απλή SSB είναι πιθανότερο να επιδιορθωθεί μέσα σε λίγα λεπτά από την εμφάνισή της. Η DSB μπορεί επίσης να επιδιορθωθεί, αλλά με μικρότερη πιθανότητα και υπάρχει επίσης πιθανότητα η επισκευή της να μην είναι επιτυχής. Η πιθανότητα επιδιόρθωσης είναι ακόμα μικρότερη για περιοχές πολλαπλών βλαβών γνωστές και ομαδοποιημένες βλάβες DNA (clustered damage) ή σύνθετες βλάβες DNA (complex DNA damage). Μία ομαδοποιημένη βλάβη DNA

ορίζεται ως ο αριθμός των βλαβών του DNA, όπως DSBs, SSBs, κατεστραμμένες βάσεις κ.λπ., που εμφανίζονται μέσα σε δύο περίπου ελικοειδείς στροφές ενός μορίου DNA, έτσι ώστε, όταν ενεργοποιούνται οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης, αυτό το σύμπλεγμα πολλών βλαβών να αντιμετωπίζεται ως μία μεμονωμένη βλάβη. Στη συνέχεια θα αναλυθεί αυτό το είδος βλάβης με σκοπό την πρόβλεψη της αδρανοποίησης ή επιβίωσης ενός κυττάρου, λαμβάνοντας υπόψη τον παραπάνω φορμαλισμό ώστε να προσδιοριστεί ποσοτικά.

4.5.1 Οι σύνθετες βλάβες του DNA (Complex DNA damage)

Όταν μία DSB προκαλείται λόγω δευτερογενών ηλεκτρονίων, όπως αναφέρθηκε στην ενότητα (4.4.3.2), υπάρχει μία σημαντική πιθανότητα (μεταξύ 0,1 και 0,2 για πλασμίδιο DNA) να συμβεί η DSB εξαιτίας της αλληλεπίδρασης του μορίου με ένα μεμονωμένο ηλεκτρόνιο. Ωστόσο, είναι δύσκολο να προκύψει μία περιοχή ομαδοποιημένων βλαβών DNA λόγω ενός μεμονωμένου ηλεκτρονίου ή άλλου δευτερεύοντος σωματιδίου, δεδομένου ότι η απόσταση μεταξύ των βλαβών μπορεί να είναι πολύ μεγάλη (περισσότερο από 5 nm). Συνεπώς, η πολυπλοκότητα των βλαβών DNA ποσοτικοποιείται ορίζοντας ένα σύμπλεγμα βλαβών ως ένα κατεστραμμένο τμήμα ενός μορίου DNA από διάφορους ανεξάρτητους παράγοντες, όπως δευτερογενή ηλεκτρόνια ή ρίζες. Έτσι, συμπεραίνουμε ότι η πιθανότητα τα ηλεκτρόνια ή οι ρίζες να προκαλέσουν ομαδοποιημένες βλάβες, σχετίζεται με τη ροή αυτών των παραγόντων σε ένα δεδομένο τμήμα DNA, με την ίδια έννοια όπως οι πιθανότητες άλλων ειδών βλαβών, όπως SSBs ή DSBs, που συζητήθηκαν στην ενότητα 4.4.3.2 [54].

Αρχικά, πρέπει να υπολογιστεί η ροή των δευτερογενών ηλεκτρονίων σε έναν τέτοιο στόχο, F_e , με χρήση της εξίσωσης (4.17). Η γεωμετρία αυτού του προβλήματος είναι παρόμοια με εκείνη για τον υπολογισμό της ροής σε έναν κύλινδρο κάθετο στη διαδρομή των ιόντων, που εξετάζεται στην ενότητα 4.4.3. Συγκεκριμένα, υπολογίζονται οι ποσότητες r^2 και $d\mathbf{A} \cdot \mathbf{n}_r$ της εξίσωσης (4.17), για ηλεκτρόνια που προσπίπτουν σε κυλινδρική επιφάνεια νουκλεοσώματος:

$$r^2 = (a_n \cos \varphi - \rho)^2 + (a_n \sin \varphi - \zeta)^2 + z^2 \quad (4.35)$$

και

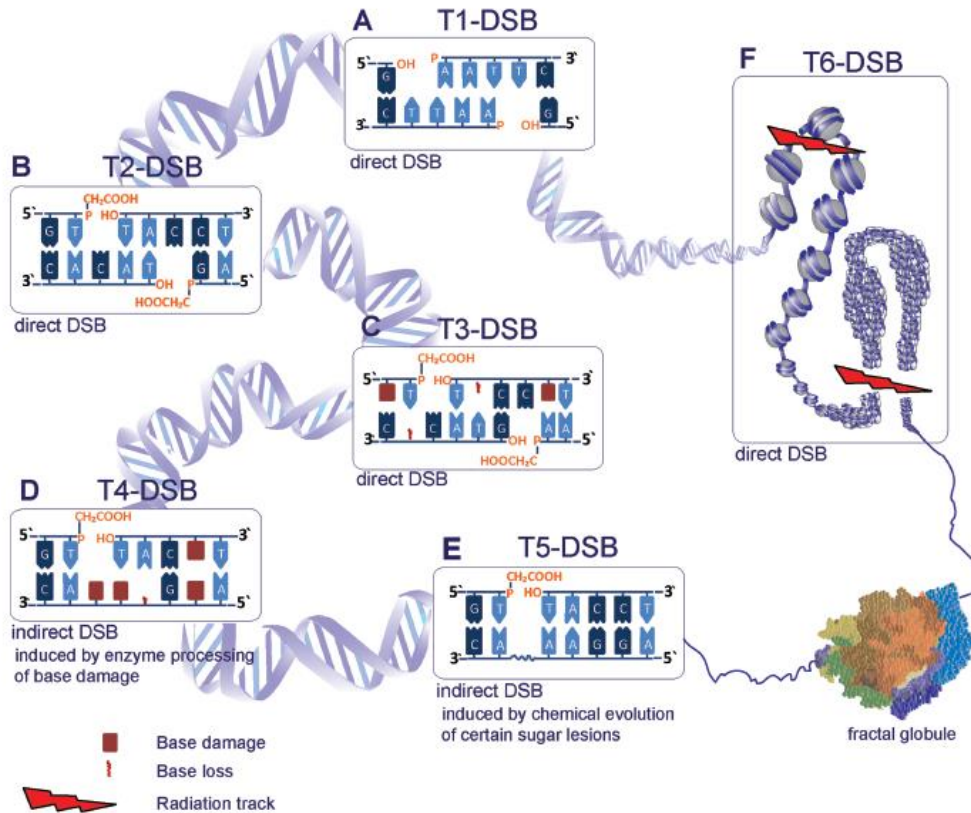
$$d\mathbf{A} \cdot \mathbf{n}_r = a_n d\varphi dz \mathbf{n}_A \cdot \mathbf{n}_r = a_n d\varphi dz \frac{(a_n \cos \varphi - \rho) \cos \varphi + (a_n \sin \varphi - \zeta) \sin \varphi}{r} \quad (4.36)$$

Η ολοκλήρωση πάνω στο φ γίνεται από $\min \left[\psi, \arctan \frac{\zeta}{\rho} + \arccos \frac{a_n}{\zeta^2 + \rho^2} \right]$ έως $\max \left[-\psi, \arctan \frac{\zeta}{\rho} - \arccos \frac{a_n}{\zeta^2 + \rho^2} \right]$, όπου ψ είναι ο λόγος του μήκους μίας περιστροφής DNA προς την ακτίνα ενός νουκλεοσώματος. Έτσι, με βάση τα παραπάνω, η εξίσωση (4.17) δίνει τη ροή $F_e(\rho)$, η οποία πολλαπλασιαζόμενη με την πιθανότητα Γ_{SSB} , δίνει τον μέσο αριθμό SSBs για ένα δεδομένο τμήμα DNA, $N_e = \Gamma_{SSB} F_e(\rho)$, λόγω δευτερογενών ηλεκτρονίων. Τότε, η τάξη της πολυπλοκότητας σε μία περιοχή ομαδοποιημένων βλαβών, δηλαδή, ο αριθμός των απλών βλαβών σε ένα σύμπλεγμα, δίνεται από τον αριθμό των παραγόντων που προκαλούν τις βλάβες. Σε πρώτη προσέγγιση, υποτίθεται ότι όλες οι βλάβες που συγκροτούν μία περιοχή ομαδοποιημένων βλαβών εμφανίζονται με την ίδια πιθανότητα όπως μία SSB. Το άθροισμα των πιθανοτήτων,

$$P_e(\rho) = \lambda \cdot \sum_{v=3}^{\infty} \frac{N_e^v}{v!} e^{-N_e} \quad (4.37)$$

δίνει την πιθανότητα, $P_e(\rho)$, για σύνθετες βλάβες λόγω δευτερογενών ηλεκτρονίων, όπου η τάξη της πολυπλοκότητας βλαβών σε μία δεδομένη περιοχή είναι μεγαλύτερη ή ίση του 3 και λ είναι ένας συντελεστής που εκφράζει την πιθανότητα μετατροπής μιας SSB σε μια DSB [31].

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η πιθανότητα για να επιδιορθωθεί σωστά μία περιοχή βλαβών εξαρτάται από την πολυπλοκότητά της. Έτσι, περιοχές με ομαδοποιημένες βλάβες υψηλών τάξεων είναι θανάσιμες για το κύτταρο, ενώ όταν η τάξη μειώνεται αυξάνεται η πιθανότητα επιτυχημένης επιδιόρθωσης. Στην εξίσωση (4.37) δεν έχουν συμπεριληφθεί συντελεστές βαρύτητας που αφορούν την πιθανότητα επιδιόρθωσης, και έτσι, θεωρείται ότι οι ομαδοποιημένες βλάβες μιας τάξης πολυπλοκότητας μεγαλύτερης ή ίσης του 3, που περιέχουν μία DSB, είναι θανάσιμες για το κύτταρο (Εικόνα 4.8). Στη συνέχεια, η πιθανότητα αδρανοποίησης του κυττάρου για ένα νουκλεοσώμα, που βρίσκεται σε απόσταση ρ από τη διαδρομή, μπορεί να υπολογιστεί από την εξίσωση (4.37).



Εικόνα 4.8. Εικόνα των διαφόρων τύπων DSBs. (A) T1-DSBs είναι άμεσες DSBs που προκαλούνται από περιοριστικές ενδονουκλεάσες. (B) T2-DSBs προκαλούνται από ιοντίζουσα ακτινοβολία και συχνά περιλαμβάνουν ένα 3'-φωσφογλυκολικό και ένα 5'-OH στα άκρα του DNA, όπως φαίνεται σε αυτό το παράδειγμα. (C) Η ιοντίζουσα ακτινοβολία προκαλεί επίσης ομαδοποιημένες αλλοιώσεις από συμπλέγματα ιονισμού και ορίζεται ως T3-DSBs. Σε αυτήν την περίπτωση, η άμεση DSB συνοδεύεται από άλλους τύπους βλαβών, όπως η βλάβη σε μια βάση ή η απώλεια βάσης κοντά στην DSB. (D) T4-DSBs αντιπροσωπεύουν ένα σύμπλεγμα βλαβών χωρίς DSB που μπορεί να μετατραπεί σε DSB (έμμεση DSB) με ενζυματική επεξεργασία των αλλοιώσεων των βάσεων. (E) T5-DSBs προκαλούνται επίσης έμμεσα, έως 1 ώρα μετά την ιοντίζουσα ακτινοβολία, με θερμοευαίσθητη χημική επεξεργασία κατεστραμμένων τμημάτων σακχάρου σε αντικριστά SSB. (F) T6-DSBs αποτελούνται από ομαδοποιημένες DSBs που μπορούν να αποσταθεροποιήσουν τη χρωματίνη. Απεικονίζονται δύο πιθανά σενάρια: στο πρώτο σενάριο (πάνω αριστερά) η ακτινοβολία προκαλεί δύο DSBs στις συνδετικές περιοχές μεταξύ ενός νουκλεοσώματος που διακινδυνεύει την απώλεια νουκλεοσωμάτων. Το δεύτερο σενάριο (κάτω δεξιά) δείχνει μεγαλύτερης τάξεως πακετοποιημένων νουκλεοσωμάτων που σχηματίζουν έναν βρόχο χρωματίνης που έχει σπάσει λόγω της ακτινοβολίας. Εδώ, είναι δυνατή η απώλεια μεγαλύτερου τμήματος χρωματίνης. Στην κάτω δεξιά γωνία του σχεδίου εμφανίζεται η ίνα χρωματίνης των 10 nm, συμπιεσμένη ως σφαιρικό fractal, το άνοιγμα ενός βρόχου από αυτό το σφαιρικό fractal παρουσιάζεται [55].

Το επόμενο βήμα είναι η ολοκλήρωση της πιθανότητας αδρανοποίησης πάνω στον όγκο του πυρήνα του κυττάρου. Πιο συγκεκριμένα, η ολοκλήρωση στο ρ γίνεται από το μηδέν έως το άπειρο, καθώς το $F_e(\rho)$ μειώνεται γρήγορα με το ρ και έτσι δεν υπάρχει ανησυχία για την οριακή περιοχή του πυρήνα του κυττάρου. Το ολοκλήρωμα που δίνει τον αριθμό περιοχών ομαδοποιημένων βλαβών ανά μονάδα μήκους της τροχιάς του ιόντος είναι:

$$\frac{dN_e}{d\zeta} = n_s \int_0^\infty P_e(\rho) 2\pi\rho d\rho = n_s \Psi \quad (4.38)$$

όπου, n_s είναι η πυκνότητα περιοχών ομαδοποιημένων βλαβών, λ είναι ένας συντελεστής που εκφράζει την πιθανότητα μετατροπής μιας SSB σε μια DSB και

$$\Psi = \int_0^\infty P_e(\rho) 2\pi\rho d\rho \quad (4.39)$$

Η εξίσωση (4.38) μπορεί να ολοκληρωθεί αριθμητικά παρόμοια με τις εξισώσεις (4.30) και (4.34). Το κάθε νουκλεόσωμα περιέχει περίπου 5.3 στόχους για περιοχές ομαδοποιημένων βλαβών (επειδή η πλευρική επιφάνεια είναι περίπου 5.3 φορές μεγαλύτερη από την επιφάνεια του στόχου δύο περιστροφών). Αυτό δίνει τη δυνατότητα να αντικατασταθεί η τιμή n_s από την πυκνότητα των νουκλεοσωμάτων n_n . Με αυτό το σκεπτικό, η εξίσωση (4.38) γίνεται,

$$\frac{dN_e}{d\zeta} = n_n \int_0^\infty P_e(\rho) 2\pi\rho d\rho = n_n \Psi \quad (4.40)$$

όπου n_n είναι η πυκνότητα των νουκλεοσωμάτων σε κυτταρικό πυρήνα. Αυτή η πυκνότητα εξαρτάται από το είδος των κυττάρων και, κυρίως, από τον κυτταρικό κύκλο. Επίσης στους υπολογισμούς θεωρείται ότι η n_n είναι ομοιόμορφη σε όλο τον κυτταρικό πυρήνα.

Ωστόσο, στην εκτίμηση της εξίσωσης (4.40) δεν περιλαμβάνεται η επίδραση των ριζών, η οποία μπορεί να είναι σημαντική για τη συνολική εκτίμηση της βλάβης από την ακτινοβολία. Για να συμπεριληφθεί αυτή η επίδραση χρειάζεται το άθροισμα του μέσου αριθμού των SSBs λόγω δεδομένης πυκνότητας ελευθέρων ριζών σε δεδομένο τμήμα DNA N_r , με τον αντίστοιχο αριθμό λόγω δευτερογενών ηλεκτρονίων N_e , δηλαδή:

$$N_c = N_e + N_r \quad (4.41)$$

όπου N_c ο συνολικός μέσος όρος των βλαβών, όπως SSBs, βλαβών βάσεων, αβασικών καταστάσεων, κλπ, λόγω των δευτερογενών ηλεκτρονίων και των ελευθέρων ριζών. Επομένως, η πιθανότητα $P_l(\rho)$ μίας θανάσιμης βλάβης που ισοδυναμεί με τάξη πολυπλοκότητας της βλάβης, σε ένα συγκεκριμένο τμήμα του DNA, μεγαλύτερης ή ίσης του 3, μπορεί να υπολογιστεί από την παρακάτω εξίσωση αντίστοιχα με την εξίσωση (4.37):

$$P_l(\rho) = \lambda \cdot \sum_{v=3}^{\infty} \frac{N_c^v}{v!} e^{-N_c} \quad (4.42)$$

Στη συνέχεια, υπολογίζεται ο συνολικός μέσος αριθμός των περιοχών ομαδοποιημένων βλαβών ανά μονάδα μήκους της τροχιάς του ιόντος, $\frac{dN_l}{d\zeta}$, που συμπεριλαμβάνει τις επιδράσεις δευτερογενών ηλεκτρονίων και ελευθέρων ριζών,

$$\frac{dN_l}{d\zeta} = n_s \cdot \Psi' \quad (4.43)$$

όπου:

$$\Psi' = \int_0^{10} P_l(\rho) 2\pi\rho d\rho + \int_{10}^{\infty} P_e(\rho) \cdot 2\pi\rho d\rho \quad (4.44)$$

Τα άνω όριο του παραπάνω ολοκληρώματος είναι η τιμή $\rho = 10$ nm, γιατί θεωρήθηκε μία ομοιόμορφη κατανομή των ελευθέρων ριζών εντός της συγκεκριμένης απόστασης από την τροχιά του ιόντος.

Επίσης, η τιμή του $N_r(\rho)$ μπορεί να επηρεαστεί από περιβαλλοντικές συνθήκες του ιστού. Όπως είναι γνωστό, η επιδιόρθωση μιας βλάβης λόγω των ελευθέρων ριζών εξαρτάται από την παρουσία οξυγόνου στην περιοχή της βλάβης. Αυτό σημαίνει ότι ακόμη και πριν εμπλακούν οι μηχανισμοί ενζυματικής επιδιόρθωσης, οι βλάβες που προκαλούνται από ρίζες μπορεί να επιδιορθωθούν εάν δεν υπάρχει οξυγόνο, δηλαδή σε υποξικές συνθήκες. Τότε, η τιμή του $N_r(\rho)$ μειώνεται σημαντικά. Η μελέτη μιας τέτοιας μείωσης για διαφορετικές συγκεντρώσεις του οξυγόνου σχετίζεται με τον υπολογισμό του λόγου επαυξήσεως οξυγόνου (OER) (ενότητα 4.1), μια άλλη σημαντική παράμετρος για τη βελτιστοποίηση της ιοντίζουσας ακτινοθεραπείας του καρκίνου [56,57]

4.5.2 Οι καμπύλες επιβίωσης

Μία καμπύλη επιβίωσης είναι η εξάρτηση της πιθανότητας επιβίωσης ενός κυττάρου με την απορροφούμενη δόση ακτινοβολίας. Συνδέει τον σκοπό με τα μέσα, δηλαδή, προβλέπει τη δόση που είναι απαραίτητη για την αδρανοποίηση των κυττάρων με την επιθυμητή πιθανότητα. Επιπλέον, επιτρέπει τη σύγκριση διαφορετικών ειδών ακτινοβολίας (φωτόνια, πρωτόνια, βαρύτερα ιόντων κ.λπ.) και έτσι επιτρέπει σε κάποιον να βελτιστοποιήσει την επιλογή θεραπείας. Αυτή η σύγκριση επιτυγχάνεται μέσω του υπολογισμού της αναλογίας δόσεων διαφορετικών βλημάτων που απαιτούνται για την επίτευξη της ίδιας πιθανότητας επιβίωσης των κυττάρων. Η αναλογία της δόσης λόγω φωτονίων προς τη δόση λόγω άλλων βλημάτων ονομάζεται σχετική βιολογική αποτελεσματικότητα (RBE).

Η εκτίμηση της RBE για τα ιόντα, από την οπτική της πολυεπίπεδης προσέγγισης, ξεκινά με τον υπολογισμό των καμπυλών επιβίωσης για έναν δεδομένο τύπο κυττάρου που ακτινοβολήθηκε με ένα δεδομένο είδος ιόντος. Αυτό σημαίνει ότι για έναν δεδομένο τύπο κυττάρου και μία δεδομένη δόση, μπορεί να υπολογιστεί η πιθανότητα επιβίωσης (ή αδρανοποίησης) του κυττάρου. Στην προηγούμενη ενότητα δείχθηκε ότι η πιθανότητα κυτταρικής αδρανοποίησης σχετίζεται με την πιθανότητα πρόκλησης μίας βλάβης DNA δεδομένης πολυπλοκότητας.

Αρχικά, υπολογίζεται ο αριθμός των ιόντων που διασχίζουν έναν κυτταρικό πυρήνα N_{ion} , για δεδομένη δόση d (σε Gy), και δεδομένο τύπο κυττάρου. Στη συνέχεια, η πιθανότητα $P_v(d)$, v - πλήθος ιόντων να διαπεράσουν τον κυτταρικό πυρήνα, για δεδομένη δόση d , δίνεται από την παρακάτω εξίσωση, με χρήση κατανομής Poisson:

$$P_v(d) = \frac{N_{ion}^v}{v!} e^{-N_{ion}} \quad (4.45)$$

όπου N_{ion} είναι ο μέσος αριθμός ιόντων που διαπερνούν τον κυτταρικό πυρήνα. Έτσι, ο μέσος αριθμός σύνθετων βλαβών DNA στον κυτταρικό πυρήνα, Y_c , δίνεται από την ακόλουθη έκφραση,

$$Y_c = \frac{dN}{d\zeta} \cdot \overline{X_{nc}} \cdot \sum_{v=1}^{\infty} v P_v(d) \quad (4.46)$$

όπου, $\overline{X_{nc}}$ είναι η μέση απόσταση που διασχίζει ένα ιόν μέσα στον κυτταρικό πυρήνα και $\frac{dN}{dz}$ ο αριθμός των περιοχών ομαδοποιημένων βλαβών ανά μονάδα μήκους της τροχιάς του ιόντος για την παράλληλη επίδραση των δευτερογενών ηλεκτρονίων και των ελευθέρων ριζών όπως υπολογίζεται στην εξίσωση (4.43).

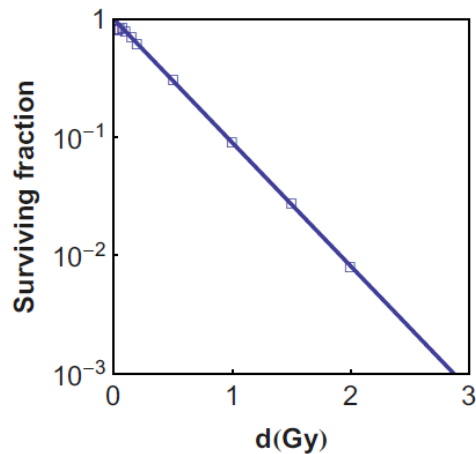
Η εξίσωση (4.46) δίνει τον αριθμό περιοχών των ομαδοποιημένων βλαβών ανά κυτταρικό πυρήνα. Δεδομένου ότι κάθε περιοχή αυτού του είδους θεωρείται θανάσιμη για το κύτταρο, η πιθανότητα κυτταρικής αδρανοποίησης, P_s , δίνεται από:

$$P_s = 1 - e^{-Y_c} . \quad (4.47)$$

Αυτό σημαίνει ότι η πιθανότητα αδρανοποίησης είναι η μονάδα μείον την πιθανότητα ύπαρξης μηδενικών ομαδοποιημένων βλαβών στον κυτταρικό πυρήνα, που δίνεται από τον δεύτερο όρο της εξίσωσης (4.47). Έτσι, η πιθανότητα επιβίωσης των κυττάρων δίνεται από την μονάδα μείον την πιθανότητα αδρανοποίησης των κυττάρων, δηλαδή:

$$P_{surv} = 1 - P_s = e^{-Y_c} \quad (4.48)$$

Αυτή η πιθανότητα εξαρτάται από τη δόση και αυτή η εξάρτηση, που φαίνεται στο παράδειγμα της εικόνας (4.9), είναι η καμπύλη επιβίωσης για τα κύτταρα A-459 που έχουν ακτινοβοληθεί με σωματίδια-α με $\bar{S}_e = 115 \text{ eV} / \text{nm}$. Αυτή η καμπύλη συγκρίνεται με τις καμπύλες επιβίωσης για τα ίδια κύτταρα στις ίδιες συνθήκες που αναφέρονται στην αναφορά [58]. Το μοντέλο αυτό περιγράφεται από καμπύλη επιβίωσης όπως αυτή της εικόνας (4.9), και με καμπύλες τέτοιας μορφής χαρακτηρίζονται τα βακτήρια και οι ιοί, αλλά και ορισμένα ανθρώπινα κύτταρα όπως π.χ. του αιμοποιητικού ιστού ή κύτταρα πολύ ακτινευαίσθητων κακοήθων όγκων.



Εικόνα 4.9. Καμπύλες επιβίωσης για κύτταρα A-549 ακτινοβολημένα με σωματίδια-α. Η σταθερή γραμμή υπολογίστηκε με χρήση της εξίσωσης (4.48). Οι τελείες αντιπροσωπεύουν πειραματικά δεδομένα [58].

4.6 Άλλα μοντέλα εκτίμησης βλαβών από ακτινοβολία ιόντων

4.6.1 Το γραμμικό τετραγωνικό μοντέλο (Linear Quadratic Model - LQ)

Το μοντέλο που χρησιμοποιείται συχνότερα για να περιγράψει την ανταπόκριση των ιστών, καθώς και να εκτιμήσει ποσοτικά τις εξαρτήσεις της δόσης στην ακτινοθεραπεία είναι το γραμμικό τετραγωνικό μοντέλο (Linear Quadratic model - LQ). Το μοντέλο αυτό είναι ένα μηχανιστικό μοντέλο θανάτωσης κυττάρων και αναφέρεται κυρίως σε DSB και σε αλλοιώσεις βάσεων. Ο θάνατος του κυττάρου επέρχεται λόγω χρωμοσωμικών αλλοιώσεων, όπως είναι οι δικεντρικές ανωμαλίες, δηλαδή, δημιουργία κοντινού ζεύγους DSB και στα δύο σκέλη του χρωμοσώματος. Όταν στο ίδιο χρονικό διάστημα υπάρχουν πάνω από μία DSB, τότε μπορεί να έχουμε λανθασμένη επιδιόρθωση των DSB και να επέλθει ο κυτταρικός θάνατος. Διακρίνονται δύο τύποι βλαβών, πρώτον, οι βλάβες που προκαλούνται από μία τροχιά (ακτίνα) ακτινοβόλησης, αd , και είναι γραμμικά ανάλογες με τη δόση d και δεύτερον, οι βλάβες από ξεχωριστές τροχιές (ακτίνες), που πρέπει να αλληλεπιδράσουν για να προκύψουν θανάσιμες βλάβες, βd^2 , και είναι ανάλογες του τετραγώνου της δόσης. Το σύνολο των θανάσιμων βλαβών δίνεται από το άθροισμα των προηγούμενων ποσοτήτων:

$$Y = \alpha d + \beta d^2 \quad (4.49)$$

Οι εμπειρικοί συντελεστές α και β εξαρτώνται από το είδος του ακτινοβολούμενου κυττάρου, τον κύκλο του, την πρόσβασή του σε οξυγόνο κ.α. Οι βλάβες αυτές ακολουθούν την κατανομή Poisson και έτσι προκύπτει ο παρακάτω εμπειρική εξίσωση του που δίνει την πιθανότητα επιβίωσης των κυττάρων:

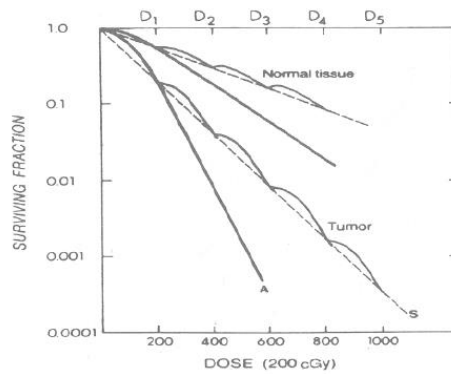
$$P_{surv} = e^{-Y} = e^{-\alpha d - \beta d^2} \quad (4.50)$$

Στην περίπτωση που οι προκύπτουσες βλάβες, με τους δύο ανωτέρω μηχανισμούς, είναι ισοπίθανες μεταξύ τους, $e^{-\alpha d} = e^{-\beta d^2}$ ή $d = \frac{\alpha}{\beta}$.

Όταν δύο ξεχωριστές τροχιές ακτινοβολήσης συμβούν σε διαφορετικούς χρόνους κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας, μπορεί να συμβεί επιδιόρθωση της πρώτης DSB, πριν από τη λανθασμένη επιδιόρθωση της δεύτερης. Αυτό επιτυγχάνεται με την αύξηση του χρόνου έκθεσης στην ακτινοβολία (παράταση). Έτσι, ο δεύτερος όρος της εξίσωσης (4.49) τροποποιείται από έναν χρονικό συντελεστή Lea-Catcheside, G , που εξαρτάται από τον λόγο της κλασματοποίησης προς την παράταση (fractionation/protraction) της δόσης. (Για μεμονωμένα κλάσματα δόσης, το $G = 1$.) Επομένως η εξίσωση (4.50) γίνεται:

$$P_{surv} = e^{-\alpha d - G\beta d^2} \quad (4.51)$$

Στην παραπάνω εξίσωση βασίζονται οι καμπύλες επιβίωσης με χρήση του μοντέλου LQ (εικόνα 4.10). Ο λόγος α/β , είναι χαρακτηριστικός για τα διάφορα είδη κυττάρων και εκφράζει την ευαισθησία τους στην κλασματοποίηση της δόσης. Συγκεκριμένα, σε υψηλές δόσεις, όπου ο λόγος α/β είναι μεγάλος, η καμπύλη επιβίωσης (σε λογαριθμική κλίμακα) είναι απότομη και περισσότερο σαν μια ευθεία γραμμή. Αντίθετα, σε χαμηλές δόσεις, όπου ο λόγος α/β είναι μικρός, η καμπύλη εμφανίζει μια περιοχή «ώμου». Η περιοχή του «ώμου» παριστάνει το εύρος της δόσης που "αναλώνεται" λόγω της επιδιόρθωσης της μη θανάσιμης βλάβης, ή διαφορετικά θα μπορούσαμε να πούμε ότι ο ώμος παριστά τις μέγιστες βλάβες που μπορούν να ανεχθούν τα ακτινοβοληθέντα κύτταρα πριν τον θάνατό τους. Όσο ευρύτερος είναι ο ώμος, τόσο μεγαλύτερη δόση ακτινοβολίας απαιτείται αρχικά για να προκληθεί μία δεδομένη μείωση της κυτταρικής επιβίωσης. Επομένως, σύμφωνα με τον λόγο α/β μπορούμε να ταξινομήσουμε τους ιστούς ανάλογα με την ευαισθησία τους στην κλασματοποιημένη δόση. Σε γενικές γραμμές, οι τιμές του λόγου αυτού είναι για τους φυσιολογικούς ιστούς 3, για τον νευρικό ιστό 2 και για τους όγκους 10 [59].



Εικόνα 4.10. Επίδραση της κλασματοποίησης της δόσης στην καμπύλη επιβίωσης για τον όγκο και τους υγιείς ιστούς. Επιπλέον, παρατηρείται ότι η καμπύλη είναι διφασική, δηλαδή σε υψηλές δόσεις τα κύτταρα γίνονται πιο ευαίσθητα, με αποτέλεσμα αύξηση της κλίσης, αντίθετα με στις χαμηλές δόσεις όπου και εμφανίζεται περιοχή «ώμου» [59].

Η επιτυχία του μοντέλου LQ και η ευρεία αποδοχή του στην ακτινοθεραπεία, οφείλεται στην ακρίβεια και την απλότητα του. Με απλές μαθηματικές σχέσεις και ελάχιστες παραμέτρους, περιγράφει την εξάρτηση της ισοδραστικής δόσης από τη δόση ανά συνεδρία, για τους οψίμως και οξέως αντιδρώντες φυσιολογικούς ιστούς καθώς και για τους κακοήθεις όγκους. Πιο συγκεκριμένα, διαιρώντας την εξίσωση (4.49) με α , προκύπτει η βιολογικά δραστική δόση (biologically effectiveness dose, BED), η οποία περιγράφει το βιολογικό αποτέλεσμα ακτινοβολήσης με δόση d .

$$BED = \frac{Y}{\alpha} = d \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) \quad (4.52)$$

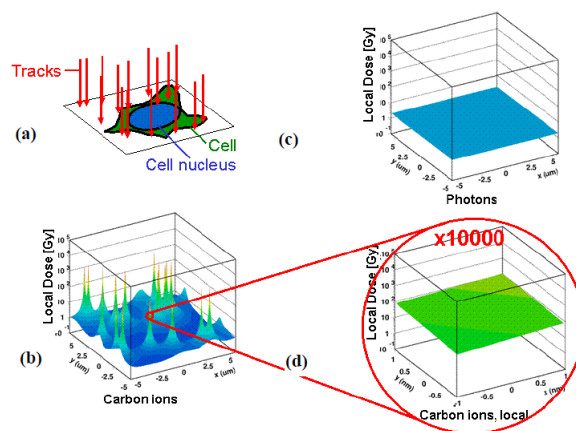
Η παραπάνω εξίσωση χρησιμεύει στη σύγκριση δύο κλινικών σχημάτων ακτινοθεραπείας με διαφορετική δόση κλασματοποίησης.

Η καμπύλη επιβίωσης εξαρτάται από το ρυθμό δόσης, την τιμή της LET, την κλασματοποίηση της δόσης και την ποσότητα οξυγόνου. Συγκεκριμένα, όσο αυξάνεται ο ρυθμός δόσης, η LET και η παρουσία οξυγόνου, αυξάνεται ο αριθμός των κυττάρων που καταστρέφονται καθώς και η κλίση της καμπύλης. Όσον αφορά την κλασματοποίηση της δόσης ισχύει ότι, εάν η συνολική δόση κατανέμεται ανά χρονικά διαστήματα, συνήθως ημερήσια, σε κλάσματα μεγέθους ίδιας δόσης, ο «ώμος» στην καμπύλη επιβίωσης επαναλαμβάνεται πολλές φορές. Αυτό οφείλεται στο ότι στα χρονικά διαστήματα μεταξύ των κλασμάτων, επιδιορθώνεται η μη θανάσιμη βλάβη. Έτσι, η «ισοδύναμη» καμπύλη κυτταρικής επιβίωσης αποκτά μικρότερη κλίση. Όπως φαίνεται από την εικόνα (4.9), όταν η δόση κατανέμεται σε

συνεδρίες, προκειμένου να έχουμε το ίδιο βιολογικό αποτέλεσμα, θα πρέπει η συνολική δόση να αυξηθεί [59].

4.6.2 Το μοντέλο τοπικής επίδρασης (Local Effect Model, LEM)

Το μοντέλο τοπικής επίδρασης (LEM) υπολογίζει τη σχετική βιολογική αποτελεσματικότητα (RBE), υποθέτοντας ότι η βιολογική επίδραση της ακτινοβολίας καθορίζεται εξ ολοκλήρου από τη χωρική κατανομή της ακτινικής δόσης μέσα στον κυτταρικό πυρήνα. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιεί την έννοια της «τοπικής δόσης», η οποία ορίζεται ως η προσδοκώμενη τιμή της εναπόθεσης ενέργειας, σε οποιαδήποτε θέση στο πεδίο ακτινοβολίας, για ένα δεδομένο μοτίβο τροχιών σωματιδίων, ως συνάρτηση της ακτινικής απόστασης από την τροχιά τους. Η κύρια υπόθεση του LEM είναι ότι ίσες τοπικές δόσεις αντιστοιχούν σε ίσες τοπικές βιολογικές επιδράσεις, ανεξάρτητα από την ποιότητα της ακτινοβολίας. Η αποτελεσματικότητα των σωματιδίων υπολογίζεται λοιπόν, με βάση τη μικροσκοπική κατανομή τοπική δόσης ιόντων που διαδίδονται εντός του κυτταρικού πυρήνα, υποθέτοντας ότι ο πυρήνας είναι ο ευαίσθητος στόχος για τις παρατηρούμενες επιπτώσεις της ακτινοβολίας (εικόνα 4.11). Επίσης, το μοντέλο αυτό στοχεύει να αντλήσει τις βιολογικές επιπτώσεις της ακτινοβολίας ιόντων, από την απόκριση των κυττάρων ή ιστών στην ακτινοβολία φωτονίων, αξιοποιώντας έτσι αποτελεσματικά τη μεγάλη βάση δεδομένων που υπάρχει για τη συμβατική ακτινοβολία. Συνεπώς, ο υπολογισμός των βιολογικών επιδράσεων βασίζεται στη διαφορά της μικροσκοπικής κατανομής δόσης ιόντων, σε σύγκριση με την ακτινοβολία φωτονίων [60,61].



Εικόνα 4.11. Σύγκριση των μικροσκοπικών κατανομών τοπικών δόσεων ιόντων άνθρακα και φωτονίων για την ίδια μακροσκοπική δόση 2 Gy. Για τυχαία κατανομή σωματιδίων που διασχίζουν το

κύτταρο όπως απεικονίζεται στο (a), αντιστοιχεί κατανομή τοπικής δόσης που χαρακτηρίζεται από εξαιρετικά υψηλές αιχμές κοντά στην τροχιά των ιόντων (b). Αντίθετα, για τα φωτόνια οι κατανομές αναμένεται να είναι επίπεδες (c). Τοπικά, δηλαδή σε διαστάσεις nm, οι κατανομές ιόντων μπορούν επίσης να προσεγγιστούν με μια επίπεδη κατανομή (d), και έτσι επιτρέπεται η σύνδεση με την κατανομή φωτονίων [60].

Για ακτινοβολία φωτονίων, εάν ο μέσος αριθμός θανάσιμων βλαβών δίνεται από $Y_{l,x}$, η κατανομή του επαγόμενου αριθμού θανάσιμων βλαβών μπορεί να περιγραφεί από μία διανομή Poisson, δεδομένου ότι σύμφωνα με το μοτίβο εναπόθεσης ενέργειας των φωτονίων, οι θανάσιμες βλάβες θα είναι τυχαία κατανεμημένες μεταξύ των επιμέρους κυττάρων ενός πληθυσμού. Η πιθανότητα επιβίωσης, $P_{surv,x}$, δίνεται από το κλάσμα των κυττάρων που δεν φέρουν θανάσιμες βλάβες, και σύμφωνα με την κατανομή Poisson είναι:

$$P_{surv,x} = e^{-Y_{l,x}} \quad (4.53)$$

και ο μέσος αριθμός θανάσιμων βλαβών:

$$Y_{l,x} = -\ln P_{surv,x} \quad (4.54)$$

Η πυκνότητα βλαβών εξαρτώμενη από τη δόση δίνεται από:

$$n_x(D) = \frac{Y_{l,x}(D)}{V_{Nucleus}} = \frac{-\ln P_{surv,x}}{V_{Nucleus}} \quad (4.55)$$

όπου $V_{Nucleus}$ είναι ο όγκος του κυτταρικού πυρήνα.

Για φωτόνια στα επίπεδα δόσης που σχετίζονται με τους σκοπούς μας, η χωρική κατανομή της τοπικής δόσης μπορεί να θεωρηθεί ότι είναι ομοιογενής, παρ' ότι το πραγματικό μοτίβο εναπόθεσης ενέργειας κυριαρχείται από τα στοχαστικά δευτερογενή ηλεκτρόνια. Αντιθέτως, για την ακτινοβολία σωματιδίων η κατανομή χαρακτηρίζεται από μία ακραία ετερογένεια που οφείλεται στην $\frac{1}{\rho^2}$ -κατανομή της τοπικής δόσης μέσα στις τροχιές των σωματιδίων, όπου ρ αντιπροσωπεύει την ακτινική απόσταση από την τροχιά των σωματιδίων.

Το βιολογικό αποτέλεσμα που προκαλείται από ακτινοβολία βαρέων ιόντων μπορεί να εκτιμηθεί, με την ολοκλήρωση της τοπικής πυκνότητας βλαβών λόγω ιόντων $n_{ion}(d(x, y, z))$, όπως φαίνεται στην παρακάτω εξίσωση:

$$Y_{l,ion} = \int n_{ion}(d(x,y,z))dV_{Nucleus} \quad (4.56)$$

όπου $d(x,y,z)$ αντιπροσωπεύει την τοπική δόση ως συνάρτηση της θέσης εντός του πυρήνα. Η θεμελιώδης υπόθεση του LEM είναι ότι το τοπικό βιολογικό αποτέλεσμα καθορίζεται από την τοπική δόση, αλλά αυτό, είναι ανεξάρτητο από το είδος της ακτινοβολίας που οδηγεί σε μία δεδομένη τοπική δόση, δηλαδή η πυκνότητα θανάσιμων βλαβών από ακτινοβολία σωματιδίων και φωτονίων είναι ολόδια για την ίδια τοπική δόση, δηλαδή:

$$n_{ion}(d) = n_x(d) \quad (4.57)$$

Έτσι, οι ίσες τοπικές δόσεις αντιστοιχούν σε ίσες τοπικές βιολογικές επιδράσεις, και ως εκ τούτου, για την πρόβλεψη της θανάτωσης των κυττάρων, υπολογίζεται η βιολογική αποτελεσματικότητα οποιουδήποτε πεδίου ακτινοβολίας ιόντων. Συγκεκριμένα, η εξίσωση (4.56) ξαναγράφεται:

$$Y_{l,ion} = \int n_x(d(x,y,z))dV_{Nucleus} = \int \frac{-\ln \Pi_{surv,x}(d(x,y,z))}{V_{Nucleus}} dV_{Nucleus} \quad (4.58)$$

Αυτός ο τύπος καταδεικνύει σαφώς τη σχέση μεταξύ της βιολογικής επίδρασης της ακτινοβολίας φωτονίων και ακτινοβολίας ιόντων. Η εξίσωση (4.58) είναι η πιο γενική διατύπωση του μοντέλου LEM και δε βασίζεται σε καμία ιδιαίτερη αναπαράσταση της καμπύλης δόσης φωτονίων. Μπορεί να εφαρμοστεί ακόμη και αν είναι διαθέσιμες μόνο οι αριθμητικές τιμές της πιθανότητας $\Pi_{surv,x}(D)$.

Το LEM επιλύει τεχνικά προβλήματα που σχετίζονται με τη βελτιστοποίηση των ακτινοθεραπειών, ενώ η βιοχημική φύση ή η ακριβής μοριακή δομή των θανάσιμων γεγονότων, που προκαλούν κυτταρική αδρανοποίηση, δεν χρειάζεται να προσδιοριστεί παρά μόνον ο αριθμός τους. Όμως, παρά την απλότητά του, το μοντέλο αυτό είναι σε θέση να προβλέψει με ακρίβεια την απόκριση σύνθετων βιολογικών συστημάτων ιστού σε ακτινοβολία υψηλού LET. Το κλειδί για την επιτυχία του μοντέλου έγκειται στη σύνδεση με την απόκριση της καμπύλης δόσης φωτονίων, η οποία περιέχει όλες τις σχετικές πληροφορίες για τις βιολογικές διεργασίες.

4.6.3 Το μικροδοσιμετρικό κινητικό μοντέλο (Microdosimetric-Kinetic Model, MKM)

Στο MKM, ο πυρήνας ενός κυττάρου που εκτίθεται σε ιοντίζουσα ακτινοβολία χωρίζεται σε πολλούς τομείς. Κάθε τομέας ενεργεί σαν να ήταν ένα ομοιογενές μικροσκοπικό δοχείο αντιδραστήρα, εντός του οποίου δημιουργούνται πρωταρχικές βλάβες στο περιέχον DNA με πιθανότητα ανάλογη της μικροσκοπικής δόσης που απορροφήθηκε από τον τομέα. Οι πρωταρχικές βλάβες DNA διαχέονται σε ολόκληρο τον τομέα με τυχαίες τροχιές. Τα σύνορα του τομέα ενεργούν σαν να ήταν μια ημιδιαπερατή μεμβράνη αδιαπέραστη από τις πρωταρχικές βλάβες, αποτρέποντας έτσι αλληλεπίδραση με πρωταρχικές βλάβες σε άλλες τομείς. Στο μοντέλο MK, ορισμένες πρωταρχικές βλάβες στο DNA (τύπος II, που περιγράφεται παρακάτω) θεωρείται πως πρέπει να συνδυαστούν σε ζεύγη για να σχηματίσουν μία θανάσιμη βλάβη στο κύτταρο. Εάν όλα τα τμήματα ενός πυρήνα θεωρηθούν σφαίρες μοναδιαίας πυκνότητας, η μέση τιμή των διαμέτρων και των μαζών τους μπορεί να μετρηθεί και είναι χαρακτηριστική του κυτταρικού τύπου και της φυσιολογικής κατάστασης. Η διάμετρος του τομέα για τα περισσότερα κύτταρα θηλαστικών είναι πιθανώς στο εύρος 0.5 - 1.0 μm και ο αριθμός των τομέων ανά πυρήνα είναι πιθανώς της τάξης των μερικών εκατοντάδων. Η διάμετρος του τομέα είναι ένα μέτρο του διαχωρισμού των πρωταρχικών βλαβών, καθώς αν είναι μικρή, ένα ζεύγος έχει μια σταθερή μη μηδενική πιθανότητα σχηματισμού θανάσιμης βλάβης, ενώ εάν είναι μεγάλη, η πιθανότητα είναι μηδενική [62].

Η ιοντίζουσα ακτινοβολία θεωρείται ότι προκαλεί δύο τύπους πρωταρχικών βλαβών DNA στον κάθε τομέα. Κάθε τύπος βλάβης δημιουργείται με πιθανότητα ανάλογα με τη μικροσκοπική δόση που απορροφάται από τον τομέα, d . Μια βλάβη τύπου I είναι πάντα θανάσιμη για το κύτταρο που περιέχει τον τομέα και δεν είναι σε θέση να επισκευαστεί. Ενώ, η βλάβη τύπου II είναι πιθανό να είναι DSB, η οποία είναι δυνητικά θανάσιμη αλλά μπορεί να επιδιορθωθεί σωστά. Έστω, x_d ο αριθμός πρωταρχικών βλαβών τύπου II σε έναν τομέα του κυτταρικού πυρήνα που έχει απορροφήσει τη δόση d . Δηλαδή, το x_d είναι ο μέσος αριθμός βλαβών τύπου II ανά τομέα, στο υποσύνολο τομέων που έχουν απορροφηθεί ακριβώς d Gy. Η βλάβη τύπου II μπορεί να υποστεί από έναν έως τέσσερις μετασχηματισμούς: (a) μπορεί να μετατραπεί σε θανάσιμη και ανεπανόρθωτη βλάβη μέσω μίας διαδικασίας πρώτης τάξης, η τιμή της οποίας είναι ανάλογη του x_d , όπως για παράδειγμα με τον

σχηματισμό μίας SSB, (b) μπορεί να μετατραπεί σε θανάσιμη, ανεπανόρθωτη βλάβη μέσω μιας διαδικασίας δεύτερης τάξης, η τιμή της οποίας είναι ανάλογη του x_d^2 , σε συνδυασμό με άλλη βλάβη τύπου II που οδηγεί σε μία DSB, (c) μπορεί να επισκευαστεί μέσω μιας διαδικασίας πρώτης τάξης, η τιμή της οποίας είναι ανάλογη του x_d , και (d) μπορεί να παραμείνει αμετάβλητη για μια χρονική περίοδο t_r , μετά την οποία, εάν εξακολουθεί να υπάρχει, γίνεται θανάσιμη και μη επιδιορθώσιμη [62].

Με τη δημιουργία και επίλυση κινητικών εξισώσεων, προκύπτει μια γραμμική τετραγωνική σχέση μεταξύ του αριθμού των θανάσιμων βλαβών σε έναν τομέα και της δόσης που απορροφάται από αυτόν. Σε αυτή τη βάση, το κλάσμα των κυττάρων που επιβιώνει μπορεί να υπολογιστεί με τη μέση δόση μέσω της μεμονωμένης εναπόθεσης ενέργειας σε έναν τομέα, χρησιμοποιώντας αρχές στατιστικής και θεωρία διακυμάνσεων. Τα MKM και LEM είναι πιο λεπτομερή από το μοντέλο LQ, ανάλογα με το είδος των σωματιδίων και το LET. Τα δυο αυτά μοντέλα υποθέτουν ότι η απόκριση δόσης σε κάθε μικροσκοπικό στοιχειώδη όγκο του κυτταρικού πυρήνα είναι ανεξάρτητη από το είδος και το LET του ιόντος. Επίσης, αποδίδουν την απόκριση RBE, μεταξύ των διαφόρων ειδών σωματιδιακών ακτινοβολιών, στις διαφορετικές κατανομές εναπόθεσης ενέργειας μεταξύ των στοιχειωδών όγκων. Η πιο σημαντική πρωταρχική βλάβη ακτινοβολίας θεωρείται η DSB, της οποίας τα πειραματικά δεδομένα ως προς την απόδοσή της ποικίλλουν ανάλογα με την ποιότητα της ακτινοβολίας, ενώ η απόδοση της πρωταρχικής βλάβης θεωρείται ότι είναι σταθερή. Ως εκ τούτου, η σχέση μεταξύ της απόδοσης της πρωταρχικής βλάβης και της ποιότητας της ακτινοβολίας πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στο MKM [63].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΑΚΤΙΝΟΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ ΜΕ ΤΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΠΟΛΥΕΠΙΠΕΔΗΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ

Στο κεφάλαιο αυτό, υπολογίζονται οι βιολογικές επιδράσεις της ακτινοβολίας ιόντων άνθρακα σε καρκινικά ανθρώπινα κύτταρα, με απώτερο σκοπό την κατασκευή καμπύλων επιβίωσης των κυττάρων. Όλοι οι υπολογισμοί βασίζονται στο μοντέλο πολυεπίπεδης προσέγγισης, που έχει αναλυθεί εκτενώς στο προηγούμενο κεφάλαιο, και έχουν γίνει σε ρουτίνες γλώσσας προγραμματισμού MATLAB, ο κώδικας των οποίων φαίνεται στο Παράρτημα.

5.1 Υπολογισμός της συνάρτησης απώλειας ενέργειας (Energy Loss Function, ELF) του ύδατος

Σύμφωνα με το διηλεκτρικό φορμαλισμό, η ενεργός διατομή ανελαστικής σκέδασης φορτισμένου σωματιδίου από τα ηλεκτρόνια των ατόμων/μορίων ύδατος εξαρτάται από την συνάρτηση απώλειας ενέργειας (Energy Loss Function, ELF) του υλικού. Η ELF εξαρτάται από την μεταφερόμενη ορμή ($\hbar \cdot k$) και την μεταφερόμενη ενέργεια (\mathcal{E}) κατά την ανελαστική σκέδαση. Ο υπολογισμός της ELF γίνεται σε δύο στάδια: στο πρώτο στάδιο υπολογίζεται η ELF για $k=0$, δηλαδή στο οπτικό όριο (OELF), και στο δεύτερο στάδιο υπολογίζεται η ELF για $k \neq 0$.

5.1.1 Υπολογισμός της OELF ($k=0$)

Ο υπολογισμός της OELF για το ύδωρ γίνεται από την εξίσωση (4.7) όπου έχουν ληφθεί:

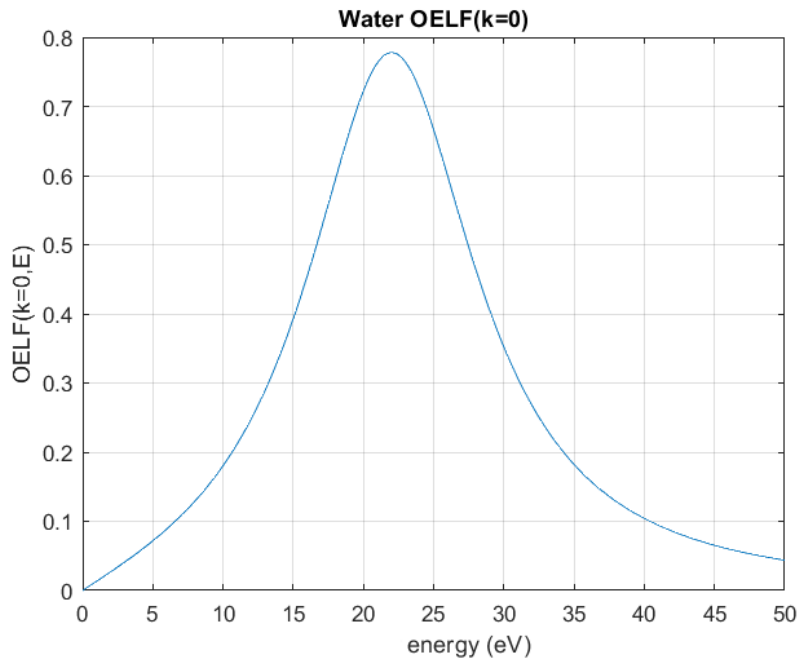
$$a(Z) \equiv a = 3856.3 \text{ eV}, [41]$$

$$b(Z) = 19.927 + 0.9807 \cdot 3.33 = 23.192 \text{ eV}, \text{ για } Z = 3.33 [42]$$

και

$$c(Z) = 13.741 + 0.3215 \cdot 3.33 = 14.811 \text{ eV}, \text{ για } Z = 3.33 [42]$$

Ακολουθώντας κάνουμε τη γραφική παράσταση $OELF = f(E)$ (E σε eV), (εικόνα 5.1) από την εξίσωση (4.7).



Εικόνα 5.1. Γραφική παράσταση της OELF συναρτήσει της ενέργειας E (eV) για το ύδωρ.

5.1.2 Υπολογισμός της ELF ($k \neq 0$)

Εφόσον γνωρίζουμε την ELF στο οπτικό όριο ($k = 0$) την επεκτείνουμε για $k \neq 0$ με σκοπό την απόκτηση της ολικής επιφάνειας Bethe. Χρησιμοποιούμε μία απλή εξίσωση διασποράς, όπως εισήχθη από τους Ritchie και Howie και προήλθε από την ομοιότητα της συνάρτησης Drude στο $k = 0$ και $c = 0$ με τη συνάρτηση Lindhard για το αέριο ελευθέρων ηλεκτρονίων. Έτσι, η εξίσωση (4.4) δίνει την ELF, όπου $a(Z) \equiv a$, $c(Z) \equiv c$ και η τιμή για το $b(k)$ είναι:

$$b(k) = b(k = 0) + a (\hbar^2 k^2) / 2 m_e, \text{ (θεωρώντας: } a \sim 1)$$

ή (πολλαπλασιάζοντας το β' μέλος της σχέσης αυτής επί τον παράγοντα: $2 \cdot \text{Ry}$ (προκειμένου να κάνουμε χρήση της ενέργειας σε eV))

$$b(k) = 23.192 + \frac{k^2}{2} (2 \cdot 13.605),$$

(σε eV, έχοντας θεωρήσει ατομικό σύστημα μονάδων: $m_e = 1$, $\hbar = 1$, $1 \text{ Ry} = 13.605 \text{ eV}$),

5.2 Υπολογισμός ενεργών διατομών του DNA από ιόντα άνθρακα για το υγρό ύδωρ

5.2.1 Υπολογισμός των μικροσκοπικών SDCS για ιόντα άνθρακα

Με γνωστές τις τιμές των OELF και ELF για το ύδωρ μπορεί να υπολογιστούν οι απλές μικροσκοπικές διαφορικές ενεργείες διατομές (SDCS). Έτσι, σύμφωνα με το διηλεκτρικό φορμαλισμό, για την εκτόξευση ηλεκτρονίου με κινητική ενέργεια W από τον ηλεκτρονικό φλοιό $-i$ του στόχου, από ένα βλήμα με κινητική ενέργεια T , μάζα M_I και φορτίο z_I , θα υπολογίσουμε τις SDCS. Θεωρούμε ως \mathcal{E} και $\hbar \cdot k$ τις μεταφορές ενέργειας και ορμής, αντίστοιχα, ενώ για την ενέργεια δέσμησης I_i του i -φλοιού ισχύει: $\mathcal{E} = I_i + W$.

Η εξίσωση (4.5), μετά από τη διαίρεση με την ακτίνα Bohr (a_0) και την αντικατάσταση των παρακάτω τιμών, γίνεται:

$$\frac{d\sigma}{dW} = \frac{1}{N} \cdot \frac{(22033.836) \cdot z_{eff} \cdot z_{eff}}{\pi T \cdot 0.529} \cdot \int_{k^-}^{k^+} (ELF) \frac{1}{k} dk \quad (5.1)$$

όπου $\frac{d\sigma}{dW}$ σε $\text{\AA}^2/\text{eV}$, καθώς και έχει γίνει χρήση του ατομικού συστήματος μονάδων, συγκεκριμένα:

$$m_e = 1, \hbar = 1, e = 1,$$

$$M_I = 12 \cdot M_p = 12 \cdot 1836.153 \cdot m_e = 22033.836,$$

η ακτίνα Bohr είναι $a_0 = 0.529 \text{ \AA}$ και η μοριακότητα του ύδατος είναι $N = 0.033$ (molecule/ \AA^3). Η ποσότητα z_{eff} είναι η τιμή του ενεργού φορτίου σύμφωνα με την εξίσωση (4.11), όπου $z = 6$ το φορτίο του ιόντος άνθρακα και $\beta = v/c$. Στο ατομικό σύστημα μονάδων, $c=137$ και $v = (2T/M_I)^{1/2}$. Εδώ πρέπει να σημειώσουμε ότι την τιμή της κινητικής ενέργειας του ιόντος άνθρακα T_c την διαιρούμε με $(2 \cdot \text{Ry})$, δηλαδή $T = T_c / (2 \cdot \text{Ry}) = T_c / 27.2$,

προκειμένου να μπορούμε να την εκφράζουμε σε eV και κατόπιν την εισαγάγουμε στη σχέση $v = (2T/M_I)^{1/2}$. Βάσει αυτών, η εξίσωση (4.11) γίνεται:

$$Z_{eff}^2 = 36 \cdot [1 - \exp(-5.049 \cdot 10^{-4} \cdot T^{0.5})]^2$$

Επίσης, οι εξισώσεις (4.6) πολλαπλασιάζονται επί τον παράγοντα $[1/(\text{Ry})^{1/2} = 0.271]$ προκειμένου οι τιμές ενέργειας να είναι σε eV, καθώς και επί τον παράγοντα:

$$(\text{Μάζα ιόντος άνθρακα} / \text{Μάζα ηλεκτρονίου})^{1/2} = (22033.836)^{1/2} = 148.437$$

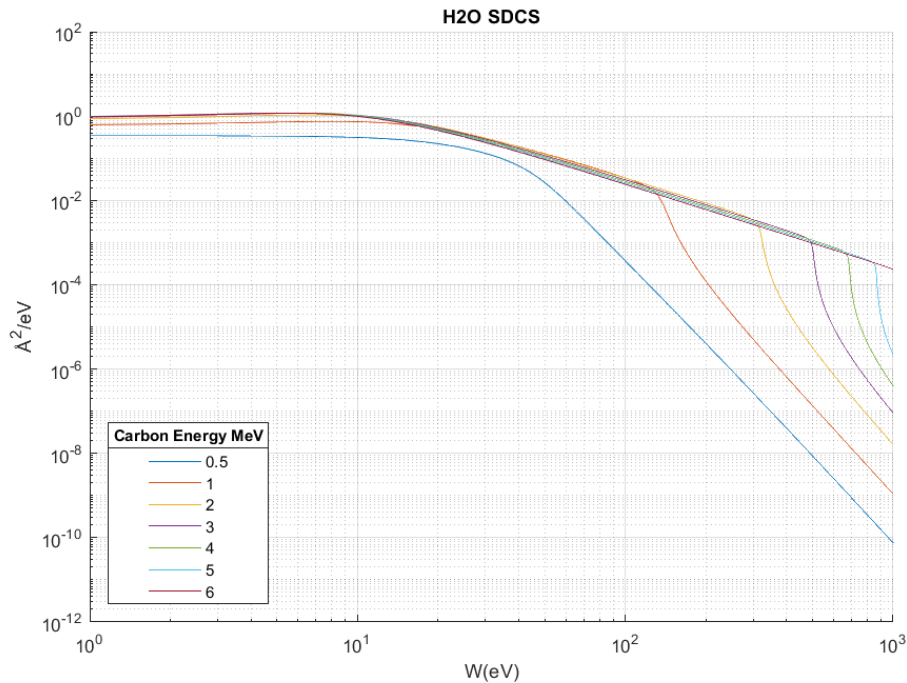
και έτσι γίνονται:

$$k^+ = 0.271 \cdot (\sqrt{T} + \sqrt{T - \mathcal{E}}) \cdot (148.437)$$

$$k^- = 0.271 \cdot (\sqrt{T} - \sqrt{T - \mathcal{E}}) \cdot (148.437) \quad (5.2)$$

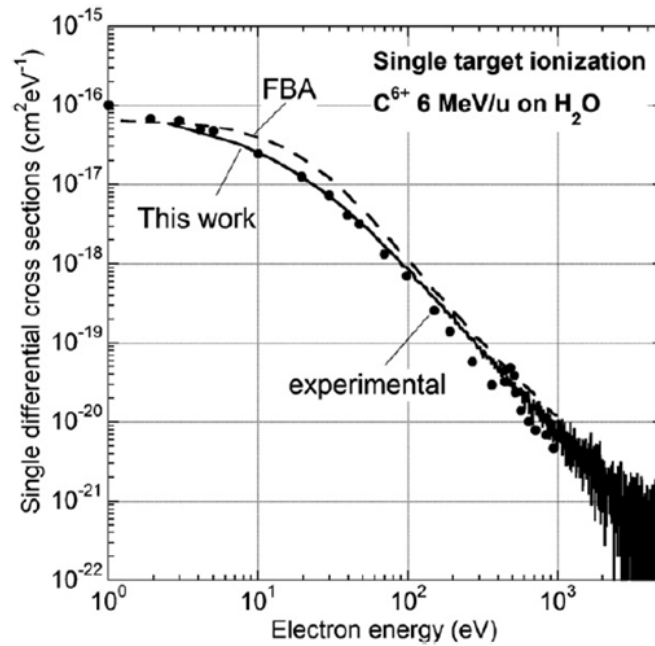
όπου $\mathcal{E} = 18.13 + W$. Επομένως από τις εξισώσεις (5.1) και (5.2) υπολογίζουμε την γραφική παράσταση (εικόνα 5.2) των μικροσκοπικών SDCS $\frac{d\sigma}{dW}$ για το ύδωρ σε συνάρτηση με την κινητική ενέργεια των εκτοξευόμενων ηλεκτρονίων W , για διαφορετικές τιμές της κινητικής ενέργειας T του ιόντος άνθρακα:

$$\frac{d\sigma}{dW} = f(W).$$



Εικόνα 5.2. Γραφική παράσταση των μικροσκοπικών SDCS $\frac{d\sigma}{dW}$ ($\text{\AA}^2 / \text{eV}$) για το ύδωρ σε συνάρτηση με την κινητική ενέργεια των εκτοξευόμενων ηλεκτρονίων W (eV), για διαφορετικές τιμές της κινητικής ενέργειας T (eV) του ιόντος άνθρακα (γραμμές διαφορετικών χρωμάτων).

Μπορούμε εδώ να κάνουμε σύγκριση των διαγραμμάτων SDCS για τα ιόντα άνθρακα στο ύδωρ, σε σχέση με αντίστοιχα λοιπής βιβλιογραφίας (εικόνα 5.3), λαμβάνοντας υπ' όψιν μας ότι οι κατακόρυφες τιμές του διαγράμματος της εικόνας (5.3) θα πρέπει να πολλαπλασιαστούν με 10^{16} , αφού $1 \text{ cm}^2 = 10^{16} \text{ \AA}^2$, όπου διαπιστώνουμε τη συμφωνία του διαγράμματος αυτού με το δικό μας [65].



Εικόνα 5.3. Οι μικροσκοπικές SDCS (cm^2/eV) για το ύδωρ σε συνάρτηση με την κινητική ενέργεια των εκτοξευόμενων ηλεκτρονίων W (eV), για ιόν άνθρακα ενέργειας 6 MeV [65].

5.2.2 Υπολογισμός των μακροσκοπικών SDCS για ιόντα άνθρακα

Οι μακροσκοπικές (μη σχετικιστικές) SDCS για τον ιονισμό του ηλεκτρονικού φλοιού – i υπολογίζονται από την εξίσωση (4.9):

$$\frac{d\Lambda}{dW} = \frac{(22033.836) \cdot Z_{\text{eff}} \cdot Z_{\text{eff}}}{\pi \cdot T \cdot 0.529} \int_{k^-}^{k^+} (ELF) \frac{1}{k} dk \quad (5.3)$$

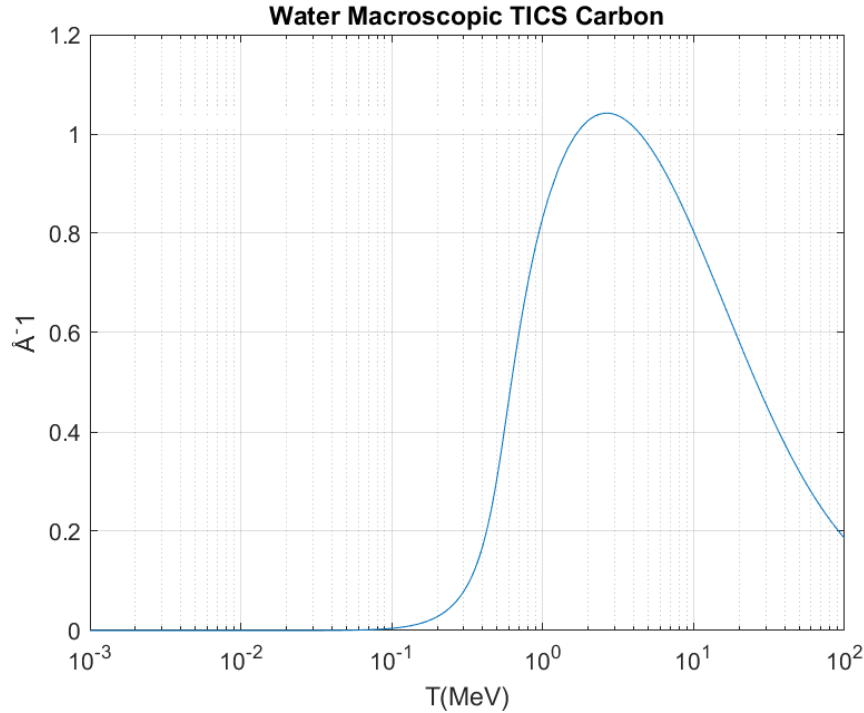
όπου, όπως έχουμε υπολογίσει πιο πριν:

$Z_{\text{eff}}^2 = 36 \cdot [1 - \exp(-5.049 \cdot 10^{-4} \cdot T^{0.5})]^2$, (και εδώ ισχύει: $\mathcal{E} = 18.13 + W$) και οι k^+ , k^- υπολογίζονται από τις εξισώσεις (5.2) και η ELF από την εξίσωση (4.4).

5.2.3 Υπολογισμός των μακροσκοπικών TICS για ιόντα άνθρακα

Με γνωστές τις μακροσκοπικές SDCS, με βάση τις προηγούμενες εξισώσεις (5.3), υπολογίζουμε τις μακροσκοπικές Total Ionization Cross Sections, TICS από την εξίσωση (4.10), και φτιάχνουμε το γράφημα της εικόνας (5.4)

$$\Lambda(T) = f(T), \quad (\text{όπου: } T \text{ σε MeV και } \Lambda(T) \text{ σε } \text{\AA}^{-1})$$



Εικόνα 5.4. Απεικόνιση των μακροσκοπικών TICS (\AA^{-1}) για το ύδωρ σε σχέση με την κινητική ενέργεια του ιόντος άνθρακα (T σε MeV).

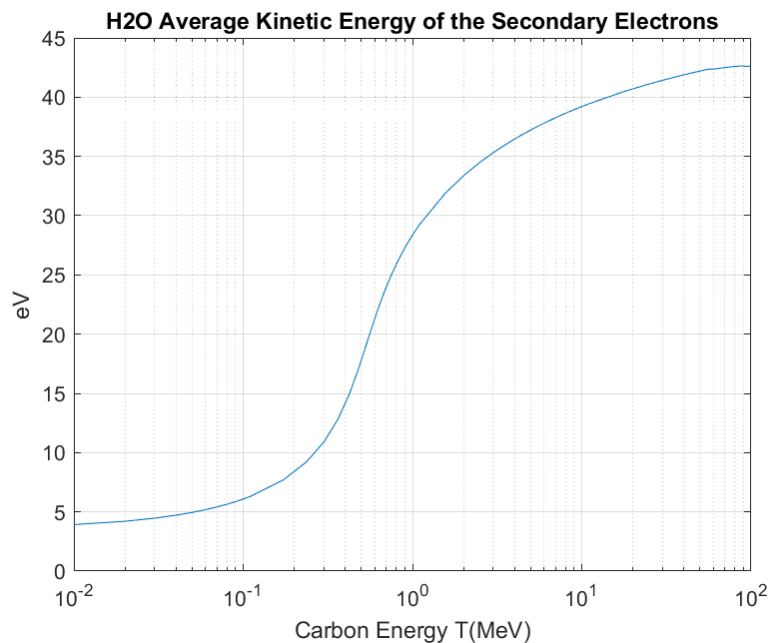
Βάσει των τιμών της εξίσωσης (4.10) για τα ιόντα άνθρακα για το ύδωρ κατασκευάζουμε σε excel τον Πίνακα 5.1, που φαίνεται στο Παράρτημα, για τις τιμές: κινητικής ενέργειας T (MeV) – Stopping Power (eV/nm) – Αριθμού εκτοξευόμενων δευτερογενών ηλεκτρονίων $\frac{dN_e}{dz}$ ανά μονάδα τροχιάς του εκάστοτε ιόντος (e⁻/nm).

Η εγκυρότητα των αποτελεσμάτων μας αποδεικνύεται έμμεσα από το γεγονός ότι σύμφωνα με το paper [64], λόγω της χρήσης του Z_{eff} , η κορυφή Bragg για τα ιόντα άνθρακα θα συμβαίνει για τιμή ενέργειας $T = 0.3 \text{ MeV/u} = 3.6 \text{ MeV}$ (κάτι που φαίνεται και από την εικόνα (5.4), αλλά και από τον Πίνακα 5.1 στο Παράρτημα). Επίσης, στο ίδιο paper αναφέρεται ότι για ένα ιόν άνθρακα στην

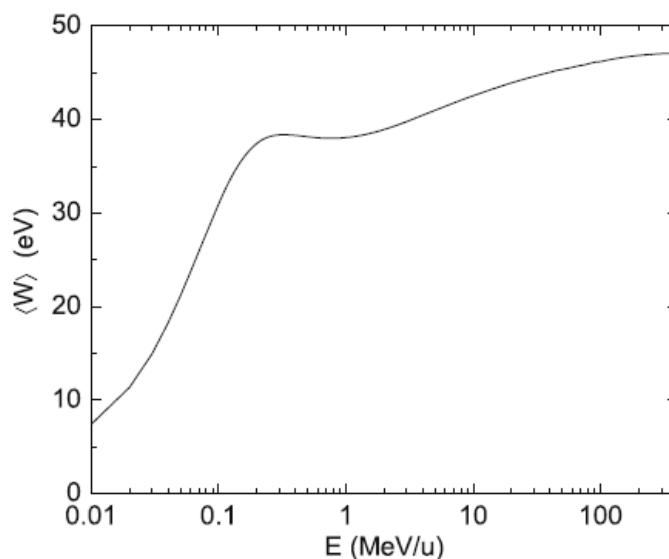
κορυφή Bragg, ισχύει $S_e = 890$ eV/nm (κάτι που επίσης φαίνεται από τον Πίνακα 5.1, για τιμή ενέργειας $T \sim 3.6$ MeV έχουμε $S_e \sim 879$ eV/nm, δηλαδή τη μέγιστη τιμή όλων, και στην οποία αντιστοιχούν $dN_e / d\zeta \sim 10.4$ e⁻ / nm, που είναι και η μέγιστη πάλι τιμή, αφού – όπως γνωρίζουμε, στη Bragg peak το εκάστοτε σωματίο απελευθερώνει τη μεγαλύτερη ενέργειά του και άρα το μεγαλύτερο αριθμό δευτερογενών ηλεκτρονίων).

5.3 Υπολογισμός της μέσης ενέργειας των εκπεμπόμενων δευτερογενών ηλεκτρονίων

Με χρήση της εξίσωσης (4.13), υπολογίζεται η μέση ενέργεια $\langle W \rangle$ των εκπεμπόμενων δευτερογενών ηλεκτρονίων βάσει των τιμών των εξισώσεων (5.3) και (4.10). Έτσι, από την εξίσωση (4.13) φτιάχνουμε τη γραφική παράσταση: $\langle W \rangle (T) = f(T \rightarrow \text{MeV})$, όπως φαίνεται στην εικόνα (5.5), η οποία συγκρίνεται με την αντίστοιχη της βιβλιογραφίας της εικόνας (5.6).



Εικόνα 5.5. Γραφική παράσταση των εκπεμπόμενων δευτερογενών ηλεκτρονίων $\langle W \rangle$ (eV) από το μόριο του ύδατος σε συνάρτηση με την κινητική ενέργεια του βλήματος – ιόντος άνθρακα T (MeV).

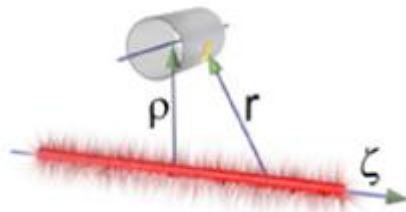


Εικόνα 5.6. Μέση ενέργεια δευτερογενών ηλεκτρονίων που παράγονται λόγω ιονισμού, συναρτήσει της κινητικής ενέργειας των ιόντων άνθρακα [32].

Στα δύο παραπάνω διαγράμματα φαίνεται η εξάρτηση της μέσης ενέργειας των ηλεκτρονίων από την ενέργεια του ιόντος - βλήματος, για μέσο υγρό ύδωρ. Παρατηρείται ότι η ενέργεια των δευτερογενών ηλεκτρονίων είναι κάτω των 50 eV για ολόκληρη την περιοχή της ενέργειας των ιόντων και εξισορροπείται καθώς η ενέργεια των ιόντων αυξάνεται. Συνεπώς, η εξάρτηση της $\langle W \rangle$ με την κινητική ενέργεια του ιόντος για ένα μεγάλο εύρος ενεργειών του ιόντος (0,3-400 MeV/u) είναι μικρή και έτσι ο αριθμός των παραγόμενων δευτερογενών ηλεκτρονίων είναι κυρίως ανάλογος με την τιμή του LET, S_e . Επίσης, τα περισσότερα από τα δευτερεύοντα ηλεκτρόνια είναι ικανά να ιονίσουν μόνο ένα ή δύο μόρια νερού και έτσι, δεν υπάρχει κανένα σημαντικό φαινόμενο χιονοστιβάδας ιονισμών. Αυτό μπορεί να είναι εξηγηθεί από μια απλή εκτίμηση. Καθώς η μέση ενέργεια των δευτερευόντων ηλεκτρονίων στην περιοχή της κορυφής Bragg είναι περίπου 40 eV, η μέγιστη μέση ενέργεια που μπορεί να μεταφερθεί στην επόμενη γενιά δευτερευόντων ηλεκτρονίων είναι μόνο $(40 \text{ eV} - I_i)/2$, (I_i είναι το δυναμικό ιονισμού), μια ενέργεια ελάχιστα αρκετή για να προκαλέσει περαιτέρω ιονισμό. Τέλος, αυτό που έχει ιδιαίτερη σημασία για την εξέταση της διάδοσης των δευτερογενών ηλεκτρονίων είναι ότι σε ενέργειες κάτω των 50 eV, οι ενεργές διατομές τους είναι σχεδόν ισοτροπικές, και για αυτό είναι δυνατή η χρήση της προσέγγισης της τυχαίας διαδρομής για την περιγραφή της μεταφοράς τους [32].

5.4 Υπολογισμός των σύνθετων βλαβών DNA (Complex DNA damage) από ακτινοβολία ιόντων άνθρακα

Θεωρείται ότι τα μόρια DNA βρίσκονται στην επιφάνεια των νουκλεοσωμάτων και τα τελευταία διαμορφώνονται ως ένας κύλινδρος ακτίνας 5.75 nm (Εικόνα 5.7). Τότε, ένα τμήμα της πλευρικής του επιφάνειας που περικλείει δύο στροφές ενός μορίου DNA χρησιμεύει ως στόχος για δευτερογενή ηλεκτρόνια και ρίζες. Αυτό το τμήμα της επιφάνειας έχει πλάτος 2.3 nm ($2 \cdot 1.15 = 2.3$ nm) κατά μήκος του άξονα z του κυλίνδρου και μήκος 6.8 nm ($2 \cdot 3.4 = 6.8$ nm) κατά μήκος της περιφέρειας του κυλίνδρου). Επίσης, αυτός ο κύλινδρος θεωρείται κάθετος στην τροχιά του ιόντος, ο άξονάς του είναι σε απόσταση ρ από την τροχιά και είναι συμμετρικός σε σχέση με το επίπεδο που περιέχει την τροχιά και το διάνυσμα ρ .



Εικόνα 5.7. Η γεωμετρία για τον υπολογισμό της ροής μέσω ενός κυλίνδρου που περικαλύπτει μία περιστροφή DNA. Στο σχήμα αυτό, ο κύλινδρος είναι κάθετος την τροχιά του ιόντος και συμμετρικός σε σχέση με το επίπεδο της πρόσπτωσης [32].

Αρχικά θα γίνει υπολογισμός της ροής $F_e(\rho)$ των δευτερογενών ηλεκτρονίων μέσα από έναν τέτοιο στόχο. Η γεωμετρία του προβλήματος αυτού είναι ίδια με εκείνη που χρησιμοποιήσαμε στις ενότητες (4.4.3)-(4.5.1). Για τον υπολογισμό αυτό, η μέση ελεύθερη διαδρομή των ηλεκτρονίων έχει ληφθεί $l = 0.2$ nm και ο συντελεστής εξασθένησης γ (λόγος της ενεργούς διατομής κατά την διαδικασία στην οποία τα ηλεκτρόνια παύουν να είναι βαλλιστικά προς τη συνολική ενεργό διατομή) είναι $\gamma = 0.0001$. Ως μέση ενέργεια των δευτερογενών ηλεκτρονίων, θεωρούμε τιμές ανώτερες της τιμής 10.79 eV (του δυναμικού ιονισμού του ύδατος). Ουσιαστικά, έτσι αποκόπτονται δευτερογενή ηλεκτρόνια με τιμές μικρότερες αυτής της τιμής, και λαμβάνονται υπ' όψιν μόνον αυτά που έχουν ενέργεια ικανή να προκαλέσουν ιονισμό των μορίων του νερού. Εισάγοντας όλες τις παραπάνω τιμές στην εξίσωση (4.17) και με χρήση των εξισώσεων (4.35) και (4.36) η ροή είναι:

$$\begin{aligned}
F_e(\rho) = & \frac{dN_e}{d\zeta} \cdot 5.75 \cdot \int_{-1.15}^{1.15} dz \int_{-\infty}^{\infty} d\zeta \int_A^B d\phi \int_{\frac{r}{0.2}}^{\infty} \\
& \cdot \frac{r}{2k} \left(\frac{3}{2\pi k \cdot 0.04} \right)^{1.5} e^{\frac{-3r^2}{2k \cdot 0.04} - 0.0001 \cdot k} \cdot \\
& \cdot \frac{(5.75 - \rho \cos\phi - \zeta \sin\phi)}{r} dk \quad (5.4)
\end{aligned}$$

όπου

$$r = \sqrt{(5.75 \cdot \cos\phi - \rho)^2 + (5.75 \cdot \sin\phi - \zeta)^2 + z^2} \quad (5.5)$$

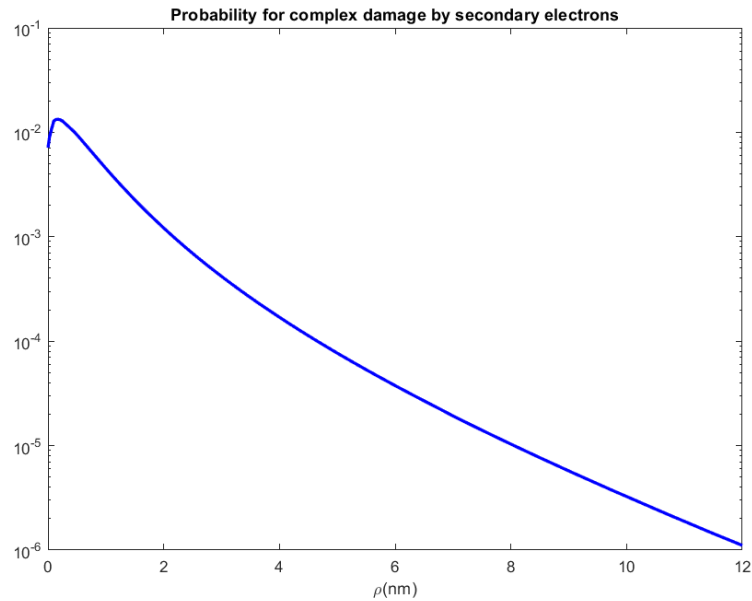
και $\frac{dN_e}{d\zeta}$ η εκάστοτε τιμή (TICS) που προκύπτει της ενέργειας των σωματιδίων (ή της Stopping Power, S_e) (Παράρτημα - Πίνακας 5.1). Η ολοκλήρωση γίνεται πάνω στο z με όρια από -1.15 έως +1.15 nm και πάνω στο ϕ από A έως B (βλ. ενότητα 4.5.1):

$$\begin{aligned}
A = & \max\left[-0.591, \left(\arctan \frac{\zeta}{\rho} - \arccos \frac{5.75}{\sqrt{\zeta^2 + \rho^2}}\right)\right] \\
B = & \min\left[0.591, \left(\arctan \frac{\zeta}{\rho} + \arccos \frac{5.75}{\sqrt{\zeta^2 + \rho^2}}\right)\right]
\end{aligned}$$

Στα παραπάνω όρια, η τιμή $\Psi = 0.591$ είναι ο λόγος του μήκους μίας περιστροφής DNA 3.4 nm, προς την ακτίνα ενός νουκλεοσώματος 5.75 nm.

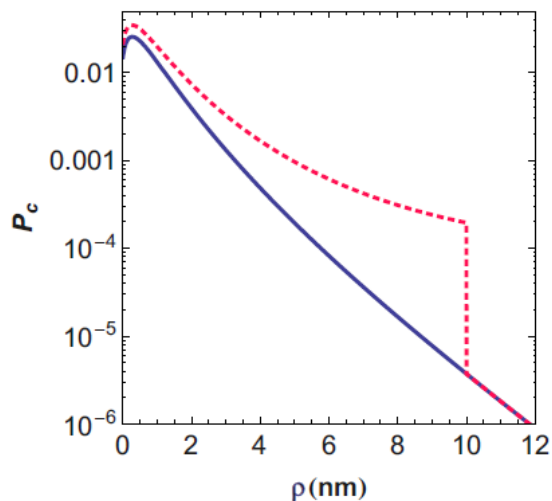
Στη συνέχεια υπολογίζεται ο μέσος όρος N_e των βλαβών, όπως SSBs, βλάβες βάσεων, αβασικών καταστάσεων, κλπ που επάγονται στο δεδομένο αυτό τμήμα του DNA λόγω των δευτερογενών ηλεκτρονίων, με χρήση της εξίσωσης (4.33) [$N_e = \Gamma_{SSB} \cdot F_e(\rho)$], όπου η πιθανότητα δημιουργίας μίας SSB από ένα δευτερογενές ηλεκτρόνιο που προσπίπτει σε μία περιστροφή ενός μορίου DNA, είναι $\Gamma_{SSB} = 0.03$.

Ακολουθώς υπολογίζεται η πιθανότητα για σύνθετες βλάβες, $P_e(\rho)$, (όπου η τάξη πολυπλοκότητας της βλάβης σ' ένα συγκεκριμένο τμήμα του DNA, είναι μεγαλύτερη ή ίση του 3), από την εξίσωση (4.37) για $\lambda = 0.15$. Έτσι, από την εξίσωση (4.37) σχεδιάζεται η γραφική παράσταση $P_e(\rho) = f(\rho)$ (Εικόνα 5.8) θεωρώντας τιμή: $\frac{dN_e}{d\zeta} = 0.735 \text{ e}^-/\text{nm}$. Η παρατηρούμενη μείωση της πιθανότητας σε μικρό ρ προκαλείται, λόγω γεωμετρίας, από την ταχεία μείωση του εμβαδού.



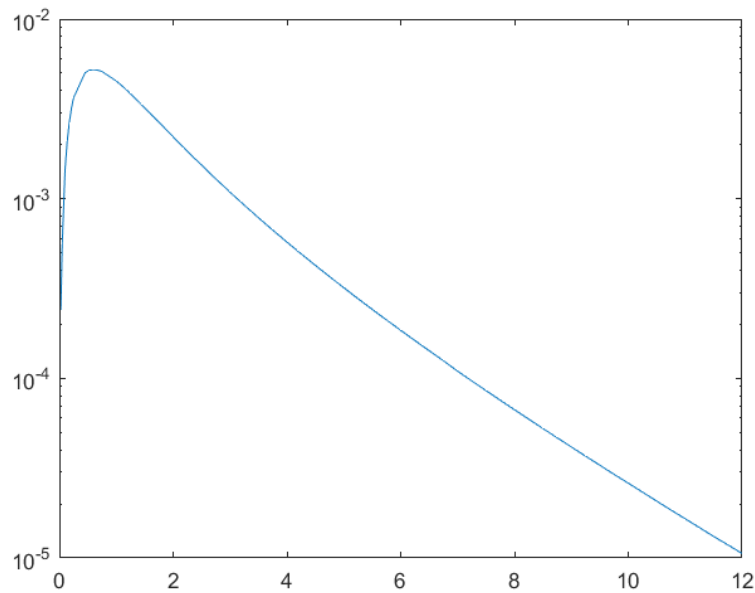
Εικόνα 5.8. Γραφική παράσταση της πιθανότητας $P_e(\rho)$, η τάξη πολυπλοκότητας της βλάβης σ' ένα συγκεκριμένο τμήμα (θέση) του DNA, να είναι μεγαλύτερη ή ίση του 3, (έχοντας λάβει υπ' όψιν μας μόνον τη δράση των δευτερογενών ηλεκτρονίων), όπου ρ η απόσταση του νουκλεοσωματίου από την τροχιά του ιόντος (σε nm).

Στην εικόνα (5.9) συγκρίνεται η παραπάνω (μπλε) καμπύλη πιθανότητας βλαβών λόγω δευτερογενών ηλεκτρονίων και μόνον, με την αντίστοιχη γραφική παράσταση (κόκκινη) που συμπεριλαμβάνει την επίδραση και των ελευθέρων ριζών.

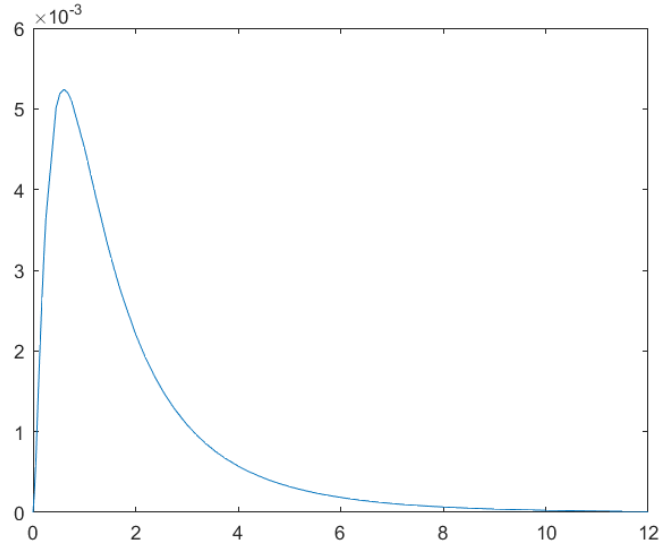


Εικόνα 5.9. Οι πιθανότητες για σύνθετες βλάβες που προκαλούνται από δευτερογενή ηλεκτρόνια, σε σχέση με την απόσταση του νουκλεοσώματος από την τροχιά του ιόντος. Η συνεχής γραμμή αντιπροσωπεύει τάξη πολυπλοκότητας μεγαλύτερη ή ίση του 3. Στη διακεκομμένη γραμμή συμπεριλαμβάνεται η επίδραση των ριζών που κατανέμονται ομοιόμορφα στο εσωτερικό ενός κυλίνδρου 10 nm [31].

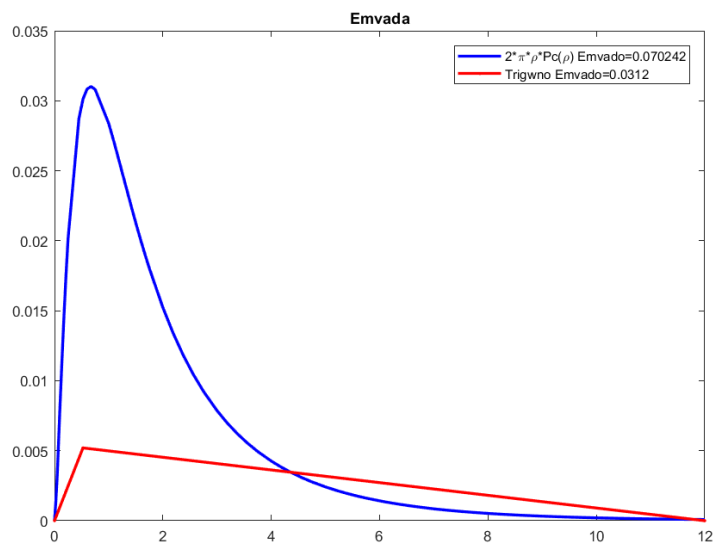
Ο αριθμός των περιοχών ομαδοποιημένων βλαβών (clustered damage sites) ανά μονάδα μήκους της τροχιάς του ιόντος, λόγω των δευτερογενών ηλεκτρονίων και μόνον, υπολογίζεται από την εξίσωση (4.38), όπου η τιμή της αριθμητικής πυκνότητας των περιοχών σύνθετης βλάβης στην χρωματίνη του πυρήνα του κυττάρου που εξετάζεται (η κυτταρική σειρά A-549) είναι $n_s = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ nm}^{-3}$ [64] και ο συντελεστής λ (που εκφράζει την πιθανότητα μετατροπής μιας SSB σε μια DSB) παίρνει τιμές στο διάστημα 0.1 – 0.2 (θεωρείται η μέση τιμή 0.15). Είναι ήδη γνωστή η πιθανότητα σύνθετων βλαβών $P_e(\rho)$ από την εικόνα (5.8), οπότε η αντίστοιχη καμπύλη για το $2\pi\rho P_e(\rho)$ φαίνεται στην εικόνα (5.10). Απολογαριθμίζοντας τον άξονα Y, παίρνουμε την εικόνα (5.11). Στη συνέχεια, εικόνα (5.12), υπολογίζουμε το κόκκινο τρίγωνο που έχει εμβαδό $\cong 0.0312$, ενώ η μπλε καμπύλη $\cong 0.0702$ - που είναι και το ολοκλήρωμα που ψάχνουμε στην εξίσωση (4.39).



Εικόνα 5.10. Η ποσότητα $2\pi\rho P_e(\rho)$ συναρτήσει της απόστασης του νουκλεοσώματος από την τροχιά του ιόντος.



Εικόνα 5.11. Η παραπάνω καμπύλη απολογαριθμισμένη στον άξονα Y.



Εικόνα 5.12. Το υπολογισμένο εμβαδό της μπλε καμπύλης είναι η τιμή της εξίσωσης (4.39).

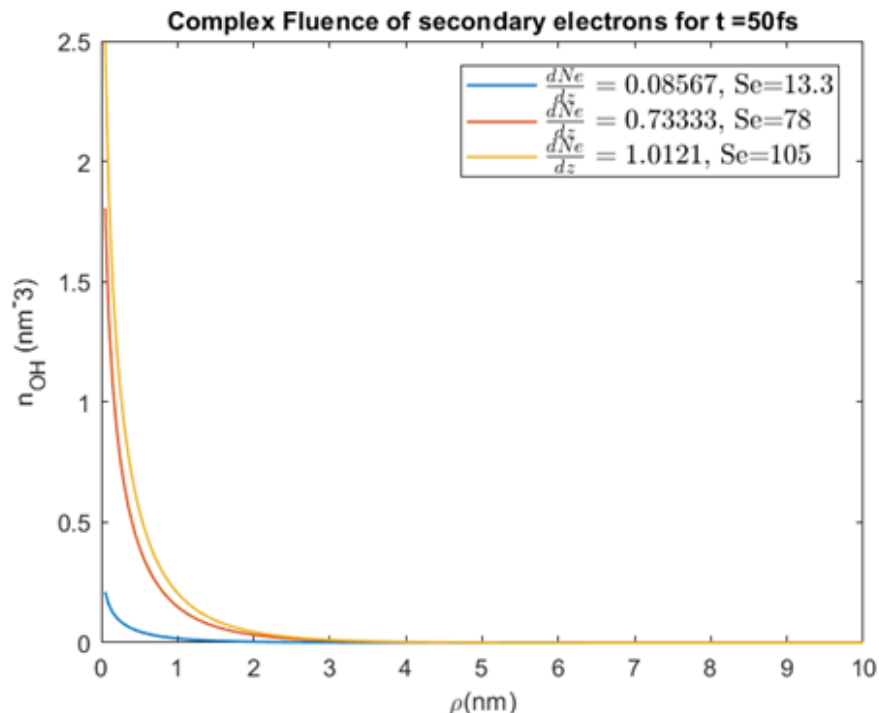
Επομένως, από την εικόνα (5.12), το Ψ της εξίσωσης (39) υπολογίζεται:

$$\Psi = \int_0^{\infty} P_e(\rho) 2\pi\rho d\rho \cong 0.070 \text{ nm}^2$$

και άρα, από την εξίσωση (4.38), ο αριθμός των περιοχών ομαδοποιημένων βλαβών (clustered damage sites) ανά μονάδα μήκους της τροχιάς του ιόντος, λόγω των δευτερογενών ηλεκτρονίων και μόνον είναι:

$$\frac{dN_e}{d\zeta} = n_s \Psi = 3.6 \cdot 10^{-5} \text{ nm}^{-1}$$

Ωστόσο, στον παραπάνω υπολογισμό δεν έχει συμπεριληφθεί και η δράση των ελευθέρων ριζών. Βέβαια, από τα αντιδρώντα είδη που παράγονται από τη ραδιόλυση του νερού (e^-_{aq} , H^\bullet , OH^\bullet , H^+ , $OH\cdot H_2$ και H_2O_2), στην πρόκληση βλαβών στο DNA λαμβάνονται υπόψη μόνο τα ιόντα υδροξυλίου OH^\bullet . Αυτό συμβαίνει γιατί τα ιόντα υδροξυλίου επηρεάζουν κυρίως (~ 80%) τους διπλούς δεσμούς των βάσεων, αλλά και λόγω της υψηλής τους αντιδραστικότητας, αφαιρούν άτομα H από το σακχαροφωσφορικό σκελετό (~ 20%) και συνεπώς αυτά είναι κυρίως υπεύθυνα για την πρόκληση θραύσεων των αλυσίδων του DNA. Έτσι, με γνωστή την αριθμητική πυκνότητα των ιόντων υδροξυλίου για το δεδομένο στοιχειώδη όγκο (nm^3), (Εικόνα 5.13), γνωρίζουμε ταυτόχρονα και την επιφανειακή πυκνότητά τους σε ένα nm^2 , θεωρώντας ομοιόμορφη την κατανομή τους εντός του στοιχειώδους όγκου κυλίνδρου ακτίνας $\rho = 10$ nm. Δηλαδή, για ένα nm^3 θεωρούμε ότι η τιμή της αριθμητικής πυκνότητας συμπίπτει με την τιμή της επιφανειακής πυκνότητας. Συνεπώς, για να συμπεριληφθεί η δράση των OH^\bullet απαιτείται ο μέσος αριθμός βλαβών, N_r , όπως SSBs, βλαβών βάσεων, αβασικών καταστάσεων, κλπ, λόγω των OH^\bullet (και μόνο) στο δεδομένο τμήμα του DNA.



Εικόνα 5.13. Η αριθμητική πυκνότητα των ιόντων υδροξυλίου για τρεις διαφορετικές τιμές της stopping power S_e για ιόντα άνθρακα ως συνάρτηση της απόστασης ρ (nm) για τη χρονική στιγμή $t = 50$ fs, όταν παύουν πλέον τα ηλεκτρόνια να είναι βαλλιστικά.

Επομένως, με γνωστή την επιφανειακή πυκνότητα των ριζών σε ένα nm^2 , μπορεί να υπολογιστεί το πλήθος των ριζών, με το γινόμενο της επιφανειακής πυκνότητάς τους επί την επιφάνεια μιας διπλής περιστροφής του DNA ($2.37 \times 6.8 = 16.116 \text{ nm}^2$), σε αποστάσεις εντός 10 nm από την τροχιά του ιόντος. Έτσι, με χρήση της συνάρτησης βήματος (Heaviside) υπολογίζεται:

$$N_r = N_{rk} \cdot \theta(10 - \rho) \quad (5.6)$$

όπου η τιμή του N_{rk} για το διάστημα $\rho = [0, 10]$ είναι $N_{rk} = 0.08$, δηλαδή υπάρχουν φυσιολογικές συνθήκες για το περιβάλλον του κυττάρου. Από την εξίσωση (4.41) υπολογίζεται ο συνολικός μέσος όρος, N_c , των βλαβών, όπως SSBs, βλαβών βάσεων, αβασικών καταστάσεων, κλπ, λόγω των δευτερογενών ηλεκτρονίων και των ελευθέρων ριζών, από το άθροισμα του μέσου αριθμού N_r των βλαβών λόγω ριζών, με τον αντίστοιχο αριθμό N_e λόγω ηλεκτρονίων.

Στη συνέχεια, από την εξίσωση (4.42), για $\lambda = 0.15$, υπολογίζεται η πιθανότητα $P_l(\rho)$ μίας θανάσιμης βλάβης, που ισοδυναμεί με τάξη πολυπλοκότητας της βλάβης, σε ένα συγκεκριμένο τμήμα (θέση) του DNA, μεγαλύτερης ή ίσης του 3. Το άθροισμα στην εξίσωση αυτή ξεκινά από την τιμή $\nu = 3$, πράγμα που σημαίνει ότι τουλάχιστον τρεις βλάβες (μία εκ των οποίων πρέπει να μετατραπεί σε μία DSB) εντός της συγκεκριμένης περιοχής που εξετάζεται, απαιτούνται προκειμένου η σύνθετη βλάβη να θεωρηθεί θανάσιμη για το κύτταρο.

Ο αριθμός $\frac{dN_l}{d\zeta}$ των περιοχών ομαδοποιημένων βλαβών ανά μονάδα μήκους της τροχιάς ζ του ιόντος (λόγω των δευτερογενών ηλεκτρονίων και των ελευθέρων ριζών), δίνεται από την εξίσωση (4.43), αφού υπολογιστεί πρώτα η ποσότητα Ψ' από την εξίσωση (4.44). Στην εξίσωση αυτή, στο πρώτο ολοκλήρωμα (του β' μέλους) το $P_l(\rho)$ υπολογίζεται από την εξίσωση (4.42), ενώ στο δεύτερο ολοκλήρωμα το $P_e(\rho)$ υπολογίζεται από την εξίσωση (4.37).

Επίσης η τιμή της αριθμητικής πυκνότητας των περιοχών σύνθετης βλάβης στην χρωματίνη του πυρήνα του κυττάρου που εξετάζουμε (την κυτταρική σειρά A-549) είναι $n_s = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ nm}^{-3}$, και ο αντίστοιχος συντελεστής $\lambda = 0.15$.

Ακολούθως θα υπολογιστούν οι καμπύλες επιβίωσης για την κυτταρική σειρά A-549 με $A_n = 72 \mu\text{m}^2 = 72 \cdot 10^6 \text{ nm}^2$ για ακτινοβολία με ιόντα άνθρακα:

$$N_{ion} = [72 \cdot 10^6 \text{ (nm}^3) \cdot 10^{-21} \cdot 10^{-3} \cdot d \text{ (Gy)}] / [S_e \cdot (1.6 \cdot 10^{-19})]$$

όπου: $S_e = 78 \text{ (eV/nm)}$

δηλαδή:
$$N_{ion} = 5.77 \cdot d \quad (5.7)$$

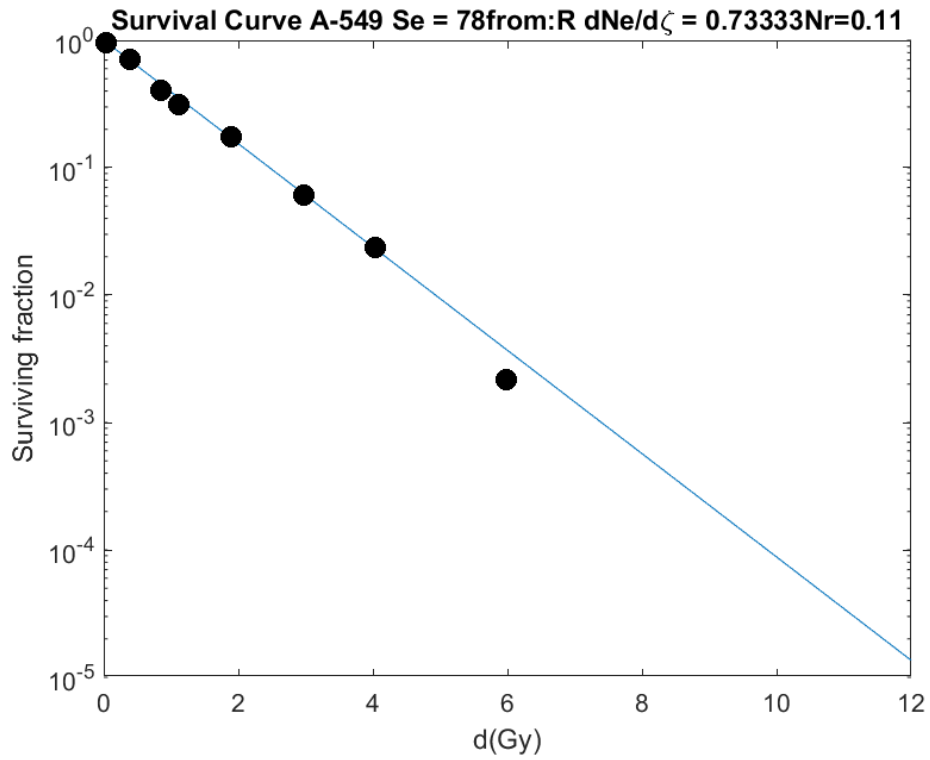
όπου N_{ion} ο μέσος αριθμός των ιόντων που διαπερνούν έναν πυρήνα και d η δόση (σε Gy).

Η πιθανότητα P_v ν-πλήθος ιόντων να διαπεράσουν τον κυτταρικό πυρήνα, για συγκεκριμένη δόση d , υπολογίζεται από την εξίσωση (4.45) βάσει της εξίσωσης (5.7). Επιπλέον, θεωρώντας ότι $\overline{X_{nc}}$ είναι η μέση απόσταση που διασχίζει ένα ιόν μέσα στον κυτταρικό πυρήνα (για τα κύτταρα A-549: $\overline{X_{nc}} = 7500 \text{ nm}$) [64], ο μέσος αριθμός των σύνθετων βλαβών DNA ανά κυτταρικό πυρήνα, Y_c , (λαμβάνοντας υπ' όψιν μας τη δράση τόσο των δευτερογενών ηλεκτρονίων όσο και των ριζών), υπολογίζεται από την εξίσωση (4.46). Όπου ο αριθμός $\frac{dN_l}{d\zeta}$ των περιοχών ομαδοποιημένων βλαβών ανά μονάδα μήκους της τροχιάς ζ του ιόντος (λόγω των δευτερογενών ηλεκτρονίων και των ελευθέρων ριζών) έχει υπολογιστεί από την εξίσωση (4.43).

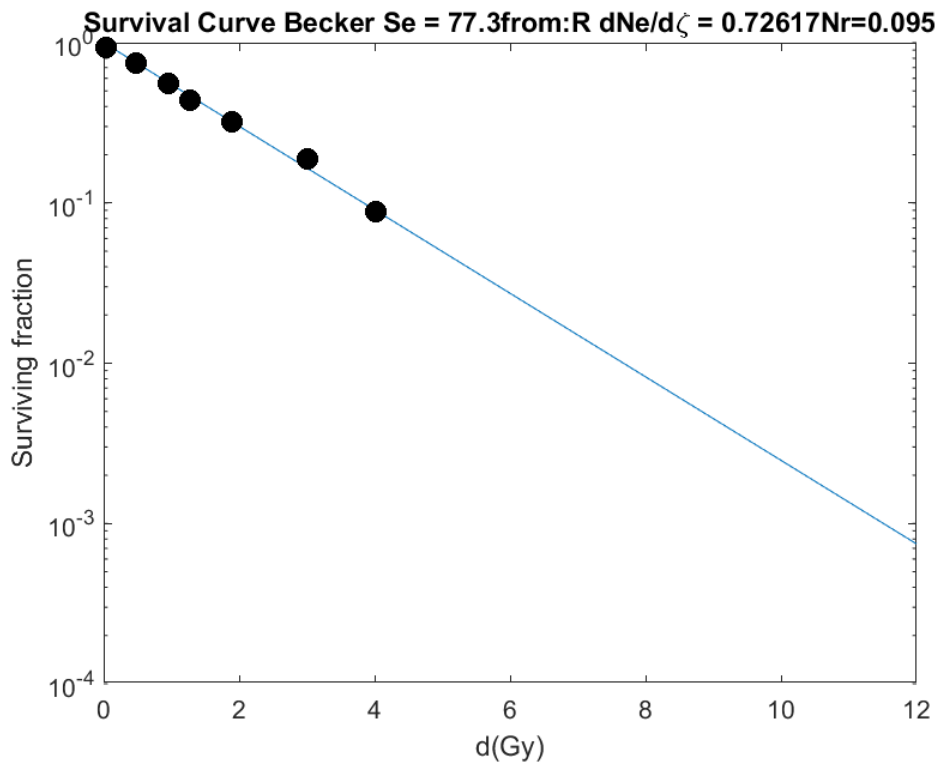
Επομένως, η πιθανότητα επιβίωσης του κυττάρου P_{surv} (αν ληφθεί υπ' όψιν η δράση των δευτερογενών ηλεκτρονίων αλλά και των ριζών) υπολογίζεται από την εξίσωση (4.48), όπου η τιμή του Y_c υπολογίζεται από την εξίσωση (4.46). Έτσι, από την εξίσωση (4.48) σχεδιάζονται οι γραφικές παραστάσεις της πιθανότητας P_{surv} επιβίωσης του κυττάρου (για παράλληλη δράση των δευτερογενών ηλεκτρονίων και των ριζών), σε φυσιολογικές συνθήκες.

5.5 Υπολογισμός καμπυλών επιβίωσης κυτταρικών σειρών

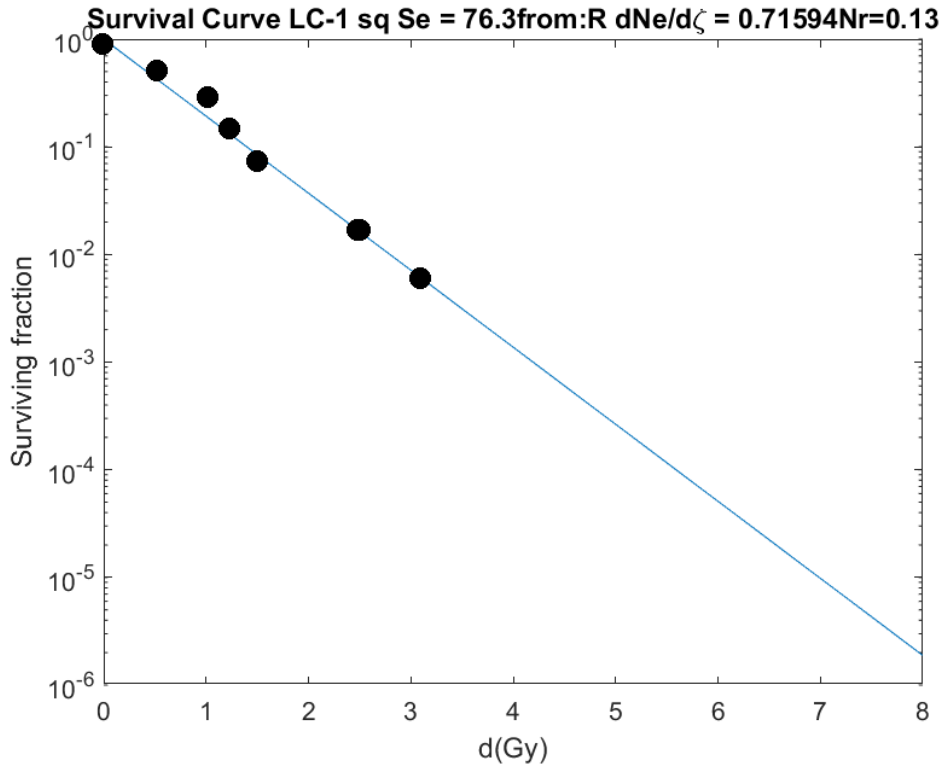
Στην ενότητα αυτή παρουσιάζονται οι γραφικές παραστάσεις των καμπυλών επιβίωσης συναρτήσει της δόσης, για διάφορες κυτταρικές σειρές, που έχουν ακτινοβοληθεί με ιόντα άνθρακα, σε σύγκριση με τα πειραματικά δεδομένα, για συντελεστή εξασθένησης $\gamma = 0.0001$, ($\gamma = \sigma_{ionization} / \sigma_{total}$). Τα πειραματικά δεδομένα έχουν ληφθεί από το paper [66] στις αντίστοιχες ενέργειες και παριστάνονται με κουκίδες στα παρακάτω διαγράμματα.



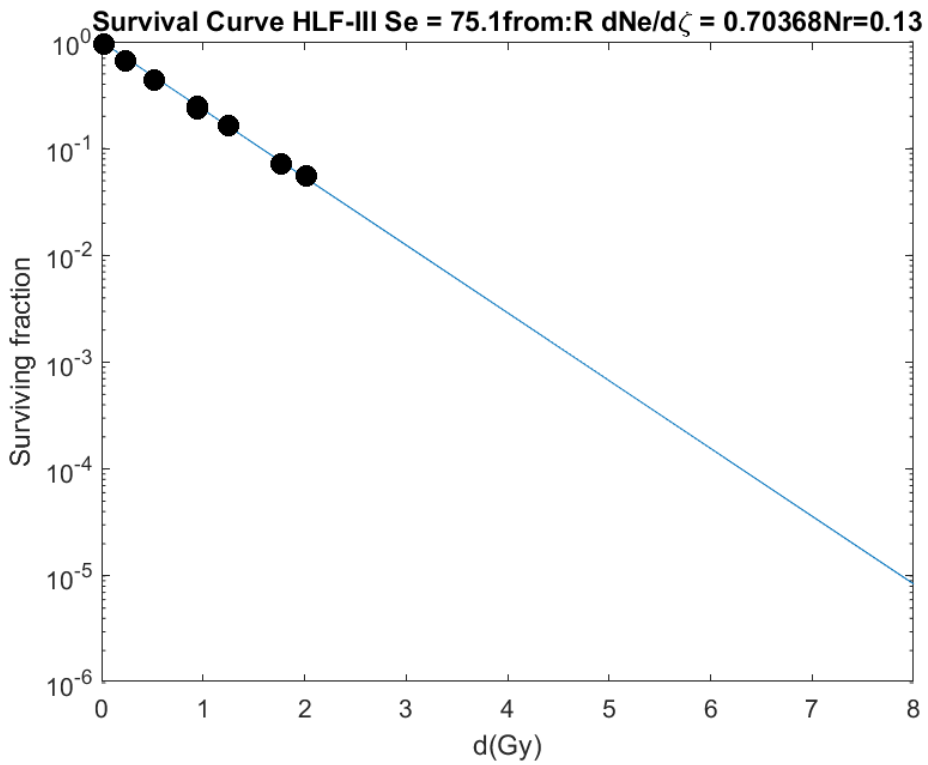
Εικόνα 5.14. Κυτταρική σειρά A-549 (lung adenocarcinoma, JCRB0076, carbon ion ^{12}C $78 \pm 0,7$ eV/nm).



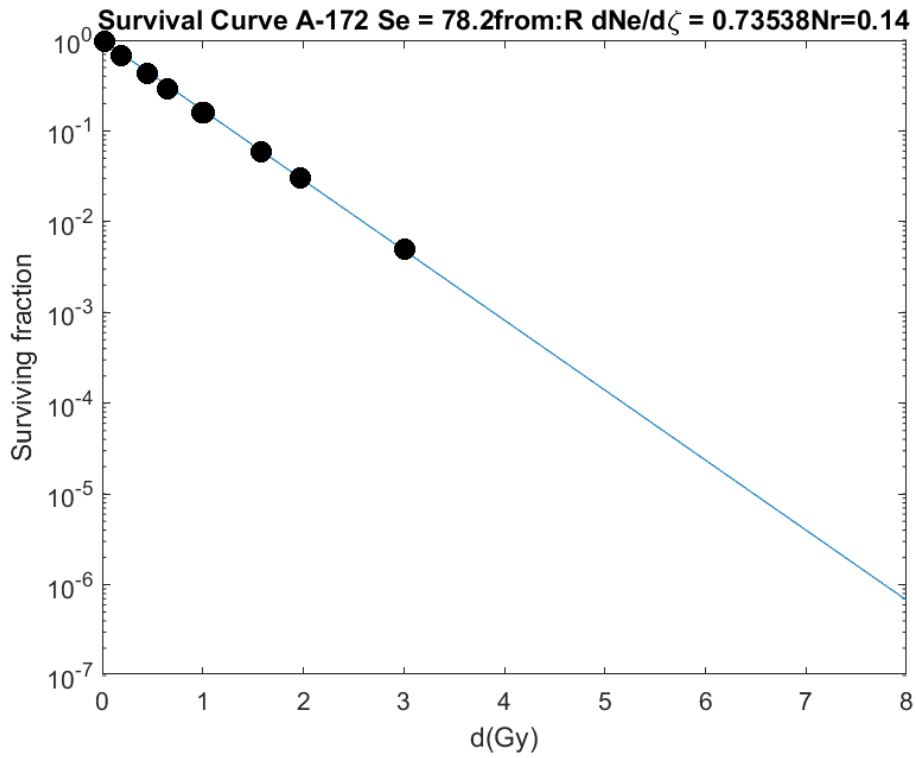
Εικόνα 5.15. Κυτταρική σειρά Becker (Brain astrocytoma, IFO50289, carbon ion ^{12}C 77.3 ± 1.8 eV/nm).



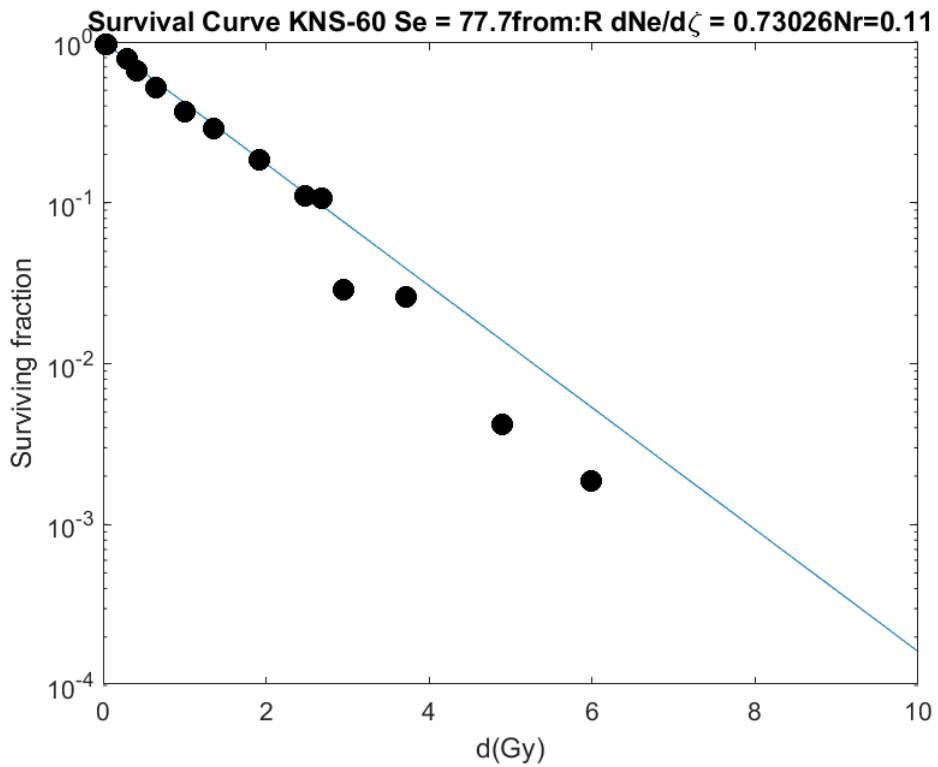
Εικόνα 5.16. Κυτταρική σειρά LC-1 sq (Lung squamous carcinoma, JCRB0258, carbon ion ^{12}C 76.3 ± 1.9 eV/nm).



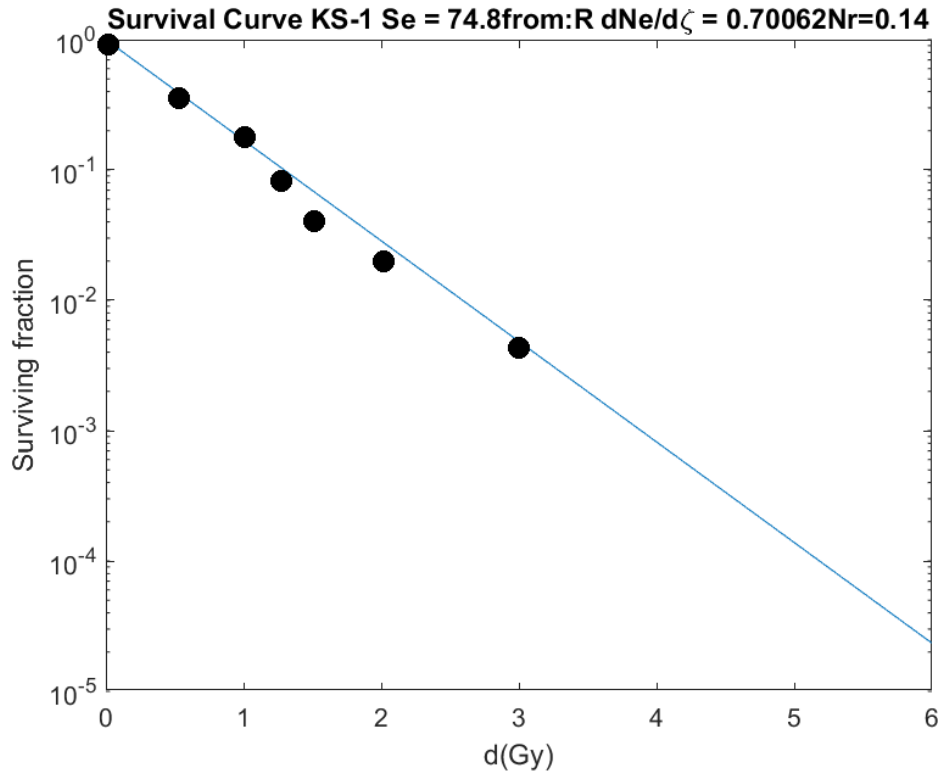
Εικόνα 5.17. Κυτταρική σειρά HFL-III (Normal embryonic lung fibroblast, RCB0523, carbon ion ^{12}C 75.1 ± 0.8 eV/nm).



Εικόνα 5.18. Κυτταρική σειρά A-172 (brain glioblastoma, JCRB0228, carbon ion ^{12}C 78.2 ± 1.9 eV/nm).



Εικόνα 5.19. Κυτταρική σειρά KNS-60 (Brain glioma, IFO50537, carbon ion ^{12}C 77.7 ± 1.8 eV/nm).



Εικόνα 5.20. Κυτταρική σειρά KS-1 (Brain glioblastoma, IFO50436, carbon ion ^{12}C 74.8 ± 0.2 eV/nm).

Παρατηρούμε ότι η εξάρτηση της πιθανότητας επιβίωσης από τη δόση είναι πολύ κοντά στην εκθετική (σχεδόν μια ευθεία γραμμή σε μια ημιλογαριθμική γραφική παράσταση). Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η εξάρτηση του αθροίσματος της εξίσωσης (4.46) από τη δόση είναι γραμμική. Αυτή η γραμμικότητα οφείλεται στις συνθήκες της ακτινοβολίας που μελετάται, δηλαδή στο ότι οι τροχιές των ιόντων άνθρακα δεν αλληλεπιδρούν, ενώ, διαφορετικές τιμές στο πλήθος των περιοχών ομαδοποιημένων βλαβών ανά μονάδα μήκους της τροχιάς του ιόντος, $\frac{dN_I}{d\zeta}$, ή στη μέση απόσταση που διασχίζει το ιόν μέσα στον κυτταρικό πυρήνα, $\overline{X_{nc}}$, επηρεάζουν μόνο την κλίση της γραμμικής καμπύλης επιβίωσης. Επιπλέον, η καμπύλες είναι γραμμικές, χωρίς να παρουσιάζουν περιοχή «ώμου», διότι δεν έχουν συμπεριληφθεί στους υπολογισμούς οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης των κυττάρων.

Επίσης, στα περισσότερα είδη κυττάρων οι καμπύλες επιβίωσης ταυτίζονται με τις πειραματικές τιμές από το paper [66], γεγονός που αποδεικνύει ότι το μοντέλο της πολυεπίπεδης προσέγγισης αποτελεί ένα πολύ καλό εργαλείο πρόβλεψης της επιβίωσης του κυττάρου. Επιπλέον, ενώ τα διαφορετικά κύτταρα έχουν

ακτινοβοληθεί με ιόντα άνθρακα παραπλήσιας ενέργειας ανά μονάδα μήκους (Se), εμφανίζουν σημαντικές διαφορές στην κλίση της καμπύλης τους. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι διαφορετικές σειρές κυττάρων έχουν διαφορετικές ενεργές διατομές στους πυρήνες τους και επομένως, διαφορετική μέση απόσταση που διασχίζει το ιόν μέσα στον κυτταρικό πυρήνα, $\overline{X_{nc}}$. Έτσι, από τα παραπάνω διαγράμματα, παρατηρούμε ότι οι κυτταρικές σειρές A-172 και KS-1 είναι πιο ευαίσθητες από τη φυσιολογική ανθρώπινη κυτταρική σειρά HLF-III, ενώ η κυτταρική σειρά Becker είναι η πιο ανθεκτική.

5.6 Συμπεράσματα

Το μοντέλο πολυεπίπεδης προσέγγισης, σε αντίθεση με τα άλλα μοντέλα, εστιάζει σε βάθος στα φυσικά φαινόμενα που συμβαίνουν καθώς η σωματιδιακή ακτινοβολία διεισδύει στο υλικό μέσο. Συμπεριλαμβάνει τις συνεισφορές μιας ποικιλίας φυσικών φαινομένων που λαμβάνουν χώρα σε μια ποικιλία χρονικών, χωρικών και ενεργειακών κλιμάκων. Αυτό που ξεχωρίζει το μοντέλο αυτό από τα άλλα, είναι η πληρότητά του σε σχέση με τα αποτελέσματα που συμβαίνουν σε όλες τις κλίμακες, που σχετίζονται με τη βλάβη από ακτινοβολία. Το μοντέλο αυτό με απλές μαθηματικές σχέσεις, εκμεταλλεύομενο την πιθανότητα Poisson, και με χρήση απλών παραμέτρων (όπως η μέση απόσταση που διασχίζει το ιόν μέσα στον κυτταρικό πυρήνα, $\overline{X_{nc}}$) μας οδηγεί στην εξαγωγή των καμπύλων επιβίωσης. Στους υπολογισμούς μας, εκτός από την άμεση επίδραση των ιόντων της ακτινοβολίας, συμπεριλαμβάνονται και οι έμμεσες επιδράσεις των δευτερογενών ηλεκτρονίων και των ελευθέρων ριζών που παράγονται καθώς τα ιόντα-βλήματα διασχίζουν τον κυτταρικό πυρήνα προκαλώντας ιονισμούς και διεγέρσεις. Για τα παραπάνω χρειάζονται μέθοδοι ατομικής φυσικής (όπως για τους υπολογισμούς ενεργών διατομών), ώστε να υπολογιστεί ο αριθμός των δευτερογενών ηλεκτρονίων που παράγονται από το ιόν ανά μονάδα μήκους της τροχιάς του ($\frac{dN_e}{d\zeta}$). Με τη χρήση του $\frac{dN_e}{d\zeta}$ υπολογίζουμε τον συνολικό αριθμό βλαβών, που προκαλούνται λόγω τόσο των δευτερογενών ηλεκτρονίων όσο και των ριζών, με σκοπό τον υπολογισμό της πιθανότητας επιβίωσης του κυττάρου συναρτήσει της απορροφούμενης δόσης και κατ' επέκταση της καμπύλης επιβίωσης. Στις καμπύλες επιβίωσης δεν λαμβάνονται υπόψη οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης του DNA και για αυτό οι καμπύλες δεν παρουσιάζουν τη μορφή του «ώμου» αλλά μια ευθύγραμμη.

Επομένως, ο πρακτικός στόχος του μοντέλου αυτού είναι ο υπολογισμός των καμπύλων επιβίωσης, δηλαδή η πρόβλεψη της δόσης που απαιτείται για την αδρανοποίηση των κυττάρων. Έτσι επιτυγχάνεται, η αξιολόγηση της βιολογικής δράσης της ακτινοβολίας, βελτιστοποιώντας το πλάνο θεραπείας, καθώς και η εκτίμηση της ανθεκτικότητας των κυττάρων, αποτελώντας ένα προγνωστικό εργαλείο για τη συμπεριφορά των κυττάρων κατά την ακτινοβόλησή τους.

Συνολικά, τα αποτελέσματά μας είναι σε πολύ καλή συμφωνία με τα πειραματικά, επιβεβαιώνοντας ότι το μοντέλο πολυεπίπεδης προσέγγισης αποδίδει τις καμπύλες επιβίωσης των κυττάρων με ρεαλιστικό τρόπο. Προβλέπει αποτελεσματικά τη δόση που απαιτείται για την θανάτωση ενός δεδομένου καρκινικού κυττάρου και την επιβίωση ενός γειτονικού υγιούς. Επίσης, στηρίζεται σε μία έγκυρη θεωρία η οποία μπορεί να επεκταθεί στο μέλλον και σε άλλα φαινόμενα, καθώς και σε περιπτώσεις όπου λαμβάνονται υπόψη οι επιδιορθώσεις του DNA, ωστόσο αποδείχθηκε στην παρούσα εργασία ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εύρεση των καμπύλων επιβίωσης των κυττάρων.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Με χρήση της εξίσωσης (4.10) κατασκευάζεται ο Πίνακας 5.1 για το Ύδωρ για τα Ιόντα Άνθρακα.

1	T (Mev)	Stot (eV/nm)	dNe/Dj (e-/nm)
2	0,0010	1,177E+02	2,742E-09
3	0,0015	1,251E+02	1,383E-08
4	0,0020	1,294E+02	4,323E-08
5	0,0030	1,339E+02	2,130E-07
6	0,0040	1,361E+02	6,536E-07
7	0,0050	1,371E+02	1,549E-06
8	0,0060	1,378E+02	3,117E-06
9	0,0080	1,386E+02	9,288E-06
10	0,0100	1,392E+02	2,142E-05
11	0,0150	1,410E+02	9,473E-05
12	0,0200	1,434E+02	2,641E-04
13	0,0300	1,493E+02	1,065E-03
14	0,0400	1,561E+02	2,749E-03
15	0,0500	1,631E+02	5,593E-03
16	0,0600	1,702E+02	9,822E-03
17	0,0800	1,843E+02	2,313E-02
18	0,1000	1,984E+02	4,375E-02
19	0,1500	2,334E+02	1,320E-01
20	0,2000	2,668E+02	2,794E-01
21	0,3000	3,271E+02	7,915E-01
22	0,4000	3,806E+02	1,700E+00
23	0,5000	4,289E+02	3,107E+00
24	0,6000	4,730E+02	4,705E+00
25	0,8000	5,504E+02	7,019E+00
26	1,0000	6,162E+02	8,316E+00
27	1,5000	7,391E+02	9,772E+00
28	2,0000	8,156E+02	1,027E+01
29	3,0000	8,797E+02	1,040E+01
30	4,0000	8,710E+02	1,014E+01
31	5,0000	8,370E+02	9,788E+00
32	6,0000	8,026E+02	9,410E+00
33	8,0000	7,418E+02	8,683E+00
34	10,0000	6,920E+02	8,035E+00
35	15,0000	5,974E+02	6,754E+00
36	20,0000	5,278E+02	5,822E+00
37	30,0000	4,291E+02	4,569E+00
38	40,0000	3,623E+02	3,766E+00
39	50,0000	3,130E+02	3,207E+00
40	60,0000	2,746E+02	2,795E+00
41	80,0000	2,204E+02	2,228E+00
42	100,0000	1,852E+02	1,857E+00
43	150,0000	1,344E+02	1,320E+00
44	200,0000	1,068E+02	1,031E+00
45	300,0000	7,706E+01	7,237E-01
46	400,0000	6,115E+01	5,619E-01
47	500,0000	5,116E+01	4,614E-01
48	600,0000	4,427E+01	3,925E-01
49	800,0000	3,535E+01	3,039E-01
50	1000,0000	2,979E+01	2,490E-01
51	1500,0000	2,210E+01	1,731E-01
52	2000,0000	1,810E+01	1,337E-01
53	3000,0000	1,399E+01	9,267E-02
54	4000,0000	1,191E+01	7,140E-02
55	5000,0000	1,066E+01	5,830E-02
56	6000,0000	9,842E+00	4,938E-02
57	8000,0000	8,851E+00	3,799E-02
58	10 000,0000	8,295E+00	3,098E-02

Πίνακας 5.1. Στον πίνακα φαίνονται οι τιμές της κινητικής ενέργειας T (MeV), της Stopping Power (eV/nm) και του αριθμού εκτοξευόμενων δευτερογενών ηλεκτρονίων $\frac{dN_e}{dz}$ ανά μονάδα τροχιάς του εκάστοτε ιόντος άνθρακα (e-/nm).

Κώδικας γλώσσας προγραμματισμού MATLAB

Υπολογισμός συνάρτησης απώλειας ενέργειας (ELF) για το ύδωρ για $k \neq 0$:

```
%% Energy Loss Function (Target Material H2O)

% Necessary files for the funcnion:
% Is a Basic Function, no need for an extra file
% -----
% ELF = ELFH20(k,E)
% Inputs:
% k = Transportable momentum hk (h=1)
% E = Energy transferred in the electronic excitation (eV)
% -----
% Output:
% ELF = Energy Loss Function

function ELF = ELFH20(k,E)
a = 3856.3;
Ep = 23.192+(13.605*k.^2);
gamma = 14.811;
ELF = (a*E)./( (E.^2 - Ep.^2).^2 + gamma^2*E.^2);
```

Υπολογισμός συνάρτησης απώλειας ενέργειας (OELF) για το ύδωρ για $k=0$:

```
E = [0:0.1:50]';
n = length(E);
OELF_H2O = zeros(n,1);
for i = 1:n
    OELF_H2O(i) = ELFH20(0,E(i));
end
figure
plot(E,OELF_H2O,'LineWidth',2)
title('H2O Optical-ELF(k=0)')
xlabel('Water energy (eV)')
ylabel('ELF(k=0,E)')
grid on
```

Δεδομένα για τις κυτταρικές σειρές για τις οποίες έχουν ληφθεί οι καμπύλες επιβίωσης:

```
%% Script me tis Cell lines gia tis kampules.
% Necessary files for the Script:
% Is a Basic Script, no need for an extra file
% -----
% Enhmerwnei to Cell_data.mat gia na mporei na trexei to
programma
% pou sxediazei tis kampules epiviwseis.

%% A-549
CellLine(1).name = 'A-549';      % Cell Line Name
CellLine(1).An   = 72;
```

```

CellLine(1).Xm = 7.5;
CellLine(1).ns = 1.2e-3;
CellLine(1).D = 12; % Mexri poio D exei to paper
CellLine(1).Se = [78 13.3];
CellLine(1).par = 'c'; % Me ti particle to xtypaw
CellLine(1).sp = 'Human';

%% A-172
CellLine(3).name = 'A-172';
CellLine(3).An = 209;
CellLine(3).Xm = 12.7;
CellLine(3).ns = 2.4e-4;
CellLine(3).D = 8;
CellLine(3).Se = [78.2 13.3 40 105];
CellLine(3).par = 'c';
CellLine(3).sp = 'Human';

%% HLF-III
CellLine(7).name = 'HLF-III';
CellLine(7).An = 142.9;
CellLine(7).Xm = 10.6;
CellLine(7).ns = 4.1e-4;
CellLine(7).D = 8;
CellLine(7).Se = [75.1 13.3];
CellLine(7).par = 'c';
CellLine(7).sp = 'Human';

%% LC-1 sq
CellLine(8).name = 'LC-1 sq';
CellLine(8).An = 230.3;
CellLine(8).Xm = 13.4;
CellLine(8).ns = 2.3e-4;
CellLine(8).D = 8;
CellLine(8).Se = [76.3 13.3];
CellLine(8).par = 'c';
CellLine(8).sp = 'Human';

%% KS-1
CellLine(13).name = 'KS-1';
CellLine(13).An = 221.4;
CellLine(13).Xm = 13.2;
CellLine(13).ns = 2.1e-4;
CellLine(13).D = 6;
CellLine(13).Se = [74.8 13.3];
CellLine(13).par = 'c';
CellLine(13).sp = 'Human';

%% KNS-60
CellLine(15).name = 'KNS-60';
CellLine(15).An = 263.8;
CellLine(15).Xm = 14.3;
CellLine(15).ns = 1.6e-4;
CellLine(15).D = 10;
CellLine(15).Se = [77.7 13.3];
CellLine(15).par = 'c';
CellLine(15).sp = 'Human';

```

```

%% Becker
CellLine(16).name = 'Becker';
CellLine(16).An   = 203.9;
CellLine(16).Xm   = 12.6;
CellLine(16).ns   = 2.4e-4;
CellLine(16).D    = 12;
CellLine(16).Se   = [77.3 13.3];
CellLine(16).par  = 'c';
CellLine(16).sp   = 'Human';

```

Υπολογισμός της συνάρτησης πιθανότητας σύνθετων βλαβών (P):

```

%% Probability for complex damage
% Necessary files for the funcrion:
% Is a Basic Function, no need for an extra file
% -----
% P = Prob_cd(Fc_c,G_ssb,lamda)
% Inputs:
% Fc      = Fluence of secondary electrons
% G_ssb   = Probability that an electron incident on a DNA twist
           induces a SSB
% lamda   = Probability of conversion of a SSB into a DSB
% Nr      = Probability of inducing a SSB by free radicals
% Ni      = Timi ekinisis tou Sum
%-----
% Output:
% P = Probability for complex damage
function P = Prob_cd(Fc,G_ssb,lamda,Nr,Ni)
Nc = G_ssb*Fc+Nr;
S = 1;
for n = 1:Ni-1
    pn = Nc^n/factorial(n);
    S = S + pn;
end
P = (exp(Nc)-S)*exp(-Nc);
P = lamda*P;

```

Υπολογισμός της συνάρτησης επιβίωσης και των καμπύλων επιβίωσης για κάθε μία κυτταρική σειρά:

```

function Surv(Nr,Cl,Se,d)
Ni = 3;
Campana = 'R';
Lamda = 0.15;
%% Load aparaititwn data apo ta hdh ypologismena
load 'Cell_data' 'CellLine';
load 'Fc_Carbon' Fc;
G_ssb = 0.03;
xp = [5986 5289 4300 3630 3136 2752 2208 1856 1347 1070 772.1
612.7 512.6 443.6 354.2 298.5 221.4 181.4 140.2 119.3 106.8
98.62]*0.0998;

```

```

yp = [6.7535 5.8223 4.5694 3.7659 3.2065 2.7946 2.2284 1.8574
1.3204 1.0307 0.72367 0.56191 0.46136 0.39251 0.30388 0.249
0.17314 0.13365 0.092668 0.0714 0.058298 0.049384];
Len2 = size(Fc,1);
rho = Fc(:,1) - 5.75; % Metakinshsh tou rho kata 5.75
%% Main Calculations
i = C1;
Name = CellLine(i).name ; % CellLine's Name
ns = CellLine(i).ns; % CellLine's ns
An = CellLine(i).An; % CellLine's An
Xnc = CellLine(i).Xm * 1e3; % CellLine's Xnc
m = 4*d + 1; % How many points for Range of
doses
D = linspace(0,d,m);
figure
DNe_dj = spline(xp,yp,Se);
Pl = zeros(Len2,1);
for r = 1:Len2
    Pl(r) = Prob_cd(DNe_dj*Fc(r,2),G_ssb,Lamda,0,Ni); %
Probability for complex damage for rho
end
ol1 = trapz(rho(61:69),2*pi*rho(61:69).*Pl(61:69));
Pl = zeros(61,1);
for r = 1:61
    if rho(r)-10 > 0
        Nr1 = 0;
    elseif rho(r)-10 == 0
        Nr1=Nr/2;
    else
        Nr1=Nr;
    end
    Pl(r) = Prob_cd(DNe_dj*Fc(r,2),G_ssb,Lamda,Nr1,Ni);
end
psi = trapz(rho(1:61),2*pi*(rho(1:61)+0.001).*Pl);
dN_dz = ns*(psi+ol1);
Nion = @(d) (An*1e-18*d)/(Se*1e-19);
Yc = zeros(1,m);
for k = 1:m
    Yc(k) = dN_dz*Xnc*Nion(D(k));
end
%% sxediasmos grafikis parastasis kai apo8hkeush dedomenwn se
excel
% plot
tit = ['Survival Curve ' Name ' Se = ' num2str(Se) 'from:'
Campana ' dNe/d\zeta = ' num2str(DNe_dj) 'Nr=' num2str(Nr)];
semilogy(D,exp(-Yc))
title(tit)
xlabel('d(Gy)')
ylabel('Surviving fraction')
% apo8hkeush figure
str = [Name ' Se-' num2str(Se) 'from-' Campana ' dNe_dz = '
num2str(DNe_dj) ' Nr- ' num2str(Nr) '.png'];
saveas(gcf,str)
% excel
filename = [Name ' Se-' num2str(Se) 'from-' Campana ' dNe_dz
= ' num2str(DNe_dj) ' Nr- ' num2str(Nr) '.xlsx'];

```

```
T = table(D',exp(-Yc)');  
writetable(T,filename,'Sheet',1,'Range','A1')
```


ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Α. Λιόλιος. *Πυρηνική Φυσική Μερικές Εφαρμογές*. Ένωση Φυσικών Ιατρικής Ελλάδας. Ανακτήθηκε από <https://docplayer.gr/11543273-Pyriniki-fysiki-merikes-efarmoges-a-liolios-mathima-pyrinikis.html>
- [2] Δ. Νικολόπουλος, Σ. Κόττου & Π. Γιαννακόπουλος, (2015). *Ακτινοβολίες περιβάλλοντος και άνθρωπος*. Αθήνα, Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών
- [3] Π. Α. Ασημακόπουλος, (2005). *Εισαγωγή στην Πυρηνική Φυσική*.
- [4] P. P. Dendy & B. Heaton, (2012). *Physics for diagnostic radiology*.
- [5] Faiz M. Khan and J. P. Gibbons, (2014). *Khan's The Physics of Radiation Therapy edition 5*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business.
- [6] J. T. Bushberg, (2011). *The essential physics of medical imaging*.
- [7] W. R. Hendee & E. R. Ritenour, (2002). *Medical imaging physics*.
- [8] Α. Γ. Γεωργακίλα (2013). *Ιονίζουσες ακτινοβολίες, Βιολογικές επιπτώσεις, βλάβες DNA, επιδιορθωτικοί μηχανισμοί*. Σημειώσεις.
- [9] Π. Ρήγας. *Συμπληρωματικά Φυλλάδια Διδασκαλίας*. Εργαστήριο Φυσιολογίας Ι.
- [10] Ν. Γιαννακούρης. Ανακτήθηκε από https://repository.kallipos.gr/bitstream/11419/4083/1/02_chapter_3.pdf
- [11] Ανακτήθηκε από <https://practicebiology.files.wordpress.com/2015/02/2-cebacf85cf84cf84ceb1cf81cebf.pdf>
- [12] J. C. Eissenberg. *Chromosome, Eukaryotic*. Ανακτήθηκε από <http://www.biologyreference.com/Ce-Co/Chromosome-Eukaryotic.html>.
- [13] Βασιλική Αλεπόρου-Μαρίνου, Αλέξανδρος Αργυροκαστρίτης, Αικατερίνη Κομητοπούλου, Περικλής Πιαλόγλου, Βασιλική Σγουρίτσα, (2009). *Βιολογία Γ' Λυκείου Θετικών Σπουδών*. Αθήνα, Οργανισμός Εκδόσεων Διδακτικών Βιβλίων.
- [14] E. Paux et al., (2008). *A physical map of the 1-gigabase bread wheat chromosome 3B*. Science, vol. 322, no. 5898, pp. 101–4.
- [15] Κ. Πισσαρίδης, (2019). *Ο κυτταρικός κύκλος, η φάση ηρεμίας και η «γύραση» του κυττάρου*. Ανακτήθηκε από <https://www.xn-->

mxaafdcskbbdjf5cbbqjk8acaf.gr/

- [16] Ανακτήθηκε από https://www.mun.ca/biology/scarr/Radiolysis_of_Water.html
- [17] R. Watanabe, S. Rahmanian & H. Nikjoo, (2015). *Spectrum of Radiation-Induced Clustered Non-DSB Damage – A Monte Carlo Track Structure Modeling and Calculations*. Radiation Research Society
- [18] P. Σουλτούκη. *Γονίδια και Ασθένειες*. Ανακτήθηκε από <http://www.aimodiagnosi.gr/images/PDF/arthra-koinou/Gonidia.pdf>
- [19] Care across. *Η συμβολή του γονιδιακού ελέγχου ενάντια του καρκίνου*. Ανακτήθηκε από <https://www.careacross.com/sites/genetics/genetic-testing-against-cancer#.XgtSLEczZPZ>
- [20] Alberts et al, (2006). *Molecular Biology of The Cell*, 4th Ed
- [21] IAEA, (2010). *Radiation Biology: A Handbook for Teachers and Students*. p. Training Course Series No. 42.
- [22] Ανακτήθηκε από <http://www.biology.uoc.gr/courses/BIOL412/documents/Lecture6.pdf>
- [23] Ανακτήθηκε από https://repository.kallipos.gr/bitstream/11419/3041/1/02_chapter_06.pdf
- [24] O. D. Enersen, *Claude Regaud biography*. Ανακτήθηκε από <http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/2025.html>.
- [25] J. A. Del Regato, (1950). *Henri Coutard (1876-1950) M.D. Radiology*, 54(5), 758–759.
- [26] *Betatron operation*. Ανακτήθηκε από <https://quizlet.com/12327283/clinical-radiation-generators-flash-cards/>
- [27] *A Betatron Siemens 42 MeV*. Ανακτήθηκε από <https://www.google.gr>
- [28] Ανακτήθηκε από https://en.wikipedia.org/wiki/File:Teletherapy_Capsule.jpg
A diagram of a typical teletherapy radiation capsule.
- [29] *NRC Graphic of the Leksell Gamma Knife*. Ανακτήθηκε από https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/00/Gamma_Knife_Graphic.jpg.
- [30] *Ακτινοθεραπεία πρωτονίων*. Ανακτήθηκε από <https://www.neurooncology.gr/index.html>

- [31] E. Surdutovich & A. V. Solov'yov, (2014). *Multiscale approach to the physics of radiation damage with ions*. The European Physical Journal D, 68(11).
- [32] J. Meesungnoen, J. P. Jay-Gerin, A. Filali-Mouhim & S. Mankhetkorn, (2002). *Radiat. Res.* 158, 657.
- [33] H. Nikjoo, S. Uehara, D. Emfietzoglou & F. A. Cucinotta, (2006). *Radiat. Meas.* 41, 1052.
- [34] E. Surdutovich, A. V. Yakubovich & A. V. Solov'yov, (2013). *Sci. Rep.* 3, 1289.
- [35] E. Surdutovich & A. V. Solov'yov, (2010). *Phys. Rev. E* 82, 051915.
- [36] E. Surdutovich & A. V. Solov'yov, (2013). *J. Phys.: Conf. Ser.* 438, 012014.
- [37] R. A. A. Algoobory (2010). *Evaluation of the Compton (Incoherent) and Rayleigh (Coherent) Differential Cross Sections of Scattering for Rhodium 103Rh45 and Tantalum181Ta73 by Employing CSC model*. Baghdad Science Journal
- [38] L. Landau, E. Lifshitz & L. Pitaevskii, (1984). In *Electrodynamics of Continuous Media*, 2nd edn. Butterworth-Heinemann, Burlington, Vol. 8.
- [39] J. Lindhard & K. Dan, (1954). *Vidensk. Selsk. Mat. Fys. Medd.* 28, 8.
- [40] Z. Tan, Y. Xia, M. Zhao, X. Liu, F. Li & B. Huang, Y. Ji, (2004). *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B* 222, 27.
- [41] P. de Vera, R. Garcia-Molina, I. Abril & A.V. Solov'yov, (2013). *Phys. Rev. Lett.* 110, 148104.
- [42] W. H. Barkas, (1963). In *Nuclear Research Emulsions I. Techniques and Theory*. Academic Press, New York, London, Vol. 1.
- [43] G. Schiwietz & P. L. Grande, (2001). *Nucl. Instrum. Methods B* 175-177, 125.
- [44] E. Surdutovich & A. V. Solov'yov, (2012). *Eur. Phys. J. D* 66, 245.
- [45] M. Waligorski, R. Hamm & R. Katz, (1986). *Nucl. Tracks Radiat. Meas.* 11, 309.
- [46] A. Schipler & G. Iliakis, (2013). *Nucl. Acid. Res.* 41, 7589.
- [47] M. Bug, E. Surdutovich, H. Rabus, A.B. Rosenfeld & A.V. Solov'yov, (2012). *Eur. Phys. J. D* 66, 291.

- [48] E. Surdutovich, O. Obolensky, E. Scifoni, I. Pshenichnov, I. Mishustin, A. V. Solov'yov & W. Greiner, (2009). *Eur. Phys. J. D* 51, 63.
- [49] G. Garcia & M. C. Fuss, (2012). *Radiation Damage in Biomolecular Systems*. Springer.
- [50] R. Panajotovic, F. Martin, P. Cloutier, D. Hunting & L. Sanche, (2006). *Radiat. Res.* 165, 452.
- [51] M. A. Huels, B. Boudaiffa, P. Cloutier, D. Hunting & L. Sanche, (2003). *JACS* 125, 4467.
- [52] L. S. Cederbaum, J. Zobeley & F. Tarantelli, (1997). *Phys. Rev. Lett.* 79, 4778.
- [53] S. S. Bulanov et al., (2008). *Med. Phys.* 35, 1770.
- [54] E. Surdutovich, D. C. Gallagher & A. V. Solov'yov, (2011). *Phys. Rev. E* 84, 051918.
- [55] A. Schipler & G. Iliakis, (2013). Survey and Summary: DNA double-strand-break complexity levels and their possible contributions to the probability for error-prone processing and repair pathway choice, *Nucleic Acids Research*, Vol. 41, No. 16: 7589–7605.
- [56] C. von Sonntag, (1987). *The Chemical Basis of Radiation Biology*. Taylor & Francis, London.
- [57] E. L. Alpen, (1998). *Radiation Biophysics*. Academic Press.
- [58] A. C. Heuskin, C. Michiels & S. Lucas, (2013). *Phys. Med. Biol.* 58, 6495.
- [59] I. P. Κούβαρης, (2010). *Συνοπτική Ακτινοθεραπευτική ογκολογία*. Αθήνα.
- [60] T. Friedrich, M. Durante & M. Scholz, (2013). *The Local Effect Model – Principles and Applications*. Germany. Ανακτήθηκε από https://three.jsc.nasa.gov/articles/LEM_20130426.pdf
- [61] M. Scholz & G. Kraft, (2004). *The Physical and Radiobiological Basis of the Local Effect Model (LEM): A Response to the Commentary by R. Katz*. Germany.
- [62] R. B. Hawkins, (1996). *A microdosimetric-kinetic model of cell death from exposure to ionizing radiation of any LET, with experimental and clinical applications*. *Int. J. Radiat. Biol.*, Vol. 69, No. 6, 739 – 755.
- [63] Y. Chen et al, (2018). *A modified microdosimetric kinetic model for relative biological effectiveness calculation*. *Phys. Med. Biol.* 63 015008.

- [64] E. Surdutovich & A. V. Solov'yov, (2017). *Multiscale Physics of Ion-Beam Cancer Therapy*, in *Nanoscale Insights into Ion-Beam Cancer Therapy*, ed. A. V. Solov'yov, Springer, 1-60.
- [65] T. Liamsuwan & H. Nikjoo, (2013). *Cross sections for bare and dressed carbon ions in water and neon*, *Phys. Med. Biol.* 58 (2013) 641–672.
- [66] Suzuki M, Kase Y, Yamaguchi H, Kanai T, Ando K. (2000), Relative biological effectiveness for cell-killing effect on various human cell lines irradiated with heavy-ion medical accelerator in Chiba (HIMAC) carbon-ion beams. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*;48(1):241-50.