

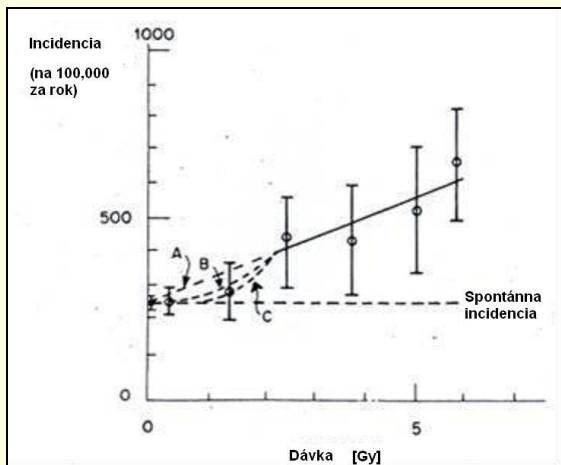
MIKRODOZIMETRICKÉ MODELY RADIČNÉHO POŠKODENIA

UČEBNÉ CIELE

Študent by mal vedieť popísať poškodenia buniek rôznymi mikrodozimetrickými modelmi.

KLÚČOVÉ SLOVÁ

Mikrodozimetria, mutácia, transformácia



Obr.1.

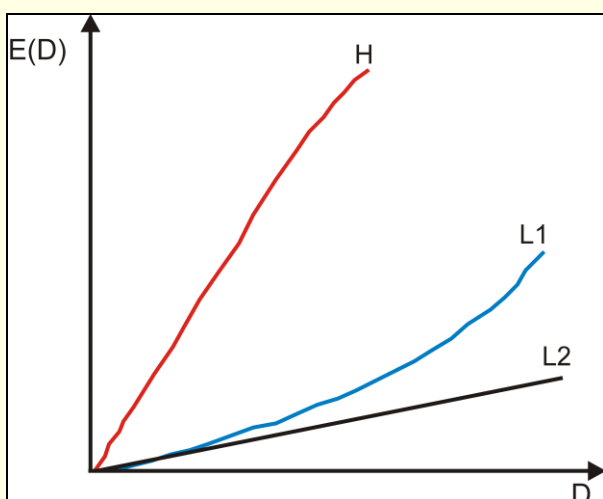
Rôzne možnosti závislosti dávka - účinok v oblasti nízkych dávok

Kolieska určujú výskyt danej biologickej odozvy pri konkrétnej dávke spolu s chybou, ktorou je účinok $E(D)$ nameraný. Pre ilustráciu sú na obrázku č.1 znázornené tri možné priebehy.

Krivka A reprezentuje na rozdiel od krivky B a C lineárnu odozvu $E_A(D) = kD$.

Krivky A, B naznačujú trend zvyšovania incidencie daného efektu vplyvom radiácie aj v oblasti nízkych dávok, na rozdiel od krivky C, ktorá predpokladá existenciu prahovej dávky $D_0 = 0,75$ Gy (t.j. pod touto dávkou sa účinok neobjavuje).

Biologický účinok ionizujúceho žiarenia sa väčšinou sleduje v závislosti od absorbovanej dávky. Táto závislosť je charakterizovaná krivkou **účinnok – dávka**. Takáto závislosť $E(D)$ je znázornená na obr. 1. Pri nulovej dávke, zodpovedajúcej prírodnej alebo spontánnej incidencii radiačnej odozvy sa informácia získava z analýzy neexponovaných jedincov v populácii. Pretože počet ožiarených jedincov pri vysokých dávkach je malý, údaje sú zaťažené relatívne veľkými chybami, ktoré znemožňujú jednoznačne určiť priebeh závislosti $E(D)$ v oblasti nízkych expozícií.



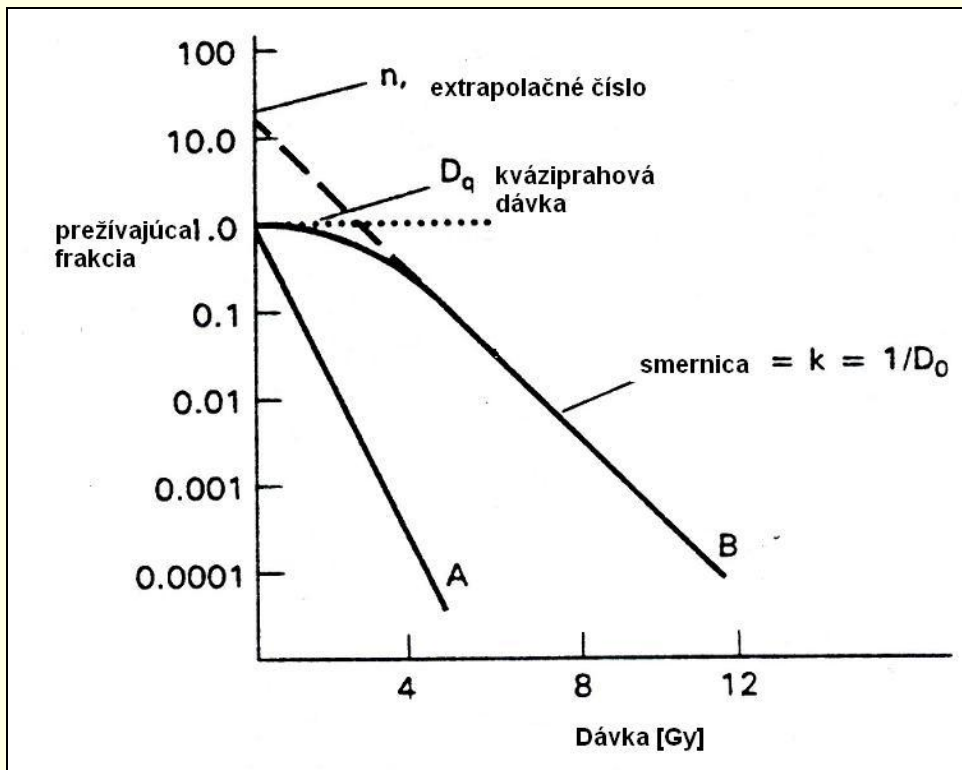
Obr.2. Schematický priebeh závislosti dávka - účinok

Tvar krivky $E(D)$ závisí aj od iných parametrov, predovšetkým od LET spektra. Pri nízkych expozíciách je malá pravdepodobnosť prekryvu individuálnych stôp žiarenia a ich hustota je úmerná dávke. Z tohto dôvodu sa dá očakávať aj lineárna závislosť účinku $E(D)$. Pri vyšších dávkach, keď sa začínajú individuálne stopy prekryvať, žiarenie s vysokou hodnotou LET vyvoláva biologickú odozvu, ktorej tvar na obr.2 reprezentuje krivka H a pre žiarenie s nízkou hodnotou LET

je závislosť $E(D)$ reprezentovaná krivkou L1, čo matematicky zodpovedá lineárne-kvadratickej závislosti:

$$E(D) = \alpha D + \beta D^2 \quad (1).$$

Zvyšovanie účinku je spôsobené predovšetkým tým, že z teoretického hľadiska sa na vyvolanie účinku požaduje interakcia dvoch poškodení.



Obr. 3

Prežívajúca frakcia buniek v závislosti od dávky a porovnaná s teoretickým predpokladom zásahovej teórie

V nasledovných kapitolách sa pokúsime predstaviť základné teórie popisujúce závislosť dávka – účinok.

ZÁSAHOVÁ TEÓRIA

Zásahová teória využíva analógiu z balistiky. Ionizujúcu časticu prirovnáva k strele, ktorá buď zasiahne alebo minie určitý cieľ. Predpokladá, že uvažovaný biologický účinok sa realizuje v jednej z veľkého počtu ožiarených biologických jednotiek (buniek baktérii a pod.), ktorá obsahuje citlivé miesto (tzv. terč). Počet zásahov nutných k inaktivácii objektu sa nazýva zásahové číslo n . Ak predpokladáme, že stredný počet zásahov terča je $\langle N \rangle$ a jednotlivé zásahy sú štatisticky nezávislé, potom pravdepodobnosť, že citlivé miesto bude zasiahnuté práve k - krát, možno vyjadriť Poissonovým zákonom:

$$p_k = \frac{\langle N \rangle^k}{k!} \exp(-\langle N \rangle) \quad (2)$$

Vzhľadom k tomu, že k inaktivácii terča je potrebných N zásahov, je zrejmé, že nepoškodené ostávajú tie objekty, ktoré boli zasiahnuté menej ako n - krát a teda frakciu prežívajúcich objektov možno vyjadriť nasledovnou rovnicou:

$$S = p_0 + p_1 + p_2 + \dots + p_{n-1} \quad (3)$$

resp.

$$S = \exp(-\langle N \rangle) \sum_{k=0}^{n-1} \frac{\langle N \rangle^k}{k!} \quad (4)$$

Vzťah je v literatúre označovaný ako **zásahový vzorec**. Označíme pravú stranu symbolom B , skúmaný efekt bude vykazovať frakcia $E(D)$ buniek :

$$E(D) = 1 - B \quad (5)$$

Predstavu zásahovej teórie ešte zovšeobecníme. Môžeme predpokladať, že biologická jednotka neobsahuje iba jedno, ale m citlivých miest (terčov), a preto v tomto prípade pre frakciu $E(D)$ platí:

$$E(D) = \prod_{i=1}^m (1 - B)^m \quad (6)$$

V prípade, že k vyvolaniu skúmaného biologického účinku stačí, aby každý z terčov bol zasiahnutý práve raz $n = 1$, potom:

$$E(D) = (1 - \exp(-\langle N \rangle))^m \quad (7)$$

a pre prežívajúcu frakciu S platí:

$$S(D) = 1 - E(D) = 1 - (1 - \exp(-\langle N \rangle))^m \quad (8)$$

Ak v objekte bola deponovaná dávka D a k jednému zásahu je v priemere potrebné v terči absorbovať dávku D_0 , potom stredný počet zásahov možno vyjadriť:

$$\langle N \rangle = \frac{D}{D_0} = qD.$$

D_0 je ukazovateľom radiačnej citlivosti ožarovaného objektu.

Čím je jeho hodnota nižšia, tým viac je ožarovaná populácia rádiosenzitívnejšia. Ak napríklad $n = 1$ a $m = 1$, potom pri dávke $D = D_0$ preživa $e^{-1} \approx 0.37$ jedincov z ožarovanej populácie.

Priebeh kriviek prežitia sa pri vysokých dávkach asymptoticky blíži k exponenciále, čo priamo vyplýva zo vzťahu (8), ak sa člen v zátvorke rozvinie do binomického radu:

$$S(D) = 1 - (1 - me^{-D/D_0} + \dots \pm me^{-mD/D_0}) \quad (9)$$

Pri vysokých dávkach sú príspevky členov nasledujúcich za výrazom $(-me^{-D/D_0})$ zanedbateľné a teda:

$$\ln S(D) = \ln m - \frac{D}{D_0} \quad (10)$$

Znázornením krivky v semilogaritmickej merítke a jej extrapolovaním do oblasti nulovej dávky možno priamo určiť hodnotu m (obr. 3). Ohyb na krivke prežitia v oblasti malých dávok sa často označuje ako **ramienko**. Ramienko sa u kriviek prežitia často interpretuje predstavou, že v oblasti relatívne nízkych dávok môže byť radiačné poškodenie reparované. V tejto súvislosti sa definuje tzv. **kváziprahová dávka** D_q , ktorú možno určiť priesečníkom extrapolovanej exponenciálnej časti krivky prežitia s priamkou vedenou rovnobežne s x -ovou osou prechádzajúcou bodom 1 na y -ovej osi. Kváziprahová dávka je považovaná ako dávka vynaložená na produkciu subletálnych poškodení buniek. Medzi extrapoláčnym číslom m a dávkou platí vzťah:

$$D_q = D_0 \ln m \quad (11)$$

TEÓRIA STOPY ŽIARENIA

V radiačnej fyzike si široké uplatnenie získal model fyzikálno-chemického a biologického účinku ionizujúceho žiarenia, založený na N elektrónovej teórii štruktúry stopy, resp. na „**track structure**“ modele (Katz, Hofmann, 1982). Model bol rozpracovaný anglickým vedcom Robertom Katzom. Vychádzal z poznatkov, že biologický účinok ionizujúceho žiarenia závisí predovšetkým od fyzikálnej štruktúry dráhy nabitých častíc (t.j. časovej a priestorovej distribúcie deponovanej energie) v subbunčných štruktúrach nanometrových veľkostí. Model mal predovšetkým fenomenologický charakter a snažil sa pomocou vhodných parametrov popísať existujúce rádiobiologické dáta. Rádiosenzitívne parametre sa vyberali na základe fyzikálnej analýzy stôp ionizujúceho žiarenia predovšetkým v jadrových emulziách. Vzhľadom na svoj fenomenologický charakter si nekládol za cieľ, aby parametre mali biologický, poprípade fyzikálny zmysel, hoci dlhodobo sa objavujú snahy o ich zmysluplnú interpretáciu (Goodhead, 1989), (Katz, Zachariah, Cucinitta, Zhang, 1994).

Popis modelu

Schopnosť ionizujúcej častice inaktivovať bunky P vzrastá s hustotou depozičných eventov pozdĺž jej dráhy. Základnou charakteristikou stopy je radiálne rozloženie dávky $D_M(r)$ sprostredkované N elektrónmi. Ak elektróny sú emitované kolmo na trajektóriu ionizujúcej častice a ich dolet je úmerný energii E , pre radiálnu dávku platí:

$$D_\delta(t) = \frac{CZ_{eff}^2}{2\pi\beta^2h} \left\{ \frac{1}{h} - \frac{1}{h_{max}} \right\} \quad (12)$$

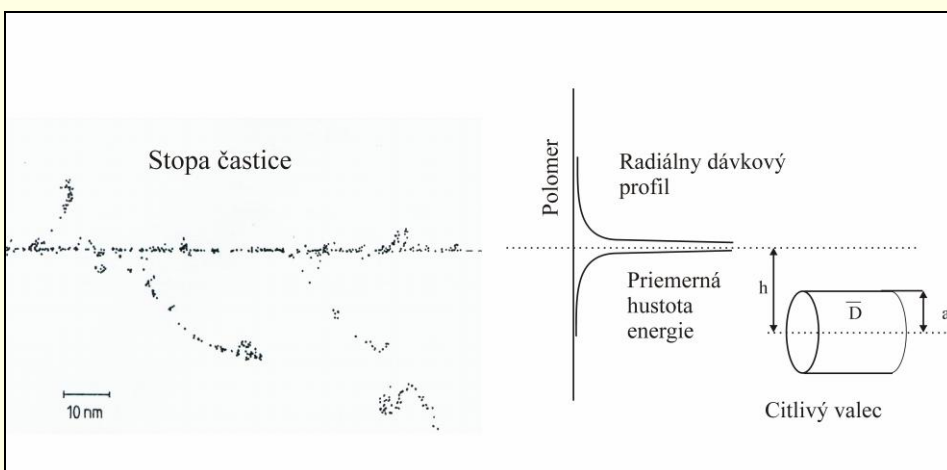
kde

C - konštanta,

β - rýchlosť častice, vyjadrená v rýchlosti svetla ,

Z_{eff} je efektívny náboj iónu s protónovým číslom z:

$$z_{eff} = z \left[1 - \exp(-125\beta / z^{2/3}) \right] \quad (13)$$



Obr.4 .

Geometria pre odvodenie počtu inaktivovaných buniek v track-structure modele

Podľa zásahovej teórie sa sledovaný biologický účinok (inaktivácia) realizuje po zasiahnutí biologickej jednotky (bunky), v m citlivých miestach (terčoch). Katz vo svojej práci (Katz, Zachariah, Cucinitta, Zhang, 1994) nahradil rádiosenzitívne oblasti buniek valcami s polomerom a_0 , ktoré náhodne vkladal rovnobežne s osou nabitej častice do vzdialenosti h (obr.4) a metódou Monte Carlo odvodil vzťah pre pravdepodobnosť inaktivácie bunky:

$$\eta(h) = [1 - \exp(-\bar{D}/D_0)]^m \quad (14)$$

kde

\bar{D} reprezentuje strednú špecifickú energiu deponovanú v terči,

D_0 je tzv. 37% dávka .

Vo valcovej vrstve s hrúbkou dh sa nachádza dN inaktivovaných buniek :

$$dN = 2\pi h d h n_0 L [1 - \exp(-D_\delta(h)/D_0)] \quad (15).$$

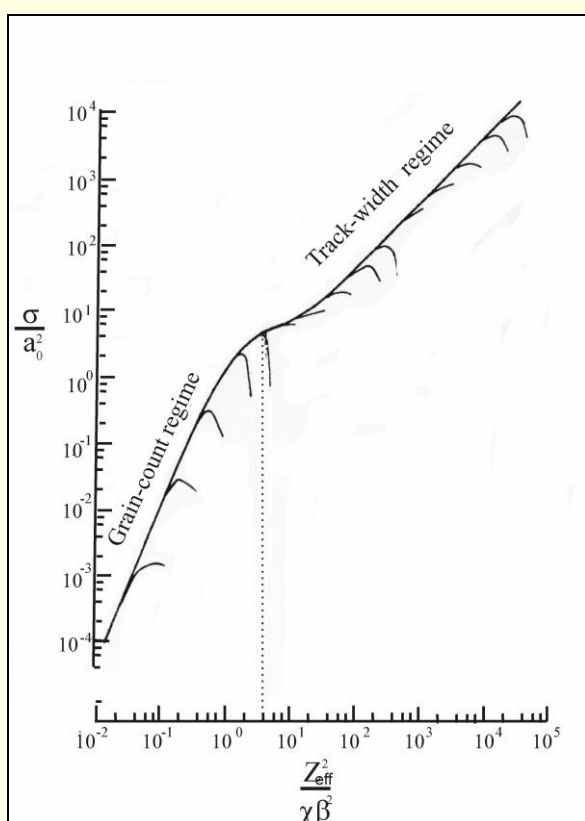
Za predpokladu, že maximálny dolet N elektrónov je R_{max} , potom pre celkový počet inaktivovaných buniek N platí:

$$N = \int_0^{R_{max}} 2\pi h n_0 L [1 - \exp(-D_\delta(h)/D_0)]^m dh \quad (16)$$

kde je n_0 - objemová koncentrácia biologických jednotiek. Osová dĺžka stopy L musí byť dostatočne malá, aby rýchlosť častice mohla byť považovaná za konštantnú. Predelením rovnice (16) počtom buniek na jednotku plochy $n_0 L$ dostaneme účinný prierez inaktivácie:

$$\sigma = \frac{N}{n_0 L} = \int_0^{R_{max}} 2\pi h [1 - \exp(-D_\delta(h)/D_0)]^m dh \quad (17)$$

Z podrobnejších výpočtov vyplýva, že v prípadoch keď častica prechádza terčom ($h < a_0$), dávka nezávisí od polohy stopy vo vnútri terča a je úmerná $\frac{Z_{eff}^2}{a_0^2 \beta^2}$. Jej hodnota vzrastá so zmenšovaním charakteristického rozmeru valca a_0 . Stredná dávka v terčoch umiestnených vo vzdialenostiach $h > 2a_0$ klesá kvadraticky $\bar{D} \approx \frac{Z_{eff}^2}{\beta^2 h^2}$.



Obr.5

Priebeh účinného prierezu pre inaktiváciu buniek

Na obr.5 je znázornený priebeh funkcie $G = \frac{\sigma}{\sigma_0}$ (pre veľmi malú hodnotu $\alpha_0 \approx 10^{-6} \text{ cm}$), rôzne efektívne náboje (Z_{eff}), rýchlosti častice vzťahovanej na rýchlosť svetla (K) a parametra $m = 2.5$. Ak zanedbáme koncové časti parciálnych kriviek („háčky“) spôsobené záverečným zužovaním stopy, potom možno obalovú funkciu tejto závislosti v prvej oblasti (tzv. grain-count) popísať výrazom:

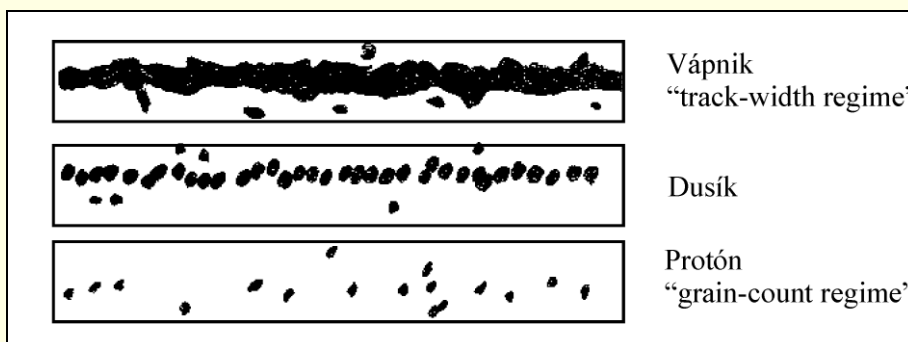
$$\eta = \frac{\sigma}{\sigma_0} = \left[1 - \exp\left(-z_{\text{eff}}^2 / \chi\beta^2\right) \right]^m \quad (18)$$

kde σ_0 je saturačná hodnota účinného prierezu, χ je škálovací parameter a parameter m určuje stúpanie krivky G v tzv. „gain-count“ režime. Pre častice s parametrom $\frac{z_{\text{eff}}^2}{\chi\beta^2} > 4$ účinný prierez σ vzrastá nad saturačnú hodnotu $\sigma_0 = \alpha_0$, pretože nabitá častica prostredníctvom δ elektrónov efektívne zasahuje citlivý valec a s pravdepodobnosťou $P \approx 1$ vyvoláva sledovaný biologický efekt (inaktiváciu). V tomto prípade dochádza k inaktivácii aj vtedy, keď os ionizujúcej častice leží mimo valca. Vzhľadom na lineárny nárast funkcie G možno predpokladať, že účinný prierez inaktivácie v oblasti II (tzv. track-width regime) lineárne narastá v závislosti od hodnoty $\frac{z_{\text{eff}}^2}{\chi\beta^2}$.

Track structure model je použiteľný aj pre interpretáciu fyzikálno-chemických procesov v dozimetroch. Na obr.6 sú pre ilustráciu znázornené tvary troch stôp v jadrových emulziách: relativistického protónu, jadra dusíka a vápnika. Pravdepodobnosť sčernania zŕn v prípade protónu možno popísať rovnicou:

$$P = \left[1 - \exp\left(-z_{\text{eff}}^2 / \chi\beta^2\right) \right] < 1 \quad (19)$$

(ide o „grain-count regime“), kde χ je koeficient charakterizujúci parametre fotoemulzie. Stopa vápnika má úplne iný charakter – sledovaný efekt (sčernanie zŕn) sa objavuje s pravdepodobnosťou $P \approx 1$ (ide o „track-width regime“).



Obr.6. Tvary stôp protónu, dusíka a vápnika v jadrových emulziách.

Biologické účinky ionizujúcich častíc „track structure“ teória popisuje troma rádiosenzitívnymi parametrami (m , χ a σ_0), ktoré získava fitovaním rádiobiologických dát. Išlo predovšetkým o experimenty, v ktorých sa bunkové kultúry ožarovali ťažkými iónmi s veľkým rozsahom LET, a sledovali sa predovšetkým:

- onkogenické transformácie a schopnosť prežitia fibroblastických embrionálnych buniek myší, (označované ako. C3H10T1/2)
- mutácie a schopnosť prežitia buniek čínskeho škrečka (označované ako V79)
- chromozomálne aberácie a schopnosť prežitia buniek čínskeho škrečka označovaných ako CH2B₂ bunky.

Ako sme už spomenuli veľkosti týchto parametrov nemajú vždy reálny zmysel. V tab. 1 sú pre ilustráciu uvedené hodnoty *rádiosenzitívnych parametrov* (tab.1) pre rôzne typy biologických účinkov.

Biologický účinok	Typ bunky	m	χ	$\sigma_0 [\text{cm}^2]$
Mutácia	V 79	$3,5 \pm 0,18$	1000 ± 42	$(5,75 \pm 0,7) \cdot 10^{-11}$
Prežitie	V 79	$2,5 \pm 0,14$	1400 ± 28	$(6,90 \pm 0,08) \cdot 10^{-7}$
Transformácia	C3H10T1/2	$2,61 \pm 0,10$	1957 ± 66	$(2,62 \pm 0,03) \cdot 10^{-10}$
Prežitie	C3H10T1/2	$3,33 \pm 0,10$	1280 ± 17	$(5,11 \pm 0,12) \cdot 10^{-7}$
Chrom. aberácie	CH2B ₂	$3,22 \pm 0,15$	800 ± 9	$(5,30 \pm 0,03) \cdot 10^{-9}$
Prežite	CH2B ₂	$3,11 \pm 0,15$	1108 ± 9	$(4,33 \pm 0,03) \cdot 10^{-7}$

Tab. 1. Hodnoty bunkových rádiosenzitívnych parametrov.

Pravdepodobnosť biologických odoziev

Vstupnými dátami na výpočet radiačného rizika sú okrem rádiosenzitívnych parametrov aj energetické spektrá ionizujúcich častíc $\Phi(E)$. Frakciu prežívajúcich buniek S po zasiahnutí ťažkým iónom možno určiť z rovnice:

$$S = \exp \left[- \int \sigma_0 \eta_i \Phi(E) dE \right] \quad (20)$$

kde P_i reprezentuje pravdepodobnosť inaktivácie bunky.

Rádiosenzitívne parametre σ_0 , χ a m sú uvedené v tab. 1. Parametre z_{eff} a β závisia od energie E alfa častice, ktorej pokojová hmotnosť je m_0 :

$$\beta_i = \sqrt{1 - \left(\frac{m_0 c^2}{E_i + m_0 c^2} \right)^2} \quad (21)$$

Pre transformáciu môžeme použiť podobný vzťah:

$$T = 1 - \exp \left[- \int \sigma_0 P \Phi(E) dE \right] \quad (22)$$

pričom

$$P = \left[1 - \exp \left(- z_{eff}^2 / \chi \beta^2 \right) \right]^m \quad (23)$$

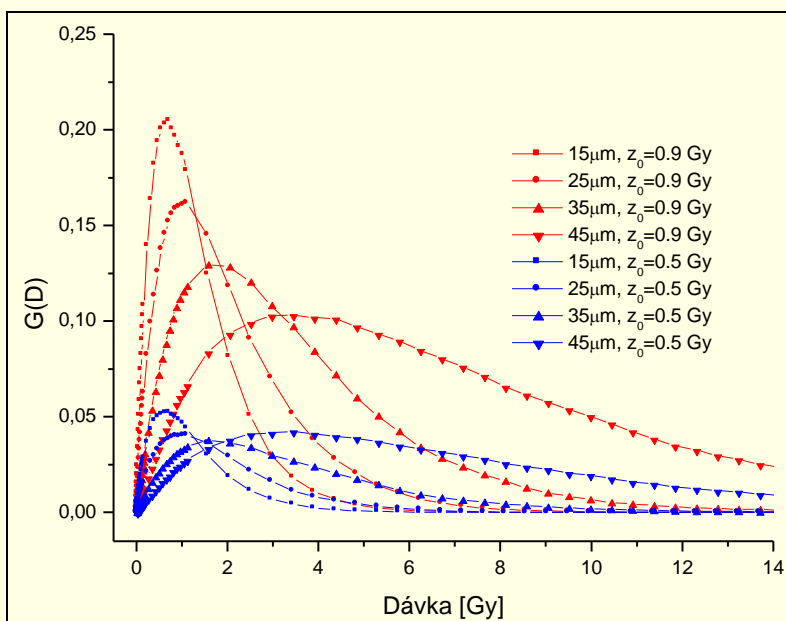
a do vzťahov treba dosadiť rádiosenzitívne parametre vzťahujúce sa na transformáciu.

MODEL PRAHOVEJ ŠPECIFICKEJ ENERGIE

Model prahovej špecifickej energie (Sedlák, 1996) je založený na predpoklade, že sledovaný biologický účinok (napr. inaktivácia bunky), sa prejaví pri prekročení prahovej hodnoty špecifickej energie z_0 v terči. Ide o analógiu s predpokladmi zásahovej teórie, v ktorej na vyvolanie biologickej odozvy sa vyžadovalo prekročiť istý počet zásahov v terči. Špecifická energia z je daná súčtom špecifických energií prislúchajúcich jednotlivým aktom depozície, ktorých počet je pri danej dávke D náhodný. Ak $z > z_0$ bunka je inaktivovaná, v opačnom prípade sa bunka môže onkologicky transformovať. Množstvo transformovaných buniek $T(D)$ je úmerné frakcii tzv. glancing buniek $G(D)$:

$$T(D) = \alpha G(D) \quad (24)$$

pričom parameter α nezávisí od dávky D . Predpoklad je korektný pri jednorazových zásahoch terča, ktoré sú typické pre nízke expozície.



Obr.7.

Frakcie glancing buniek v jednotlivých hĺbkach pľúcneho tkaniva pre nefajčiarsku geometriu dýchacích ciest a rôzne hraničné energie z_0 .

Sedlák (Sedlák, 1996) vo svojej práci odvodil hodnotu koeficientu $\alpha = 0.002$ (t.j. iba každá 5000-ta glancing bunka je transformovaná) a testom D_{37} odhadol hraničnú energiu $z_0 = 0.95$ Gy. V literatúre sa stretneme aj s nižšími hodnotami, napr. u Brennera ($z_0 = 0.3-0.7$ Gy), (Brenner, 1990) a Huia ($z_0 = 0.6$ Gy), (Hui, 1990).

Model má niektoré nedostatky:

- Rádiosenzitivita buniek je rozdielna, a preto hraničná špecifická energia z_0 nemá ostrú hodnotu, ale je popísaná príslušnou distribúciou. Pre častice s vysokou hodnotou LET (napr. alfa častice) predpoklad o ostrej hodnote z_0 je akceptovateľný.
- Model nepredpokladá vplyv "neradiačných" faktorov.
- Model neuvažuje vplyv reparačných procesov v DNA (pre alfa častice sú reparačné procesy zanedbateľné).

Na obr. 7 je pre ilustráciu znázornený priebeh frakcie glancing buniek $G(D)$ pre dve rôzne hraničné energie $z_0 = 0,5$ Gy a $z_0 = 0,9$ Gy pri inhalácii produktov premeny radónu v rôznych hĺbkach pľúcneho tkaniva s rôznou hrúbkou mukóznej vrstvy. Z výsledkov vyplýva, že výber hraničnej energie z_0 nemá zásadný vplyv na kvalitatívny priebeh spektier $G(D)$, iba na kvantitatívny. Frakcia G prudko rastie v oblasti nižších dávok a klesá v oblasti vyšších dávok, pri ktorých začína prevládať inaktivácia. So zväčšujúcou hĺbkou pľúcneho tkaniva sa maximálna hodnota $G(D)$ presúva k vyšším dávkam.

MODELY DUÁLNEJ AKCIE

Teória duálnej akcie bola vypracovaná Kellererom a Rossim v roku 1972 (Kellerer, Rossi, 1972) a osvedčila sa pri interpretácii veľkého množstva rádiobiologických experimentov. Je založená na predpoklade, že ionizujúce žiarenie vyvoláva najskôr primárne poškodenia (tzv. sublúzie). Ich následnou interakciou vznikajú duálne poškodenia, ktoré sa manifestujú určitým pozorovateľným efektom (bunková inaktivácia, mutácia, maligná transformácia). Pravdepodobnosť vzniku primárneho poškodenia je úmerná prvej mocnine špecifickej energie z v guli s priemerom d , pravdepodobnosť vzniku duálnej lézie $E(z)$ z páru sublúzií je nezávislá na vzdialenosti vo vnútri tejto gule. Keďže sa jedná o kinetiku reakcie 2. rádu potom pre $E(z)$ platí:

$$E(z) = kz^2 \quad (25)$$

Experimentálne sa frakcia jednotiek s efektom E určuje v závislosti od dávky D a nie od špecifickej energie z . Súvislosť medzi obidvomi veličinami je v mikrodozimetrii daná prostredníctvom hustoty pravdepodobnosti $f(z, D)$, ktorá určuje pravdepodobnosť výskytu špecifickej energie z pri dávke D , vzťahnutú na jednotku intervalu z .

$$E(D) = k \int_0^{\infty} z^2 f(z, D) dz = k \langle z^2(D) \rangle \quad (26)$$

Jedná sa v podstate o druhý moment distribúcie $f(z, D)$, pre ktorý sa v mikrodozimetrii dá odvodiť vzťah:

$$\langle z^2(D) \rangle = \zeta D + D^2 \quad (27)$$

Dosadením do rovnice (26) dostaneme pre radiačný efekt $E(D)$ vzťah:

$$E(D) = kD(\zeta + D) \quad (28),$$

resp.

$$E(D) = \alpha D + \beta D^2, \quad (29)$$

Závislosť medzi dávkou a účinkom je teda podľa rovnice (29) vyjadrená polynómom druhého stupňa.

Zo vzťahu možno odvodiť funkčnú **závislosť relatívnej biologickej účinnosti (RBU) a dávky**. Najčastejšie porovnávané žiarenia sú neutróny a žiarenie X. Predpokladajme, že dávka indukovaná žiarením X (D_x) a neutrónmi (D_n) vyvolala rovnaký biologický efekt, a preto $E(D_x) = E(D_n)$. Podľa rovnice (28) platí:

$$E(D) = k(\zeta_x D_x + D_x^2) = k(\zeta_n D_n + D_n^2) \quad (30)$$

a pre prežívajúcu frakciu z Poissonovho rozdelenia vyplýva:

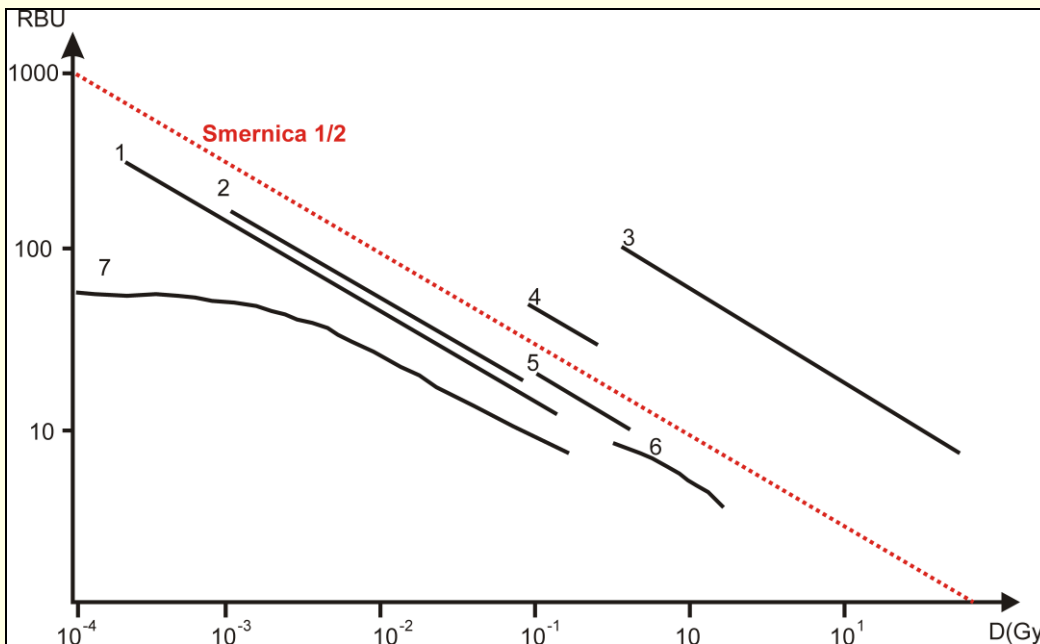
$$\frac{S}{S_0} = \exp[-k(\zeta D + D^2)], \quad (31)$$

Keďže relatívna biologická účinnosť RBU je definovaná:

$$RBU = D_x / D_n \quad (32)$$

potom dosadením do vzťahu vyplýva:

$$RBU = \frac{2(\zeta_n + D_n)}{\zeta_n + \sqrt{\zeta_x^2 + 4(\zeta_n + D_n)D_n}} \quad (33)$$



Obr.8 Priebeh RBU v závislosti od absorbovanej dávky pre rôzne biologické účinky.

- 1 - zákal očnej šošovky,
- 2- nádor mliečnej žľazy u potkanov,
- 3- radiačné poškodenie semien kukurice,
- 4- adenomy pľúc,
- 5, 6- chromozómové aberácie,
- 7- mutácie,
- 8- prežívanie buniek V79

Zohľadnením charakteristického rozdielu medzi parametrom ζ pre neutróny a žiarenie X $\zeta_n \gg \zeta_x$, môžeme rozlíšiť štyri oblasti a v nich odvodiť závislosť RBU od dávky D:

1. Veľmi vysoké dávky. V tomto prípade je $D_n \gg \zeta_n \gg \zeta_x$ a pre relatívnu biologickú účinnosť z rovnice (33) vyplýva: $RBU=1$. Pri vysokých dávkach je tkanivo ožiarené rovnomerne a fluktuácia v prenesenej energii nehrá žiadnu úlohu. Okrem toho sa jedná o tzv. supraletálne dávky, ktoré sú vyššie ako dávky potrebné k vyvolaniu daného efektu.
2. Stredné dávky. V tomto prípade $D_n \gg \zeta_n \gg \zeta_x$ a pre $RBU = \sqrt{1 + \zeta_n / D_n}$
3. Nízke dávky. V tomto prípade $\zeta_n \ll D_n \ll \zeta_x$ a pre $RBU = \sqrt{\zeta_n / D_n}$. V oblasti nízkych dávok relatívna biologická účinnosť klesá s druhou odmocninou dávky deponovanej neutrónmi.

4. Veľmi nízke dávky. V tomto prípade $D_n \rightarrow 0$ a pre $RBU = \zeta_n / \zeta_x$. V tomto prípade je RBU konštantné, nezávislé od dávky.

Pre ilustráciu uvedieme porovnanie teórie s experimentom. Na obr.8 je znázornený priebeh RBU v závislosti od absorbovanej dávky od neutrónov pre rôzne biologické účinky. V grafe je vynesená aj smernica $k = -1/2$, ktorá vyplýva z teórie. Z obr. 8 možno vidieť, že pri nízkych a vysokých dávkach sa objavuje odchýlka od smernice $k = -1/2$, čo je však v súlade s teóriou duálnej akcie. Hoci je ťažké získať experimentálne dáta v značne širokom rozsahu dávok, vo všeobecnosti platí, že $RBU = 1$ pre veľké dávky a je konštantné pre extrémne nízke dávky.

LET MODELY

Medzi ďalšie významné biologické modely patria tzv. LET modely, ktoré predpokladajú, že pravdepodobnosť biologického účinku ($T(LET)$ - transformácie, $I(LET)$ - inaktivácie) na jednotku dĺžky dráhy ionizujúceho žiarenia v citlivom objeme terčových jadier je pri fixovanom LET konštantná. Pravdepodobnostné funkcie $T(LET)$ a $I(LET)$ sa odvodzujú analýzou dostupných experimentálnych dát z kriviek prežitia, mutácií a transformácií rôznych buniek, najčastejšie V79 a C3H10T1/2.

BYSTANDER MODEL

Dlhé obdobie sa predpokladalo, že k najväčšiemu radiačnému poškodeniu buniek dochádza po priamom zásahu DNA, alebo reakciami s voľnými radikálmi vytvorenými radiolýzou molekúl vody. V skutočnosti sa pri ožarovaní alfa časticami poškodzuje v bunkových spoločenstvách väčší počet buniek ako je priamo zasiahnutých. Nové experimentálne techniky (Sawant, Randers-Pehrson, Geard, 2001), umožňujúce ožarovať jednotlivé bunky presným počtom alfa častíc, prispeli k nasledovným výsledkom:

- Ak jedno z jadier zasiahne presný počet alfa častíc N a ostatné ostanú neožiarené, pravdepodobnosť onkologickej transformácie s počtom alfa častíc N najskôr prudko rastie, ale neskôr sa tento nárast utlmuje.
- Keď jedno z jadier bunkového spoločenstva je vystavené presne definovanému množstvu α - častíc (väčšiemu ako 1) a zvyšok je neožiarený, frekvencia indukovanej produkcie tumorovej transformácie nie je väčšia, ako keď sú takému istému množstvu α -častíc vystavené všetky bunkové jadrá. Ak však iba jedna bunka z bunkového spoločenstva bola zasiahnutá práve jednou alfa časticou, onkologická transformácia sa indukuje častejšie ako v prípade, keď všetky bunky boli zasiahnuté práve raz.
- V oblasti stredných dávok narastá pravdepodobnosť transformácie s dávkou lineárne.
- Pravdepodobnosť transformácie klesá so zväčšovaním dávkovej rýchlosti.

Zasiahnuté bunky musia vysielat' do svojho okolia signály vedúce k onkologickej odozve nezasiadnutých buniek. Uvedenú bunkovú komunikáciu nazývame tzv. „bystander efektom“, ktorý sa prejavuje aj v prípadoch, keď sú bunky od seba dostatočne vzdialené. Onkologická odozva buniek pri ožarovaní alfa časticami nevzrastá s množstvom prijímaných „bystanderových“ signálov a už pri malých fluenciách ionizačných častíc dochádza k jej saturácii (Brenner, Little, Sachs, 2001).

Ak predpokladáme, že stredný počet zásahov bunky je $\langle N \rangle$ a jednotlivé zásahy sú štatisticky nezávislé, potom pravdepodobnosť, že jadro bunky bude zasiahnuté práve k -krát, možno vyjadriť Poissonovým zákonom:

$$p_k = \frac{\langle N \rangle^k}{k!} \exp(-\langle N \rangle) \quad (34).$$

Ak pravdepodobnosť prežitia bunky po prechode alfa časticou je q , potom pre prežívajúcu frakciu S vyplýva:

$$S = \exp(-\langle N \rangle) [1 + q\langle N \rangle + \frac{q^2 \langle N \rangle^2}{2!} + \dots] = \exp[-(1-q)\langle N \rangle] \quad (35)$$

Pravdepodobnosť q závisí od typu buniek: pre bunky C3H10T1/2 je $q \approx 0.8$, pre bunky L132 je $q \approx 0.54$.

Od celkovej frakcie prežívajúcich buniek S treba odpočítať priamo nezasiahnuté bunky inaktivované bystanderovým efektom:

$$S = \exp[-(1-q)\langle N \rangle] - \exp(-\langle N \rangle) \{1 - G(\langle N \rangle)\} \quad (36)$$

Kde $G(\langle N \rangle)$ reprezentuje frakciu prežívajúcich bystanderových buniek. Z rádiobiologických experimentov vyplýva, že takmer všetky „bystander“-bunky prežívajú a frakciu $G(D)$ možno považovať za jednotkovú: $G(\langle N \rangle) \approx 1$.

Pravdepodobnosť transformácie z prežívajúceho bunkového spoločenstva TS pozostáva z dvoch zložiek: transformácie priamo zasiahnutých buniek a z transformácie priamo nezasiahnutých buniek, radiačne poškodených prostredníctvom bystander efektu:

$$TS = \nu q \langle N \rangle \exp[-(1-q)\langle N \rangle] + \sigma \exp(-\langle N \rangle) \quad (37)$$

Pre pravdepodobnosť onkologickej transformácie na prežívajúce bunky vyplýva:

$$TF = \frac{TS}{S} = \nu q \langle N \rangle + \sigma \exp(-q\langle N \rangle) \quad (38)$$

V oblasti vysokých dávok stredný počet zásahov bunkových jadier mnohonásobne prevyšuje jednotku: $(\langle N \rangle) \gg 1$ a preto druhú časť výrazu rovnice (38) možno zanedbať:

$$\sigma \exp(-q\langle N \rangle) \rightarrow 0.$$

Rovnica (38) sa redukuje na tvar:

$$TF = \nu q \langle N \rangle \quad (39),$$

čo zodpovedá lineárnemu vzťahu medzi účinkom a dávkou:

$$TF = \nu q \langle N \rangle = \alpha D \quad (40).$$

Pri veľmi nízkych dávkach, väčšina buniek je nezasiahnutých $(\langle N \rangle) \ll 1$, a do výslednej biologickej odozvy T významne prispieva člen reprezentujúci vplyv bystander efektu.

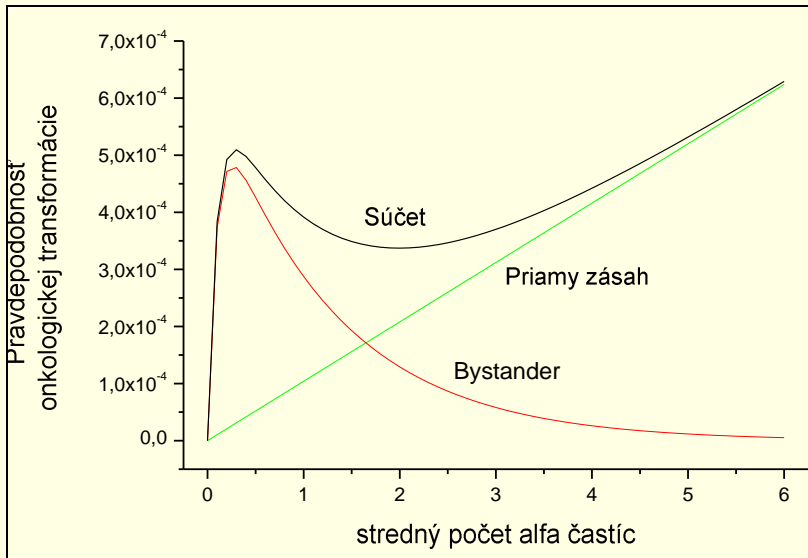
Priamo ožiarená bunka vysiela B signál iba obmedzenému počtu susedných neožiarených buniek (napr. k -tim), z ktorých iba malá časť σ je senzitívna. Pravdepodobnosť P_1 , že aspoň jedna z nich je zasiahnutá aspoň raz vyjadruje nasledovná rovnica:

$$P_1 = 1 - \exp[-k\langle N \rangle] \quad (41)$$

Táto rovnica zároveň modifikuje výraz pre výpočet pravdepodobnosti onkologickej transformácie:

$$TF = \nu q \langle N \rangle + \sigma [1 - \exp(-k \langle N \rangle)] \exp(-q \langle N \rangle) \quad (42)$$

Priebeh funkcie TF je zobrazený na obr.9. V oblasti malých dávok je bystander efekt dominantný, v oblasti vysokých dávok je zanedbateľný. Lineárnou extrapoláciou radiačného rizika z oblasti vysokých dávok smerom k nízkym dávkam môže z uvedených dôvodov dochádzať k podhodnoteniu radiačného rizika.



Obr.9. Pravdepodobnosti onkologickej transformácie priamo zasiahnutých a priamo nezasiadnutých buniek ($k=10$).

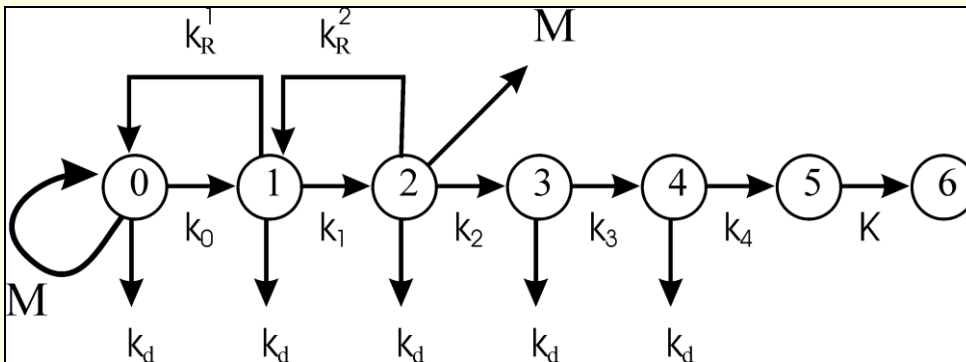
VIACSTUPŇOVÉ MODELÝ KARCINOGENÉZY

Väčšina klinických a experimentálnych dôkazov podporuje predstavu, že rakovina vzniká prechodom buniek cez niekoľko štádií. Prvé štádium karcinogenézy – **iniciácia** je výsledok zmien (v bunke) vplyvom genotoxických látok nachádzajúcich sa v samotnej bunke. Tieto zmeny vzťahujúce sa na poškodenie DNA, umožňujú použiť experimentálne údaje získané pri skúmaní vplyvu radiácie na integritu, štruktúru a funkciu bunkovej DNA. Druhé štádium - **promócia** je spojená s poruchami v medzibunkovej komunikácii, ktoré umožňujú iniciovanej bunke rásť až do klonálnej kolónie vhodnej veľkosti, čo znemožňuje jej odstránenie činnosťou imunitného systému spontánnou bunkovou smrťou. **Progresia** (tretie štádium) sa objavuje, pri vhodnej zmene kinetiky bunkového rastu, ktorá spôsobuje nekontrolovateľnú expanziu nádoru do veľkosti schopnej vyvolať smrť organizmu. Prechodové rýchlosti medzi jednotlivými štádiami sú zvyčajne funkciami dávky resp. expozície (napr. State vektor model), alebo sú skonštruované empiricky (napr. Dvojmutačný model), nezávisle na biologickej teórii. Transformačné rýchlosti môžu závisieť od ďalších kooperujúcich faktorov (napr. fajčenie), ktoré zvyšujú celkové karcinogénne riziko.

Vo väčšine viacstupňových modelov sa ignoruje vzájomná interakcia medzi poškodenými bunkami v spoločenstve. Počet štádií, ktorými musí bunka prejsť, aby sa stala tumorovou, sa pohybuje od 2-5.

State - Vector Model

State - vector model (Crawford-Brown, Hofman, 1993) popisuje proces transformácie buniek do štádia ich nekontrolovaného rastu, pričom uvažuje s medzibunkovými interakciami ovplyvňujúcimi ich karcinogénnu potenciú. Vychádza z predpokladu, že bunky musia prejsť šiestimi rôznymi etapami, aby dosiahli konečný stav – nádor. Prechodové rýchlostné konštanty sú funkciami dávkovej rýchlosti. Schéma modelu je znázornená na obr. 10.



Obr.10. Schéma state vector modelu

Stav 0 reprezentuje normálnu nepoškodenú bunku. Po ožiarení dochádza k poškodeniu DNA (napr. dvojlom) a prechodu do štádia 1. Bunka dosiahne štádium 2 pri ďalšom zlome DNA a vzájomnou interakciou oboch poškodení sa dostane do stavu 3. Štvrtý prechod (vedúci do stavu 4) je výsledkom mitózy. Bunka v stave 4 je považovaná za plne iniciovanú.

Podmienkou pre prechod do stavu 4 je strata proliferačnej schopnosti buniek v jej bezprostrednom okolí. Strata proliferačnej schopnosti narušuje bunkovú komunikáciu v rámci lokalizovaného spoločenstva uzatváraním medzibunkových spojení, čím zbavuje iniciovanú bunku v stave 4 rastovej kontroly. To vedie k vytvoreniu preneoplastického poškodenia (lézie), označovaného ako stav 5.

Záverečný prechod (do stavu 6) označovaný ako progresia, je rast tohto poškodenia do pravého nádoru. Prechod zahŕňa kinetiku rastu a odumierania buniek v rámci nádoru. Štádium 6 je finálne. Reparačné procesy sa objavujú v prvej a druhej fáze transformácie. Primárne poškodenie sa fixuje do genetického materiálu následnou mitózou v stave 3. 1-3 fáza je inicializačná, 4-5 fixačná a 6-finálna.

Bunky v jednotlivých štádiách odumierajú rýchlosťou k_d . Reparačné procesy prebiehajú v stave 1 s rýchlosťou $k_R^1(t^{-1})$. Vzhľadom na rozsiahle poškodenie bunky alfa časticami sú tieto procesy zanedbateľné.

Parameter	Hodnota
k_R^1	0 h^{-1}
k_R^2	0 h^{-1}
k_{1R}	10^6
k_{2R}	1.67
X	6
N	4
P_4	$5 \cdot 10^{-4}$
M_S	0.01 d^{-1}
k_{dS}	0.01 d^{-1}
R	1 d^{-1}
k_{4S}	$5.5 \cdot 10^{-6} \text{ d}^{-1}$

Tab.2 Hodnoty parametrov pre state-vector model

Viacere štúdie naznačujú, že v indukcii prechodu zo stavu 0 do stavu 1 je vplyv radiácie zanedbateľný, prechodová rýchlosť $k_0(\dot{D})$ nezávisí od dávkovej rýchlosti. Dynamiku buniek v jednotlivých štádiách možno popísať nasledovnou sústavou diferenciálnych rovníc:

$$\frac{dN_1(t)}{dt} = k_0 N_0 + \left[M(\dot{D}) - k_d(\dot{D}) - k_R^1 \right] N_1(t) - k_1(\dot{D}) N_1(t) \quad (43)$$

$$\frac{dN_2(t)}{dt} = k_1(\dot{D}) N_1(t) + \left[M(\dot{D}) - k_d(\dot{D}) - k_R^2 \right] N_2(t) - k_2(\dot{D}) N_2(t) \quad (44)$$

$$\frac{dN_3(t)}{dt} = k_1(\dot{D})N_1(t) + \left[M(\dot{D}) - k_d(\dot{D}) \right] N_3(t) - k_3(\dot{D})N_3(t) \quad (45)$$

$$\frac{dN_4(t)}{dt} = k_3(\dot{D})N_3(t) + \left[M(\dot{D}) - k_d(\dot{D}) \right] N_3(t) - k_4(\dot{D})N_4(t) \quad (46)$$

$$\frac{dN_5(t)}{dt} = k_4(\dot{D})N_4(t) \quad (47)$$

kde $N_i(t)$ je počet buniek v jednotlivých štádiách.

Prechodové rýchlosti obsahujú dve zložky: pozadovú (S) a radiačnú (R), pričom:

$$k_1(\dot{D}) = k_{1S}(\dot{D}) + k_{1R}(\dot{D}) \quad (48)$$

$$k_2(\dot{D}) = k_{2S}(\dot{D}) + k_{2R}(\dot{D}) / k_R^2 \quad (49)$$

$$k_3(\dot{D}) = M(\dot{D})P_4 \quad (50)$$

$$k_4(\dot{D}) = k_{4S}(\dot{D}) + k_{4R}(\dot{D}) \quad (51)$$

$$k_d(\dot{D}) = k_{dS}(\dot{D}) + k_{dR}(\dot{D}) \quad (52)$$

Parametre k_R^1 , k_R^2 a K sú nezávislé od dávkovej rýchlosti \dot{D} a ich hodnoty sú uvedené v tab.2. Pre rýchlosť mitózy platí

$$M(\dot{D}) = 1 - \exp(-M_i(\dot{D})) \quad (53),$$

kde

$$M_i(\dot{D}) = k_{dS}(\dot{D}) + k_{dR}(\dot{D}) \quad (54).$$

Radiačná zložka prechodovej rýchlosti k_{4R} vzniká dôsledkom straty proliferatívnej schopnosti okolitých buniek. To spôsobí zníženie intercelulárnej komunikácie medzi žijúcimi a neiniciovanými bunkami v miestnom spoločenstve. Nekontrolovateľný rast buniek (v stave 4) do preneoplastických kolónii klonov vyžaduje, aby najmenej N z X okolitých buniek bolo mŕtvych.

Tento jav nastáva pri dávkovej rýchlosti \dot{D} s pravdepodobnosťou :

$$k_{4R} = M(\dot{D}) \sum_{i=N}^X \frac{X!(1-f)^{X-i} f^i}{(X-i)! i!} \quad (55)$$

kde f je frakcia mŕtvych buniek v populácii susediacich X buniek.

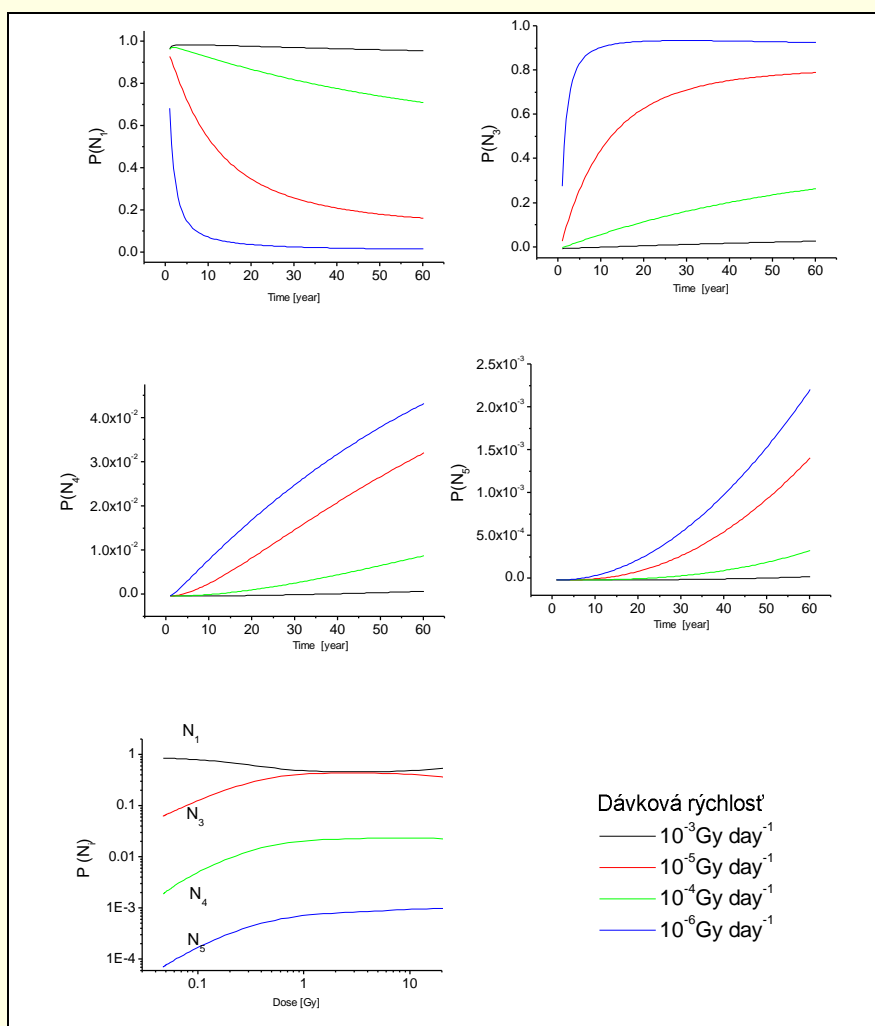
Pozadové prechodové rýchlostné konštanty (k_0 , k_{1S} , a k_{2S}) boli získané z *in vitro* štúdií. Numerické hodnoty parametrov sú zhrnuté v tab.2.

Časový priebeh buniek v jednotlivých štádiách

Pre ilustráciu sme metódou Runge-Kutta vypočítali časové priebehy pravdepodobností výskytu buniek (obr.11) v jednotlivých štádiách. Predpokladali sme kontinuálny ožarovací režim s konštantnou dávkovou rýchlosťou (10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} Gy/d). Výsledky sú znázornené na obr. 11. Pravdepodobnosť vzniku rakoviny $P(5)$ sme stotožnili s frakciou buniek v stave 5:

$$P(5) = \frac{N_5}{N_0 + N_1 + N_2 + N_3 + N_4 + N_5} \quad (56)$$

Z grafov vyplýva, že pravdepodobnosť výskytu buniek v základnom štádiu 1 klesá s dobou expozície, pričom sa bunky dostávajú do vyšších štádií karcinogenézy. Pravdepodobnosť vzniku rakoviny (štádium 5) so stúpajúcou dobou expozície vzrastá.



Obr.11. Priebehy pravdepodobnosti výskytov buniek v jednotlivých štádiách v závislosti od dĺžky ožarovania dávkovými rýchlosťami.

Dvojmutačný model

Dvojmutačný-model bol popísaný Leenhoutsom a Chadwickom (Leenhoutsom, Chadwickom, 1999). Bunka musela prejsť dvomi mutáciami, aby sa stala zhubne transformovanou. Na mutačné rýchlosti vplyvajú okrem radiácie aj rôzne iné karcinogénne faktory (napr. fajčiarske návyky). Model bol verifikovaný množstvom biologických a epidemiologických dát

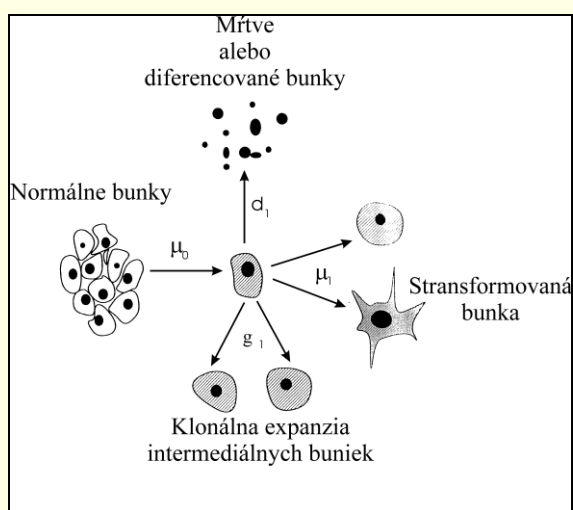
týkajúcich sa indukcie rakoviny pľúc z inhalácie produktov premeny radónu. Model však nedokázal uspokojivo predikovať pokles prírastku relatívneho rizika **ERR** s časom,

$$ERR - \text{prírastok relatívneho rizika definovaný podľa vzťahu: } ERR = \frac{O - E}{E}$$

kde:

O – označuje počet pozorovaných prípadov (napr. rakoviny pľúc),
E je počet prípadov očakávaných pri nulovej expozícii.

ktorý uplynul po expozícii. Little vo svojej práci modifikoval tento model a predpokladal, že počet vyfajčených cigariet vplýva len na prvú mutačnú rýchlosť. Lineárny nárast mutačnej rýchlosti (od počtu vyfajčených cigariet) nahradil exponenciálnym. Zvýšil počet mutačných rýchlostí na 3 a model verifikoval na epidemiologických dátach baníkov z Coloráda. Podľa týchto analýz tri mutačné rýchlosti adekvátnejším spôsobom predikujú časovú a vekovú závislosť rakovinového rizika ako dve. Radiačné riziko odvádzal z hazardných funkcií.



Obr.12.

Schéma dvojmutačného modelu.

μ_0 - mutačná rýchlosť,

μ_1, g, d – jednotlivé pravdepodobnosti procesov

Popis modelu

Schéma je zobrazená na obr.12. Predpokladali sme, že normálna somatická bunka (S) musí podstúpiť dve mutácie, aby sa stala malígna. Počet somatických buniek lineárne narastá s vekom pričom v dospelosti (20 rokov) dosahuje maximálnu hodnotu $H_1^{\max} = 10^7$ buniek:

$$H_1(t) = H_1^{\max} \frac{t}{20} \quad \text{pre } t < 20 \text{ rokov} \quad (57)$$

$$H_1(t) = H_1^{\max} \quad \text{pre } t > 20 \text{ rokov} \quad (58)$$

kde t je vek jedinca v rokoch. Bunky sa dostávajú do prechodového štádia /s mutačnou rýchlosťou μ_0 . V časovom intervale $(t, t+dt)$ sa s pravdepodobnosťou $g_1(t) dt$ rozdelia na dve rovnocenné dcérske bunky a s pravdepodobnosťou $\mu_1(t) dt$ na tumorovú. Bunka odumiera alebo sa diferencuje s pravdepodobnosťou $d_1(t) dt$. Z hľadiska karcinogenézy je smrť a diferenciácia rovnocenná, pretože obidva javy majú za následok odstránenie bunky.

Mutačné rýchlosti v jednotlivých štádiách sú dané sumou príspevkov od jednotlivých karcinogénnych faktorov X_k :

$$\mu_0 = P_{1,k} \cdot \exp(P_{2,k} \cdot X_k) + P \quad (59)$$

Ak predpokladáme, že prechod buniek medzi jednotlivými štádiami sa riadi kinetikou prvého rádu, potom pre stredný počet buniek v intermediálnom $I(t)$ a mutagénnom $M(t)$ štádiu možno zostaviť nasledovný systém diferenciálnych rovníc:

$$dI = \mu_0 H_1 dt + I(g_1 - \mu_1 - d_1) dt \quad (60)$$

$$dM = \mu_1 I dt \quad (61)$$

Malígne bunky sú náhodne rozmiestnené v tkanive a na detekovateľné tumory narastú približne po 5 rokoch .

Hodnoty radiačných parametrov P_i sa v pôvodných prácach získavali analýzou epidemiologických dát, minimalizáciou λ^2 .

LITERATÚRA

1. Sedlák, A.: Mikrodozimetrie a její aplikace, 1989
2. Brenner, D.,J.: The microdosimetry of radon daughters and its significance. In: Radiat. Prot. Dosim. 31, 1990, s. 399-403.
3. Kellerer A., Rossi, B.: A survey of approaches to radiation biophysics, In: Phys. Med. Biol. 17, 1972, s. 232-242.
4. Katz, R., Hofmann, W.: Biological effects of low doses of ionizing radiations: particle tracks in radiobiology. In: Nuclear Instruments and Methods 203, 1982, s. 433-442.
5. Goodhead, D., T.: Relationships of radiation track structure to biological effect - a re-interpretation of the parameters of the katz model, In: Nucl. Tracks Rad Meas 16 (2-3), 1989, s. 177-184.
6. Kraft, G., Kramer, M.: Linear-energy-transfer and track structure. In: Adv. Radiat. Biol. 17, 1993, s. 1-52.
7. Katz, R., Zachariah, R., Cucinitta, F.,A., Zhang, Ch.: Survey of cellular radiosensitivity parameters. In: Radiation Research 140, 1994, s. 356-365.
8. Sedlák, A.: Microdosimetric approach to the problem of lung cancer induced by radon progeny. In: Health Physics, Vol. 70, 1996. s. 680-688
9. Hui, T., E., Poston, J., W., Fisher, D., R.: The microdosimetry of radon decay products in the respiratorytract. In: Radiat. Prot. Dosim.,31, 1990, s. 405-411.
10. Caswell, R., S., Coyne, J., J.: Microdosimetry of radon and radon daughters. In: Radiat. Prot. Dosim 31, 1990, s. 395-398.
11. Caswell, R., S., Karam, L., R., Coyne, J., J.: Systematic of alpha particle energy spectra and linear energy (y) spectrafor radon daughters. In: Radiation Protection Dosimetry, Vol. 52, No. 1-4, 1994, s. 377-380.
12. Hofmann, W.: Microdosimetry and cellular radiation effects of radon progeny in human bronchial airways. In: Radiation Protection Dosimetry, Vol. 52, Nos. 1-4, 1994, s. 381-385.
13. Crawford-Brown, D., J., Hofmann, W.: An effect-specific track-length model for radiations of intermediate to high LET. In: Radiation research 126, 1991, s. 162-170.
14. Miller, R., C., Richards, M., Brenner, D., J., Hall, E., J., Jostes, R., Hui, T., E., Brooks, A., L.: Comparison of oncogenic transformation by accelerator-produced monoenergetic alpha particles and by polyenergetic alpha particles from radon progeny. In: Radiat. Res. 146, 1996, s. 75-80.
15. Nikezic, D., Yu, K., N.: Alpha-particle lineal energy spectra for the human lung. In: International Journal of Radiation Biology, Volume 78, Number 7, 2002, s. 605-609.
16. Sawant, S., G., Randers-Pehrson, G., Geard, C., R. et al.: The bystander effect in radiation oncogenesis: I. Transformation in C3H 10T(1)/(2) cells in vitro can be initiated in the unirradiated neighbors of irradiated cells. In: Radiat. Res. 155 (3), 2001, s. 397-401.

17. Brenner, D., J., Little, J., B., Sachs, R., K.: The bystander effect in radiation oncogenesis: II. A quantitative model. In: Radiat. Res. 155 (3), 2001, s. 402-408.
18. Crawford-Brown, D., J.: Generalized state - vector model of radiation carcinogenesis to consideration of dose rate. In: Mathematical Biosciences 115, 1993, s. 123-144.
19. Leenhouts, H., P.: Radon-induced lung cancer in smokers and non-smokers: Risk implications using a two mutation carcinogenesis model. In: Radiat Environ Bioph 38 (1), 1999, s. 57-71.
20. Crawford-Brown, D., J., Hofmann, W.: A generalized state-vector model for radiation-induced cellular transformation. In: Int. J. Radiat. Biol. 57 (2), 1990, s. 407-423.
21. Crawford-Brown, D., J., Hofman W.: Extension of a general state-vector model of radiation carcinogenesis to consideration of dose rate. In: Math. Bios. 115, 1993, s. 123-144.

KONTROLNÉ OTÁZKY

1. Od čoho predovšetkým závisia biologické účinky ionizujúceho žiarenia?
2. Má hodnota LET vplyv na závislosť účinkov – dávka a aký?
3. Čo je základnou myšlienkou zásahového modelu?
4. Ako je definovaná kváziprahová dávka D_q ?
5. Ktorý z modelov vychádza z predstavy, že biologický účinok ionizujúceho žiarenia závisí predovšetkým od fyzikálnej štruktúry dráhy nabitých častíc?
6. Aký model sa využíva na interpretáciu fyzikálno-chemických procesov v dozimetroch?
7. Na akom predpoklade je založený model prahovej špecifickej energie?
8. Čo sú to „glancing bunky“?
9. Na čom je založená teória duálnej akcie?
10. Ako je definovaná relatívna biologická účinnosť RBU?
11. Aký je základný predpoklad v LET modeloch?
12. Vysvetlite pojem „bystander efekt“!
13. Pri akých dávkach je bystander efekt dominantný?
14. Vymenujte štádiá karcinogenézy a popíšte ich!
15. Koľkými štádiami musia prejsť bunky v „state-vektor“ modeli, aby dosiahli konečný stav – nádor?
16. Od čoho závisia prechodové rýchlostné konštanty pri prechodoch medzi jednotlivými etapami transformácie buniek v „state-vektor“ modeli?
17. Aké karcinogénne faktory môžu ovplyvňovať mutačné rýchlosti?

SÚHRN

Biologický účinok IŽ sa charakterizuje v závislosti od absorbovanej dávky. Táto závislosť je charakterizovaná krivkou **účinkov – dávka**.

Zásahová teória - biologický účinok sa realizuje v jednej z veľkého počtu ožiarených biologických jednotiek, ktorá obsahuje citlivé miesto – terč.

Kváziprahová dávka - dávka vynaložená na produkciu subletálnych poškodení buniek.

Teória štruktúry stopy- „track structure“ model - biologický účinok IŽ závisí od fyzikálnej štruktúry dráhy nabitých častíc, t.j. časovej a priestorovej distribúcie deponovanej energie v subbunčných štruktúrach nanometrových veľkostí.

Model prahovej špecifickej energie - sledovaný biologický účinok sa prejaví pri prekročení prahovej hodnoty špecifickej energie z_0 v terči.

Teória duálnej akcie - IŽ vyvoláva najskôr primárne poškodenia, tzv. sublécie. Ich následnou interakciou vznikajú duálne poškodenia, ktoré sa manifestujú určitým pozorovateľným efektom - bunková inaktivácia, mutácia, maligná transformácia.

Relatívna biologická účinnosť RBU : $RBU = D_x / D_n$, kde D_x - dávka indukovaná žiarením X, D_n - dávka indukovaná neutrónmi

LET modely - predpokladajú, že pravdepodobnosť biologického účinku na jednotku dĺžky dráhy ionizujúceho žiarenia v citlivom objeme terčových jadier je pri fixovanom LET konštantná.

Bystander efekt – bunková komunikácia - zasiahnuté bunky vysielajú do svojho okolia signály vedúce k onkologickej odozve nezasiahnutých buniek.

Štádiá karcinogenézy – iniciácia (výsledok zmien v bunke), promócia (poruchy v medzibunkovej komunikácii), progresia (zmena kinetiky bunkového rastu, spôsobujúca nekontrolovateľnú expanziu) . Prechodové rýchlostné konštanty sú funkciou dávkovej rýchlosti.

Dvojmutačný-model - bunka musí prejsť dvomi mutáciami, aby sa stala zhubne transformovanou.



Návrat z acrobat readera -  (zatvorením okna)
