ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

"ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΒΛΑΒΩΝ DNA ΜΕ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΤΙΚΟΥΣ ΤΡΟΠΟΥΣ MONDE CARLO ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΧΑΜΗΛΕΣ ΔΟΣΕΙΣ ΙΟΝΤΙΖΟΥΣΑΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ"

Επιβλέπων Καθηγητής: Γεωργακίλας Αλέξανδρος Επίκ. Καθηγητής

Τριμελής επιτροπή : Κόκκορης Μιχάλης Αν .Καθηγητής

Κολλάρος Νίκος Ακτινοφυσικός

Φοιτητής : Κότσας Βασίλης ΑΜ 09107084

ΑΘΗΝΑ,

ΙΑΝΟΥΡΑΡΙΟΣ 2015

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω την απέραντη ευγνωμοσύνη μου στον Καθηγητή Αλέξανδρο Γεωργακίλα που μου έδωσε την ευκαιρία να ζήσω μία πολύ ενδιαφέρουσα και δημιουργική χρονιά. Με εμπιστεύθηκε, με δέχτηκε στην ομάδα του. Από την αρχή μέχρι το τέλος, ήταν δίπλα μου σε κάθε βήμα, Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Επ. Καθηγητή Δρ. Μιχάλη Κόκκορη που προσέφερε απλόχερα την εμπειρία του, μ και συνέβαλε στην διεκπεραίωση της εργασίας μου με τις συμβουλές του. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον ακτινοφυσικό του Ωνασείου Δρ.Νίκο Κολλάρο για την βοήθεια που μου προέφερε για να κατανοήσω πως λειτουργεί η επεμβατική διαδικασία που εντέλει προσομοιώσαμε. Σημαντική ήταν και η συμβολή της ειδικού Επιστήμονος στο τμήμα Δοσιμετρίας της Ε.Ε.Α.Ε Δρ. Ελευθερίας Καρίνου στις προσημειώσεις Monte Carlo και τον κώδικα MCNP. Επίσης ευχαριστώ τη συνάδελφο συμφοιτήτρια Λίνα Λιάρτη για την παροχή των τιμών DAP (Διπλωματική εργασία).

Χωρίς τη βοήθεια και των υπόλοιπων μελών της ομάδας δεν θα είχα φτάσει ως εδώ. Ευχαριστώ πολύ την Βιολέτα Γκίκα για την πολύτιμή βοήθεια που μου έδωσε από τα πρώτα βήματά της εργασίας μου και για την αναντικατάστατη παρουσία της τον καιρό της εκπόνησης της εργασίας. Χωρίς την δική της προσπάθεια δεν θα είχαν γίνει οι προσομοιώσεις με τους κώδικες MCNP και MCDS . Ακόμη θα ήθελα να ευχαριστήσω την Αντιγόνη Καλαμαρά για την βοήθεια που μου παρείχε με το MCNP .Τέλος ευχαριστώ πολύ τον συμφοιτητή μου Παπαδόπουλο Κώστα καθώς και όλους τους φίλους και την οικογένεια μου που μου στάθηκαν πολύ στη διάρκεια αυτής της δύσκολης περιόδου .

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ευχαριστίες iii

Περιεχόμενα 4

Summary 6

Περίληψη 7

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^{ο} 9

Εισαγωγή 9

1.1 Ιοντίζουσα ακτινοβολία 9

1.2 Πηγές ιονίζουσας ακτινοβολίας 9

1.3Διεισδυτικές Ικανότητες των Ιοντιζουσών Ακτινοβολιών 9

1.4 Ακτίνες-Χ 10

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^{ο} 13

Βλάβες DNA 13

2.1 Επίδραση των Ιοντιζουσών Ακτινοβολιών στους Βιολογικούς Οργανισμούς 13

2.2 Η δομή του ευκαρυωτικού κυττάρου 15

2.3 Το γενετικό υλικό 17

2.4 Η αλληλεπίδραση στους ακτινοβολίας με τα κύτταρα 18

2.5Καταστροφή του DNA του κυττάρου και βλάβες DNA 19

2.5 Μηχανισμοί επαγωγής ομαδοποιημένων βλαβών του DNA 20

2.6 Πειράματα που σχετίζονται με σύνθετες βλάβες στο DNA 21

2.7 Monte Carlo υπολογισμοί βλαβών DNA 21

2.9 Μηχανισμοί Επιδιόρθωσης 24

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^{Ο}Εφαρμογές της ιοντίζουσας ακτινοβολίας στην ιατρική 27

3.1 Μεγέθη που χρησιμοποιούνε για τη μέτρηση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας 28

3.2 Μέθοδοι δοσιμετρίας ασθενών 29

3.3 Όρια έκθεσης της ιοντίζουσας ακτινοβολίας 32

3. 4 Επεμβατική Καρδιολογία (IC) 34

Κεφάλαιο 4^{ο} 38

Πειραματική διαδικασία – Προσομοίωση 38

4.1 Μέθοδοι υπολογισμού Monte Carlo 38

4.1.1 MCNP-X 39

4.1.2 Αρχείο εισόδου (InputFile) 41

4.2 Μεθοδολογία υπολογισμών δοσιμετρικών μεγεθών με εφαρμογή του κώδικα Monte Carlo MCNPX και του γινομένου δόσης – επιφανείας DAP. 45

4.2.1 Συντελεστές μετατροπής σε παιδιατρικές καρδιολογικές επεμβάσεις. 47

4.2.2 Συμπεράσματα από τον υπολογισμό της δόσης μέσω του MCNP-X 54

4.3 Monte Carlo Damage Simulation (MCDS) 55

4.3.1 Αρχείο εισόδου του MCDS 55

4.3.2 Αρχείο εξόδου του MCDS 57

4.3.3 Αποτελέσματα 57

4.3.4 Συμπεράσματα από την προσομοίωση στο MCDS. 60

Κεφάλαιο 5^{ο} 62

Πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου (CancerRisk) 62

5.1 Πιθανότητες εμφάνισης καρκίνου 62

Συμπερασματα 69

Βιβλιογραφία 71

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α 73

Αρχείο εισόδου στο MCNP _X 73

Παράρτημα Β 79

Αρχείο εξόδου του MCDS 79

Παράρτημα Γ 80

Δεδομένα του Ωνασείου Νοσοκομείου 80

SUMMARY

The catheterization of the coronary arteries, known as the Interventional Cardiology (IC) in the field of medicine, particularly appreciated for the non-invasive nature compared with surgery . Both adults and children can benefit from this technique most often to diagnose or each -medication - the Coronary disease or congenital heart disease respectively. Investigation of the coronary arteries is through dynamic imaging X -ray. The radiation burden to the patient can be significant.Therefore the study of these low dose exposures especially for developing organisms like children is considered critical. Since experimental testing of these low dose effects is not always available, we initiated this approach by performing theoretical Monte Carlo simulations of the expected DNA damage in all cases. We studied and used in simulations 48different exposures.

In this thesis, we studied the level of radiation received from young age patients in the IC procedures. The wide range of the mass and the length of the body depending on the age of the patient requires a separate simulations Monte Carlo (MCNP- X) for the calculation of doses.As provided by Onassis Hospital, the dose - area product (DAP) was available for each patient. Therefore, we created four age groups according to international practice. The age groups are0-1.5, 2.5-7,7.5-12and 12.5-18 years old. Based on the DAP data, we calculated the corresponding dose for all age groups. Then we used the calculated dose as input file for a new simulation– code i.e. Monte Carlo that calculates the DNA damage (MCDS) for each dose. Finally, we computed the risk for causing cancer by using the online application ICRP. The results show that there is a significant probability of developing cancer from IC procedures done in young patients.

Περίληψη

Ο καθετηριασμός των στεφανιαίων αρτηριών, ονομάζεται και ως Επεμβατικής Καρδιολογία (IC) στον τομέα της ιατρικής , εκτιμάται ιδιαίτερα για τον μη επεμβατικό της χαρακτήρα σε σύγκριση με τη χειρουργική επέμβαση. Και οι ενήλικες και τα παιδιά μπορούν να επωφεληθούν από αυτή την τεχνική πιο συχνά για τη διάγνωση ή και θεραπεία της Στεφανιαίας Νόσου ή Συγγενούς Καρδιοπάθειας αντίστοιχα . Η διερεύνηση των στεφανιαίων αρτηριών γίνεται μέσω δυναμική απεικόνιση ακτίνων X-ray. Η επιβάρυνση με ακτινοβολία για τον ασθενή μπορεί να είναι σημαντική σε κάποιες περιπτώσεις. Αναδεικνύεται επομένως η αναγκαιότητα μελέτη των επιπτώσεων ύστερα από έκθεση σε αυτές τις χαμηλές δόσεις ακτινοβολίας και ειδικά σε αναπτυσσόμενους οργανισμούς δηλ. παιδιά.Βασιζόμενοι στο γεγονός ότι η πειραματική μέτρηση των επιπτώσεων της ακτινοβολίας όπως π.χ. βλάβες DNAδεν είναι πάντα εφικτή και εμπεριέχει πολλές δυσκολίες, ξεκινήσαμε με την προσομοίωση των βλαβών σε κάθε περίπτωση χρησιμοποιώντας εξελιγμένες τεχνικές προσομοίωσης Monte Carlo. Συνολικά 48 ασθενών τα δεδομένα μελετήθηκαν.

Συγκεκριμένα, στην παρούσα εργασία υπολογίσαμε το ποσό της ακτινοβολία που λαμβάνουν ασθενείς μικρής ηλικίας κατά τις IC διαδικασίεςμέσω προσομοίωσης Μόντε Καρλο. Η μεγάλη ποικιλία στη μάζα και το μήκους του σώματος ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς απαιτεί ξεχωριστές προσομοιώσεις Monte Carlo (MCNP-X) για τον υπολογισμό των δόσεων. Οι ηλικιακές ομάδες που χωρίσαμε τους ασθενείς ήταν οι εξής τέσσερεις :0-1.5 ετών, 2.5-7.5 ετών, 7.5-12.5ετώνκαι 12.5-18 ετών.Ο διαχωρισμός έγινε με βάση την διεθνή βιβλιογραφία. Ως δεδομένο από το Ωνασείο Νοσοκομείο όπου πραγματοποιούνται τέτοιες οι επεμβάσεις είχαμε το γινόμενο δόσης-επιφάνειας (DAP) την ηλικιακή ομάδα που ανήκει ο κάθε ασθενής.

Αφού υπολογίστηκε η δόση για όλα τα δεδομένα DAP και για όλες τις ηλικιακές ομάδες,χρησιμοποιήσαμε την υπολογισμένη δόση ως αρχείο εισόδου για μια νέα προσομοίωση Monte Carlo που υπολογίζει τις βλάβες DNA (MCDS). Τέλος υπολογίστηκε ο κίνδυνος για την πρόκληση καρκίνου με τη χρήση του πλατφόρμας Radiation Risk Assessment Tool της ICRP.

Φάνηκε ότι υπάρχει μια σημαντική πιθανότητα εμφανιστής καρκίνου από τις επεμβατικές διαδικασίες που γίνονται σε ασθενείς μικρής ηλικίας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο

Εισαγωγή

1.1 Ιοντίζουσα ακτινοβολία

Η ιοντίζουσα ακτινοβολία αναφέρεται σε υποατομικά σωματίδια που κατά την αλληλεπίδρασή τους με ένα άτομο μπορούν, είτε να το εξαναγκάσουν να απωλέσει ένα ηλεκτρόνιο, είτε να διασπάσει τον πυρήνα του. Η εμφάνιση του φαινομένου του ιονισμού εξαρτάται από την ενέργεια των ανεξάρτητων σωματιδίων (ή κυμάτων) και όχι από τον συνολικό αριθμό αυτών. Παραδείγματα ιοντίζουσας ακτινοβολίας στοιχειοθετούν τα φωτόνια (ακτίνες Χ, ακτίνες γ), τα νετρόνια, τα πρωτόνια, τα ηλεκτρόνια και τα ποζιτρόνια[1].

1.2 Πηγές ιονίζουσας ακτινοβολίας

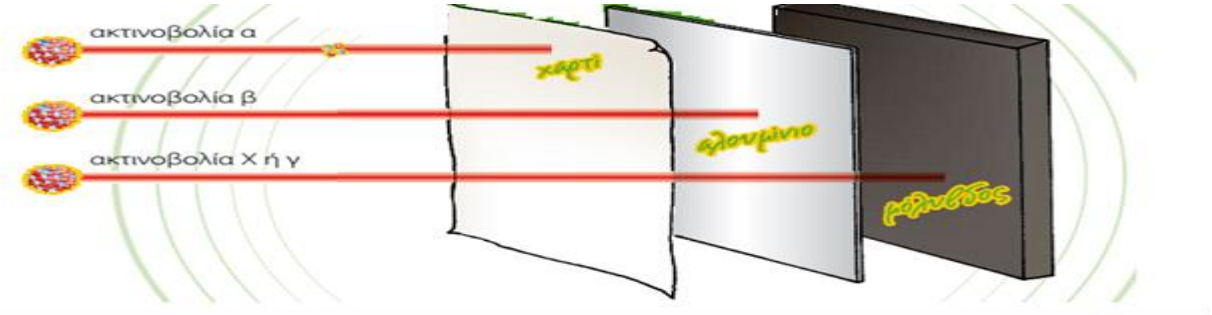
Η ιοντίζουσα ακτινοβολία εμφανίζεται εξαιτίας φυσικών διαδικασιών, όπως η εξασθένιση του ουρανίου στη Γη, αλλά και από τεχνητές διαδικασίες, όπως η χρήση ακτίνων Χ για ιατρικούς λόγους. Συνεπώς η ακτινοβολία χαρακτηρίζεται ως φυσική ή τεχνητή ανάλογα με την πηγή της. Οι φυσικές πηγές ακτινοβολίας περιλαμβάνουν τις Κοσμικές Ακτίνες, τις ακτίνες γ από τη Γη, τα προϊόντα της εξασθένισης του ραδονίου στον αέρα, καθώς και άλλα που βρίσκονται σε φαγητά και ποτά. Οι τεχνητές πηγές περιλαμβάνουν τις ακτίνες Χ, που χρησιμοποιούνται για ιατρικούς σκοπούς, κατάλοιπα από την πυρηνική βιομηχανία, βιομηχανικές ακτίνες γ. Η ενέργεια των ιοντιζουσών ακτινοβολιών μετρείται σε μονάδες του ηλεκτρονιοβόλτ (eV),που ορίζεται ως η ενέργεια που προσλαμβάνει ένα ηλεκτρόνιο όταν επιταχυνθεί μέσω μιας διαφοράς δυναμικού ενός Volt.

1.3Διεισδυτικές Ικανότητες των Ιοντιζουσών Ακτινοβολιών

Τα σωματίδια-α είναι πολύ βαριά σωματίδια και ταξιδεύουν αργά μέσα στην ύλη. Έτσι, η πιθανότητα να αλληλοεπιδράσουν με άτομα στην πορεία τους είναι πολύ μεγάλη. Σε κάθε αλληλεπίδραση χάνουν και μέρος της ενέργειάς τους με αποτέλεσμα να χάνουν γρήγορα όλη τους την ενέργεια και να διεισδύουν έτσι σε μικρές αποστάσεις. Δεν μπορούν να διαπεράσουν ένα κομμάτι χαρτί ή την επιφάνεια του δέρματος. Τα σωματίδια-α θεωρούνται επικίνδυνα για την υγεία μας μόνο στην περίπτωση που εισέλθουν στον οργανισμό με την κατάποση ή την εισπνοή αντίστοιχου υλικού που τα εκπέμπει.

Τα σωματίδια-β και τα ποζιτρόνια είναι πολύ μικρότερα και ταξιδεύουν πολύ πιο γρήγορα από τα σωματίδια-α. Έτσι αλληλοεπιδρούνε πιο αργά με την ύλη με αποτέλεσμα να διεισδύουν σε μεγαλύτερες αποστάσεις μέσα στην ύλη. Δεν μπορούν να διαπεράσουν λεπτά στρώματα πλαστικού ή μετάλλου και, όπως και τα σωματίδια-α, είναι επικίνδυνα μόνο κατά την εισπνοή ή κατάποση.

Οι ακτίνες-Χ και -γ είναι ηλεκτρομαγνητικές ακτινοβολίες υψηλής ενέργειας που αλληλοεπιδρούνε ελάχιστα με την ύλη. Για το λόγο αυτό ταξιδεύουν μεγάλες αποστάσεις στο μέσο και θεωρούνται επικίνδυνες για τον άνθρωπο. Η καλύτερη προστασία από αυτές γίνεται με πολλά στρώματα μόλυβδου ή άλλου πυκνού μέσου.



Σχήμα 1.1Διεισδυτικές Ικανότητες των Ιοντιζουσών Ακτινοβολιών

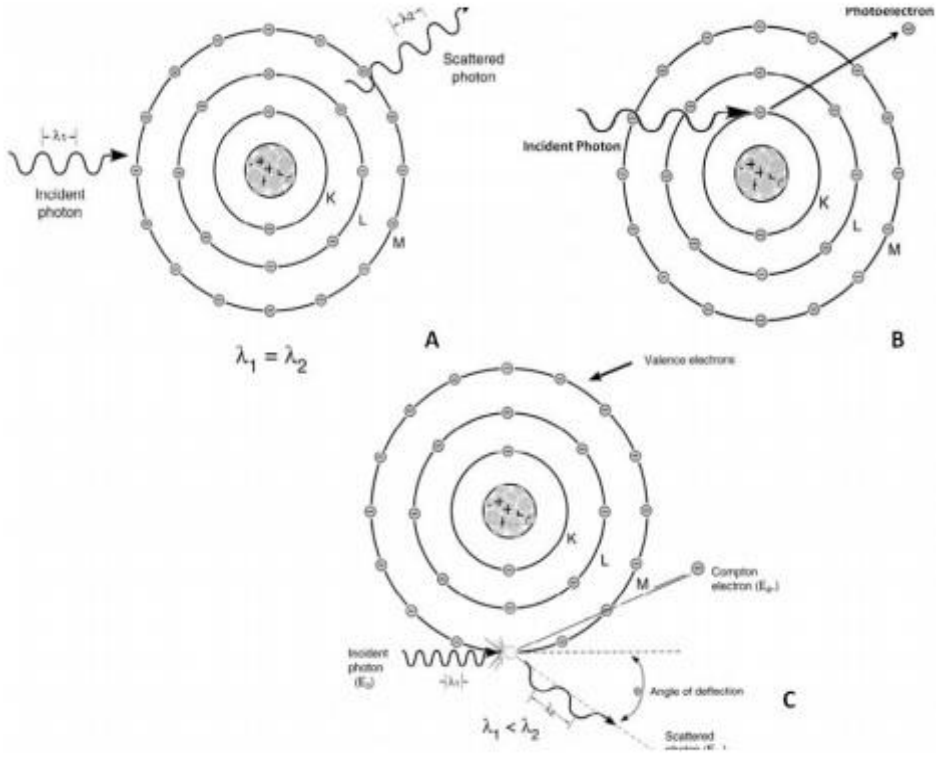
1.4 Ακτίνες-Χ

Οι Ακτίνες-Χ είναι μια μορφή ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας που αποτελείται από ενεργητικά φωτόνια. Έχουν μήκος κύματος μεταξύ 10 nm και 0.01 nm, δηλαδή περίπου 104 φορές μικρότερο από το μήκος κύματος της ορατής ακτινοβολίας.Η ενέργεια ενός ακτίνων Χ προσδιορίζεται από την εξίσωση:

$$E = h\nu$$

Οπού $h = 6.63 \times 10^{-34} j \times s$ και ν είναι η συχνότητα του ηλεκτρομαγνητικού κύματος. Κατά τη διάρκεια της αλληλεπίδρασης μεταξύ ακτίνων Χ και την ύλη, η ενέργεια των φωτονίων των ακτίνων Χ μεταφέρεται στα ηλεκτρόνια. Ηαλληλεπίδραση ακτίνων-Χ με την ύλη έχει ως αποτελέσματα τοπική εναπόθεση ενέργειας. Παρατηρούνται κυρίως τρεις τύποι αλληλεπιδράσεων

σε επίπεδο ενέργειας κατά την παρατήρηση ακτίνων-Χ: ελαστική σκέδαση (Rayleigh)(A), σκέδαση Compton(C), φωτοηλεκτρικό φαινόμενο(B).



Σχήμα 1.2(A) coherent scatter; (B) photoelectric scatter; (C) Compton scatter[2].

Ελαστική Σκέδαση (Rayleigh)

Η σκέδαση Rayleigh συμβαίνει όταν τα χαμηλής ενέργειας φωτόνια των ακτίνωνΧ σκεδάζουν ένα άτομο, χωρίς καμία απώλεια ενέργειας. Δεν υπάρχει ανταλλαγή ενέργειας των ακτίνων Χ στο μέσον. Ωστόσο, τα σκεδαζόμενα φωτόνια έχουν επιβλαβείς επιδράσεις κατά την ιατρική απεικόνιση. Η σκέδαση Rayleigh είναι πιο πιθανό να συμβεί όταν χαμηλής ενέργειας ακτίνες Χ προσπίπτουν σε υλικά με υψηλό ατομικό αριθμό (Z).

Φωτοηλεκτρικό φαινόμενο

Το φωτοηλεκτρικό φαινόμενο ανακαλύφθηκε από τον Άλμπερτ Αϊνστάιν το 1905. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να συμβεί μόνο στην περίπτωση που το εισερχόμενο φωτόνιο έχει ενέργεια αρκετή

ώστε να υπερνικήσει την ενέργεια συνδέσεως του ηλεκτρονίου που εξέρχεται. Το ηλεκτρόνιο που εξέρχεται έχει κινητική ενέργεια

$$E=h\nu-b$$

όπου hν η ενέργεια του φωτονίου και b η ενέργεια συνδέσεως του ηλεκτρονίου. Το φωτόνιο οδεύει μέσα στην ύλη προκαλώντας ιονισμούς έως ότου χάσει όλη την ενέργεια.Το φωτοηλεκτρικό φαινόμενο κυριαρχεί στις χαμηλές ενέργειες (μερικές εκατοντάδες keV).

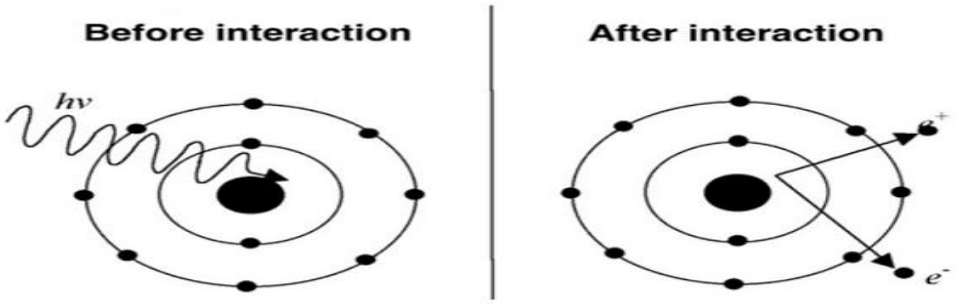
Σκέδαση Compton

Πρόκειται βασικά για συγκρούσεις με τα χαλαρά δεσμευμένα στις εξωτερικέςτροχιές ηλεκτρόνια. Το προσπίπτον φωτόνιο αποκλίνει κατά γωνία θ. Μέρος της ενέργειάς του μεταφέρεται στο «ελεύθερο ηλεκτρόνιο». Το ηλεκτρόνιο απορροφείται σχεδόν αμέσως από τα γύρω ιόντα του περιβάλλοντος. Το διαχεόμενο φωτόνιο συγκρατεί ένα μεγάλο ποσοστό της προσπίπτουσας ενέργειας και επανασυγκρούεται με άλλα ηλεκτρόνια.

Δίδυμη γένεση

Η δίδυμη γένεση αναφέρεται στην παραγωγή ενός ζεύγους σωματιδίου - αντισωματιδίου, όταν ένα φωτόνιο αλληλοεπιδράσει με τον πυρήνα. Για να συμβεί αυτό πρέπει να υπάρχει αρκετή ενέργεια, τουλάχιστον τόση όση είναι η μάζα ηρεμίας των δύο σωματιδίων. Κατά τη διάρκεια της παραγωγής όλοι οι διατηρήσιμοι κβαντικοί αριθμοί (στροφορμή, ηλεκτρικό φορτίο, λεπτονικός αριθμός, παραδοξότητα) διατηρούνται. Για παράδειγμα ένα φωτόνιο μετατρέπεται σε ένα ζεύγος ηλεκτρονίου - ποζιτρονίου. Η ενέργεια του φωτονίου πρέπει να είναι τουλάχιστον 2 × 0.511MeV = 1.02MeV και η αντίδραση:

$$\gamma+\gamma\rightarrow e^{+}+e^{-}$$



Σχήμα.3 Σχηματική αναπαράσταση της δίδυμης γένεσης. Το φωτόνιο αλληλοεπιδρά με το περιβάλλον του πυρήνα και ένα ζεύγος ηλεκτρονίου - ποζιτρονίου δημιουργείται. [Πηγή: RadiationPhysicsforMedicalPhysicists, PodgorsakEB,2005].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^{ο}

Βλάβες DNA

Εισαγωγή

Σκοπός της διπλωματικής εργασίας είναι η πρόβλεψη μέσω προσομειώσεων Monte Carlo των σύνθετων βλαβών στο γενετικό υλικό (DNA) ύστερα από έκθεση σε χαμηλές δόσεις ακτινοβολίας σχετικές με εξετάσεις ακτίνων Χ επεμβατικής καρδιολογίας σε άτομα μέχρι 18 ετών. Για αυτό τον λόγο στο κεφάλαιο αυτό γίνεται αναφορά στην δομή και στις βλάβες που έχουν διαπιστωθεί μέχρι τώρα και ποιες συνέπειες έχουν για τον άνθρωπο. Ακόμη παρουσιάζεται το πρόγραμμα Monte Carlo DNA damage Simulation (MCDS) που υπολογίζει τις αναμενόμενες σύνθετες βλάβες στο γενετικό υλικό.

2.1 Επίδραση των Ιοντιζουσών Ακτινοβολιών στους Βιολογικούς Οργανισμούς

Η αλληλεπίδραση των ιοντιζουσών ακτινοβολιών με το ανθρώπινο σώμα, που οφείλεται είτε σε εξωτερικές πηγές είτε σε εσωτερική μόλυνση του σώματος από ραδιενεργές ουσίες, οδηγεί σε βιολογικά αποτελέσματα, που μπορεί αργότερα να φανούν ως κλινικά συμπτώματα. Η φύση και η

σοβαρότητα αυτών των συμπτωμάτων καθώς και η χρονική στιγμή κατά την οποία θα εμφανιστούν εξαρτώνται από την απορροφούμενη ποσότητα της ακτινοβολίας και το ρυθμό με τον οποίο αυτή λαμβάνεται. Οι βλάβες από ιοντίζουσες ακτινοβολίες μπορούν να διακριθούν σε δύο κατηγορίες: τα σωματικά αποτελέσματα, στα οποία η βλάβη εμφανίζεται στο άτομο που ακτινοβολείται και τα κληρονομικά αποτελέσματα, τα οποία εμφανίζονται στους απογόνους του ατόμου που ακτινοβολείται εξ αιτίας της βλάβης στα γονίδια των αναπαραγωγικών κυττάρων -τους γονάδες[3].

Κατά την ακτινοβόληση έμβιας ύλης, η ενέργεια που απορροφείται επιφέρει αλλαγές στο βιολογικό υλικό. Οι βιολογικές αυτές μεταβολές κατηγοριοποιούνται στα εξής τρία στάδια:

•*<u>το φυσικό στάδιο, το οποίο έχει διάρκεια περίπου</u>*10^{-13}*<u>sec</u>*

Κατά το στάδιο αυτό η ιοντίζουσα ακτινοβολία που εισχωρεί στην ύλη, αποδίδει ενέργεια υπό την μορφή ιοντισμού ατόμων, δημιουργώντας δηλαδή ιόντα και διεγέρσεις. Το ποσό της ενέργειας που αποτίθεται εξαρτάται από το είδος της ακτινοβολίας και από τη γραμμική μετάδοση ενέργειας (L.E.T.). Η LET είναι ένα μέγεθος που μετρά την εναπόθεση της ενέργειας μιας δέσμης ακτινοβολίας καθώς διέρχεται μέσα από την ύλη.

•*<u>το χημικό στάδιο διάρκειας περίπου</u>*10^{-10}*<u>sec</u>*

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, στο προηγούμενο στάδιο της αλληλεπίδρασης δημιουργούνται ιοντισμένα άτομα και ελεύθερα ηλεκτρόνια στην έμβια ύλη. Όπως είναι γνωστό, η έμβια ύλη αποτελείται σε ένα μεγάλο ποσοστό της, περίπου 60 – 80 %, από νερό. Άρα κατά κύριο λόγο με την επίδραση της ακτινοβολίας συντελείται η αντίδραση της ραδιόλυσης του νερού.Κατά την ραδιόλυση παράγονται ιόντα H_2O^+ και H_2O^- σύμφωνα με τις παρακάτω αντιδράσεις:

$$H_2O\ h\nu \rightarrow H_2O^+ + e^- \quad \text{και} \quad e^- + H_2O \rightarrow H_2O^-$$

Τα ιόντα αυτά διασπώνται σχεδόν αμέσως παρέχοντας ελεύθερες ρίζες υδρογόνου και υδροξυλίου οι οποίες είναι εξαιρετικά δραστικές και επιφέρουν μια πληθώρα αλληλεπιδράσεων. Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ελεύθερων ριζών, παράγουν προϊόντα όπως H_2O_2 ,H_2O και H_2, ενώ οι αλληλεπιδράσεις ελεύθερων ριζών με τα παράγωγα τους μπορούν να παράγουν περαιτέρω ελεύθερες ρίζες. Ακόμα δημιουργούνται αλληλεπιδράσεις των ελεύθερων αυτών ριζών με μόρια οργανικών ριζών με αποτέλεσμα την μετατροπή των μορίων αυτών σε εξαιρετικά δραστικές ελεύθερες ρίζες σύμφωνα με τις παρακάτω αντιδράσεις:

$$RH + OH^{\bullet} \rightarrow R^{\bullet} + H_2O \quad \text{και} \quad RH + H^{\bullet} \rightarrow R^{\bullet} + H_2$$

Όπου RH συμβολίζει ένα μόριο μεγάλο-μοριακής οργανικής ουσίας. Οι βλάβες που προκαλούνται στα έμβια συστήματα από την δράση αυτή των ελεύθερων ριζών καλούνται ΄΄έμμεσος δράση΄΄ της ιοντίζουσας ακτινοβολίας. Οι βλάβες οι οποίες προκαλούνται από την έμμεσο δράση είναι εξαιρετικά επιβλαβείς, όπως και οι βλάβες που προκαλούνται από τον απευθείας ιοντισμό των ατόμων, δηλαδή την΄΄άμεσο δράση΄΄ των ιοντιζουσών ακτινοβολιών.Κατά τηντελευταία συντελούνται αλλαγές λόγω ιοντισμού σε μακρομόρια όπως το DNA, τα οποία λόγω μοναδικότητας προκαλούν σημαντικές βλάβες στα κύτταρα [4].

•*<u>το βιολογικό στάδιο με διάρκεια που εκτείνεται από μερικά λεπτά έως και ολόκληρες γενεές</u>*

Το βιολογικό στάδιο είναι αυτό που ακολουθεί τα δύο προηγούμενα. Πρόκειται για το στάδιο όπου μελετάται η επίδραση της ακτινοβολίας στη λειτουργία απλών και σύνθετων πολυκύτταρων οργανισμών. Ενώ τα προηγούμενα στάδια συμβαίνουν σε πολύ μικρό χρονικό διάστημα, το βιολογικό στάδιο μπορεί να διαρκέσει από λίγα λεπτά έως και γενεές. Αυτό οφείλεται στην πολυπλοκότητα των βιολογικών συστημάτων και κυρίως στο ότι είναι ανοικτά συστήματα. Η αλλοίωση για παράδειγμα μιας πρωτεΐνης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την ελλιπή της λειτουργία στην παρασκευή ενός ενζύμου, το οποίο ευθύνεται για μια συνολικότερη λειτουργία του οργανισμού. Αυτό βέβαια οδηγεί στο συμπέρασμα ότι οι αλλοιώσεις που συμβαίνουν σε επίπεδο μακρομορίων ή κυττάρων δρουν πολλαπλασιαστικά καθώς ανεβαίνουμε τα επίπεδα οργάνωσης ενός οργανισμού. Βέβαια κατά την διάρκεια αυτού του σταδίου ο κάθε οργανισμός θέτει σε λειτουργία επιδιορθωτικούς μηχανισμούς που είναι σε θέση να επιδιορθώσουν τις προκληθείσες βλάβες. Η έκταση των βλαβών σε αυτό το επίπεδο, ακόμα και μετά την δράση των επιδιορθωτικών μηχανισμών, διαφέρει από ένα σύστημα σε ένα άλλο. Αυτό εξαρτάται από παράγοντες όπως η ένταση της ακτινοβολίας, η διάρκεια της έκθεσης σε αυτήν, καθώς και η ακτινοευαισθησία του συστήματος, ένας παράγοντας ο οποίος απασχολεί την παρούσα εργασία[4].

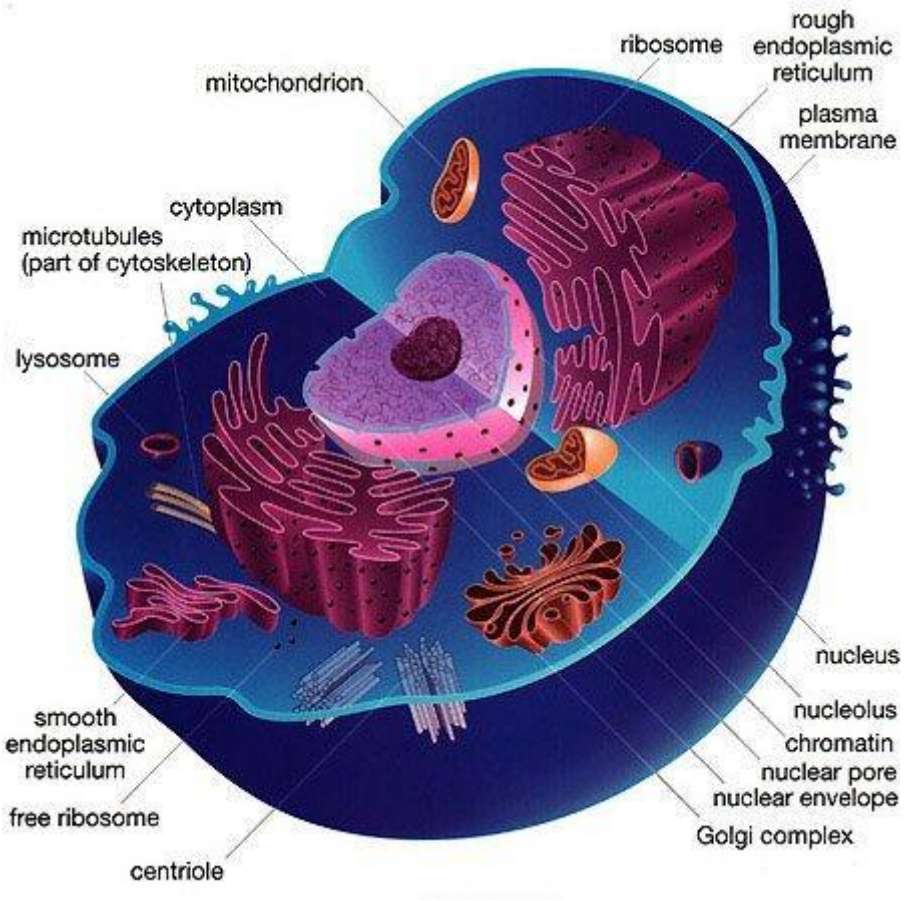
<u>2.2 Η δομή του ευκαρυωτικού κυττάρου</u>

Ο ανθρώπινος οργανισμός είναι συνάρτηση ενός συνόλου κυττάρων διαφορετικής σύστασης (μυϊκά, νευρικά, οστικά, λιποκύτταρα). Κύτταρο ονομάζεται η βασική δομική και λειτουργική μονάδα που εκδηλώνει το φαινόμενο της ζωής. Έτσι, ως κύτταρο νοείται το μικρότερο δομικό συστατικό της έμβιας ύλης, που αποτελείται από μια συστηματικά οργανωμένη ομάδα μορίων, που

βρίσκονται σε δυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ τους. Το κύτταρο διαθέτει μορφολογική, φυσική και χημική οργάνωση και την ικανότητα της αφομοίωσης, της ανάπτυξης και της αναπαραγωγής.Τα υπαρκτά σήμερα κύτταρα χωρίζονται σε προκαρυωτικά και ευκαρυωτικά.

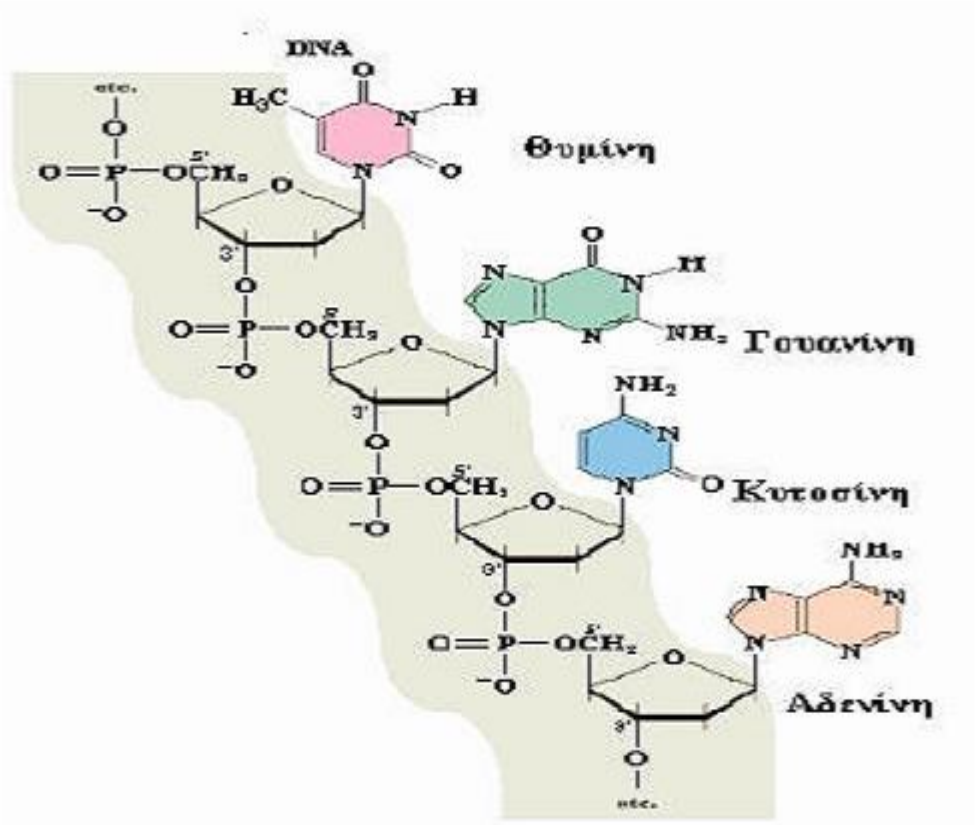
Ευκαρυωτικά

Τα ευκαρυωτικά κύτταρα χαρακτηρίζονται από σαφή διαφοροποίηση του κυτταροπλάσματος. Το γενετικό υλικό των ευκαρυωτικών κυττάρων διαχωρίζεται από το κυτταρόπλασμα με τον πυρηνικό φάκελο. Στον πυρήνα υπάρχουν τα ινίδια χρωματίνης (που σχηματίζονται από DNA, ιστόνες και μη ιστονικές πρωτεΐνες) και ένας ή περισσότεροι πυρηνίσκοι. Στο κυτταρόπλασμα υπάρχουν πολυάριθμα ριβοσώματα και μεμβρανικά συστήματα που σχηματίζουν το ενδοπλασματικό δίκτυο, τη συσκευή Golgi, τα μικροσωμάτια, τα μιτοχόνδρια και ένα μεγάλο αριθμό διαφόρων κυστιδίων. Σε όλα τα ευκαρυωτικά κύτταρα υπάρχουν μικροσωληνίσκοι και μικροϊνίδια, τα οποία μαζί με τα ενδιάμεσα ινίδια που παρατηρούνται στα ζωικά κύτταρα, αποτελούν τον κυτταρικό σκελετό.



2.3 Το γενετικό υλικό

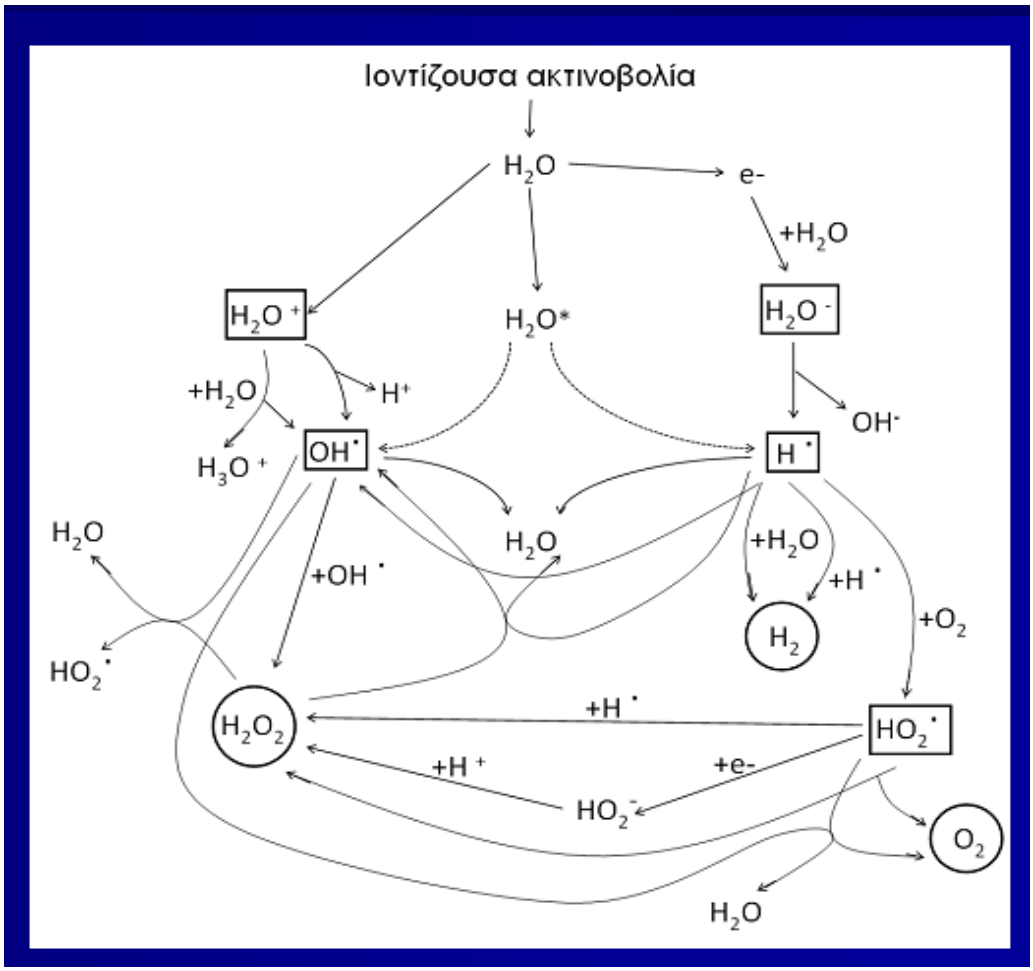
Τα πυρηνικά οξέα, ριβοζονουκλεϊνικό οξύ (RNA) και δεοξυριβοζονουκλεϊνικό οξύ (DNA),αποτελούν τα μόρια αποθήκευσης πληροφορίας των έμβιων όντων.Πρόκειται για μακριάβιοπολυμερή που σχηματίζονται από επαναλαμβανόμενες υποομάδες, τα νουκλεοτίδια,κύριος ρόλος των οποίων είναι η αποθήκευση και ανάκληση βιολογικών πληροφοριών.Ένα νουκλεοτίδιο αποτελείται από έναν αζωτούχο δακτύλιο (βάση), που συνδέεται με ένα σάκχαρο με 5 άτομα C (πεντόζη, ριβόζη ή δεσοξυριβόζη) και μία ή περισσότερες φωσφορικές ομάδες, συνδεδεμένες στο σάκχαρο. Τα νουκλεϊνικά οξέα που βασίζονται στο 8σάκχαρο ριβόζη είναι γνωστά ως ριβοζονουκλεϊνικά (RNA) και περιέχουν τις βάσεις αδενίνη(A), ουρακίλη (U), γουανίνη (G) και κυτοσίνη (C), ενώ εκείνα που βασίζονται στηδεοξυριβόζη ονομάζονται δεοξυριβοζονουκλεϊνικά (DNA) και περιέχουν τις βάσεις αδενίνη, θυμίνη (T), γουανίνη και κυτοσίνη. Το DNA συνήθως υπάρχει στη μορφή ενός δίκλωνου μορίου μέσα στο κύτταρο, αποτελούμενου από 2 πολυνουκλεοτιδικές αλυσίδες με αντιπαράλληλη κατεύθυνση, που συγκρατούνται από δεσμούς υδρογόνου ανάμεσα στις βάσεις τους και λειτουργεί ως μακροπρόθεσμη «αποθήκη» κληρονομικών πληροφοριών.



Σχήμα 2.2 Η δομή της διπλής έλικας[http://users.sch.gr/dgspanos/DNA/4.htm**]**.

2.4 Η αλληλεπίδραση στους ακτινοβολίας με τα κύτταρα

Το βασικό συστατικό των κυττάρων είναι το νερό. Έτσι, αυτό που κυρίως συμβαίνει όταν ένα ραδιενεργό σωματίδιο εισέρχεται στο κύτταρο είναι ο ιοντισμός του νερού. Σχηματίζονται αρκετές ουσίες από στους οποίες οι πιο σημαντικές είναι οι ρίζες του υδροξυλίου $OH^{\bullet}$ και το υπεροξείδιο του υδρογόνου H_2O_2. Το τελευταίο είναι ιδιαίτερα τοξικό για τα βιολογικά μόρια και σταθερό μέσα στο κύτταρο. Μπορεί να απομακρυνθεί από ένα σημαντικό αριθμό ενζύμων τα οποία υπάρχουν στο κύτταρο για προστασία από αυτήν ακριβώς την ουσία.



Σχήμα 2.3 Βιολογική επίδραση σε μοριακό επίπεδο: έμμεση δράση στους ιοντίζουσας ακτινοβολίας ραδιόλυσης του νερού [πηγή : σημειώσεις Π. Παπαγιάννη Επίκ. Καθηγητής Ιατρική Σχολή Αθηνών].

Υπάρχει πάντα η πιθανότητα η ακτινοβολία να χτυπήσει ένα μόριο DNA αλλά αυτή είναι πολύ μικρότερη από την πιθανότητα της έμμεσης καταστροφής εξαιτίας του υπεροξειδίου του υδρογόνου. Μαζική καταστροφή στο κύτταρο λόγω ραδιενέργειας συνήθως οδηγεί στο θάνατο του κυττάρου. Αυτό μπορεί να ακούγεται άσχημο αλλά είναι στην πραγματικότητα καλύτερο από την κατάσταση όπου ένα κύτταρο έχει πάθει ζημιά σε σημείο όπου η άμυνά του να καταβληθεί. Τότε

υπάρχει πιθανότητα το υπεροξείδιο του υδρογόνου να καταστρέψει το βασικό μηχανισμό του κυττάρου, τα ένζυμα ακόμα και το ίδιο το DNA. Αν και το κύτταρο έχει πολλούς μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA, αυτοί μπορεί να έχουν καταβληθεί με αποτέλεσμα την λάθος αναπαραγωγή του DNA. Αν η βλάβη προκληθεί στα γονίδια που είναι υπεύθυνα για την αναπαραγωγή του κυττάρου τότε αυτό (και οι απόγονοί του) συνεχίζουν να αναπαράγονται χωρίς έλεγχο. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μια προκαρκινική κατάσταση και πιθανότατα καρκινική.

2.5 Καταστροφή του DNA του κυττάρου και βλάβες DNA

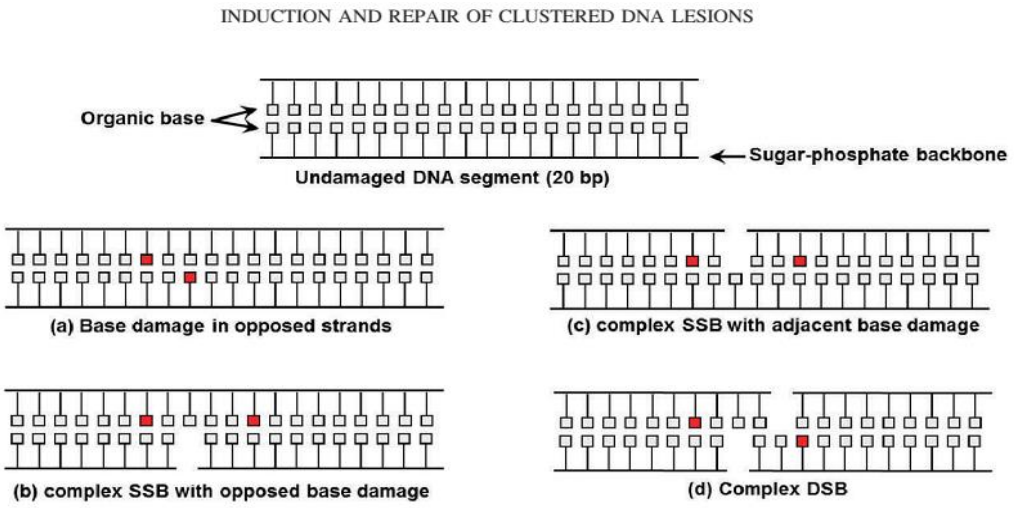
Οι ιοντίζουσες ακτινοβολίες προκαλούν εκτός από τη ραδιόλυση του νερού το «σπάσιμο» σημαντικών βιολογικών μορίων. Τα αποτελέσματα της ακτινοβόλησης είναι ο ιοντισμός και η διέγερση ατόμων και η αποκοπή ριζών από μόρια. Οι ρίζες αυτές συμπεριφέρονται παρόμοια με τα προϊόντα της ραδιόλυσης και μπορούν δευτερογενώς να επιδράσουν με αυτά. Ο βασικός στόχος των ιοντιίζουσών ακτινοβολιών, όσον αφορά τη βιολογική σημασία για την επιβίωση του κυττάρου, είναι το μόριο του DNA. Το μόριο αυτό περιέχει τη γενετική πληροφορία που απαιτείται για την αυτοαντιγραφή (self-replication), τη βιοχημική ανανέωση στο κύτταρο και την κυτταρική διαίρεση. Η βλάβη που συσχετίζεται καλύτερα με τα βιολογικά αποτελέσματα της ιοντίζουσας ακτινοβολίας και ειδικότερα με τον κυτταρικό θάνατο, είναι οι δίκλωνες θραύσεις του DNA(DSBs). Ακόμα και για ακτινοβολίες χαμηλού LET, η αύξηση της απώλειας ενέργειας των δευτερογενών φορτισμένων ηλεκτρονίων στο τέλος της τροχιάς τους μπορεί να οδηγήσει σε σύνθετες ή αλλιώς ομαδοποιημένες βλάβες του DNA (clustered DNA damage), οι οποίες περιλαμβάνουν μία ή περισσότερες δίκλωνες θραύσειςκαθώς και αρκετές μονόκλωνες και βλάβες βάσεων ή και αβασικά σημεία. Τέτοιες εστίες σύνθετων βλαβών αντιπροσωπεύουν το 50% έως και 70% της συνολικής βλάβης του DNA κατά την ακτινοβόληση με χαμηλού και υψηλού LET αντίστοιχα και είναι πιο δύσκολο να επιδιορθωθούν σε σχέση με μία μεμονωμένη βλάβη [5][6].

Οι ιοντίζουσες ακτινοβολίες προκαλούν στο μόριο του DNA διάφορα είδη φυσικοχημικής βλάβης

- Μονή Ρήξη στην περιοχή σύνδεσης μεταξύ σακχάρου-φωσφορικής ρίζας της πολυνουκλεοτιδικής αλυσίδας του DNA (μονόκλωνη θραύση, **SSB**).
- Διπλή ρήξη και στις δύο αλυσίδες DNA σε γειτονικές ή σχεδόν γειτονικές περιοχές σύνδεσης μεταξύ σακχάρου-φωσφορικής ρίζας (διπλόκλωνη θραύση, **DSB**).

- Ενδομοριακή και διαμοριακή σύνδεση μεταξύ DNA ή μεταξύ DNA-πρωτεΐνης.
- Αλλοίωση των οργανικών βάσεων.
- Σπάσιμο των δεσμών υδρογόνου που προκαλεί μόνιμη παραμόρφωση στη δομή του DNA[7].

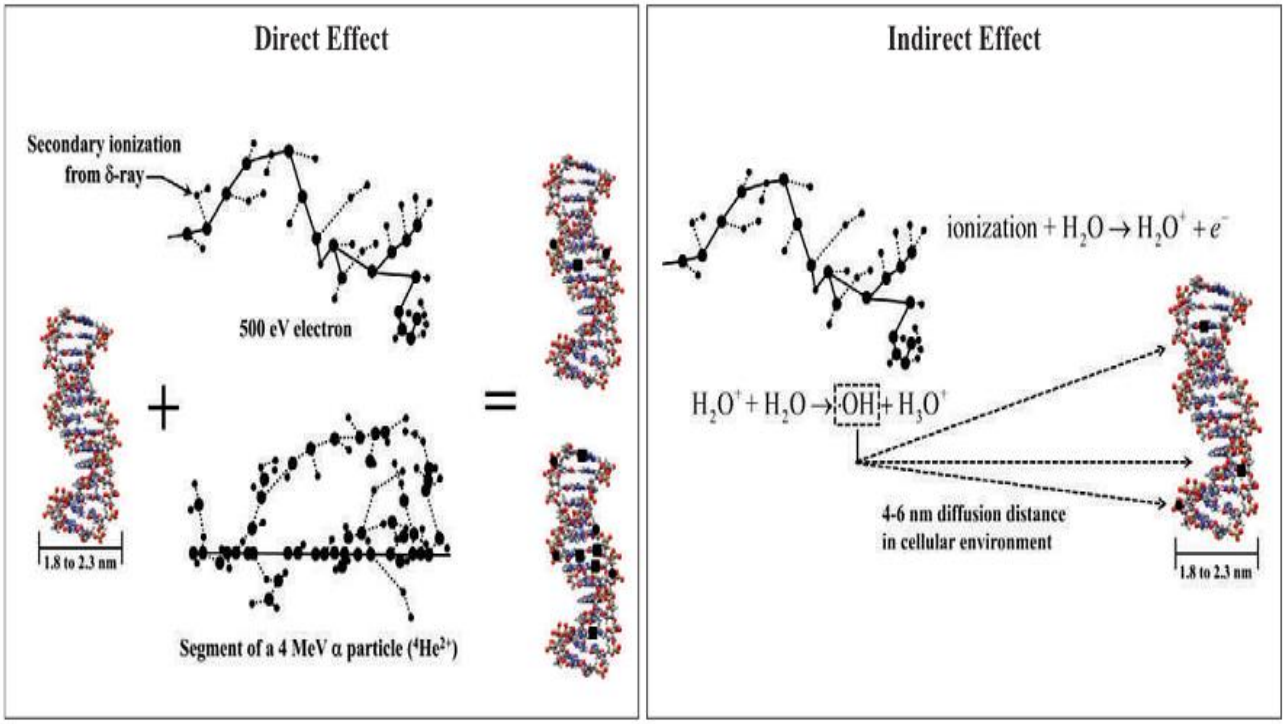
Το παρακάτω σχήμα παρουσιάζει κάποιους τύπους DNA βλαβών που μπορεί να δημιουργηθούν από την έκθεση σειοντίζουσα ακτινοβολία.



Σχήμα 2.4 Σύνθετες (ομαδοποιημένες) βλάβες στο DNA που παρουσιάζονται μετα από ακτινοβόληση με ιοντίζουσες ακτινοβολίες. Παρατηρούνται οι συνδυασμοί βλαβών όπως η σύνθετη διπλόκλωνη θραύση DSB που συνοδεύεται και από άλλες βλάβες όπως αλλοιώσεις βάσεων κτλ. [8].

2.5 Μηχανισμοί επαγωγής ομαδοποιημένων βλαβών του DNA

Η ακτινοβολία δημιουργεί βλάβες στο DNA μέσω της άμεσης εναπόθεσης ενέργειας στο DNA καθώς και μέσω της έμμεσης δράσης των δραστικών χημικών ειδών που σχηματίζονται κοντά στο DNA. Έμμεση ζημιά οφείλεται κατά κύριο λόγο στον σχηματισμό ριζών υδροξυλίου ($OH^{\bullet}$). Η μέση απόσταση διάδοσης ενός $OH^{\bullet}$ στο περιβάλλον του κυττάρου είναι περίπου 6 nm, ή περίπου τρεις φορές τη διάμετρο του DNA σε κατάστασηδιπλής έλικας. Λόγω της μικρής εμβέλειας της ρίζας του$OH^{\bullet}$ και επειδή οι βλάβες εντός του DNA σχηματίζονται σεμικράδιαστήματα μεταξύ τους, οι ομαδοποιημένες βλάβες δημιουργούνται συνήθως όταν τουλάχιστον δύο με πέντε ιοντισμοί συμβούνμέσα ή κοντά σε ένα τμήμα 1-4 nm του DNA.



Σχήμα2.5 Οι βλάβες που δημιουργούνται κατά τον άμεσο ιονισμό του DNA (αριστερό σχήμα) και οι ζημίες που προκύπτουν από την έμμεση δράση των αντιδραστήρων και τα χημικά προϊόντα που διαχέονται και αλληλοεπιδρούν με το DNA (δεξί σχήμα) . Στα αριστερά και δεξιά πάνελ τα μαύρα τετράγωνα δηλώνουν ζημιά στις βάσεις και κύκλοι συμβολίζουν τα σαπίσματα στο σκέλος της έλικάς Αριστερό πλαίσιο : μοτίβο ιονισμού που σχηματίζεται από 500 eV ηλεκτρονίων (LET=14 keV/μm) και ένα τμήμα της 4 MeV α-σωματίδιο (LET=105 keV/μm)Δεξιό πλαίσιο:Ηρίζα υδροξυλίου $OH^{\bullet}$ που σχηματίζεται μέσω του ιονισμού του νερού και η διάχυση της στο κυτταρικό περιβάλλον[8].

2.6 Πειράματα που σχετίζονται με σύνθετεςβλάβες στο DNA

Για μεγάλο χρονικό διάστημα,τα DSBs ήταν τα μόνα που ανιχνεύονταν και περιγράφονταν με ακρίβεια. Αν και υπήρχαν πολλά θεωρητικά μοντέλα και προβλέψεις σχετικά με πολύπλοκες ζημιές όπως του Ward το1985 ηπειραματική ανίχνευση non-DSB βλαβών αποτελούσε πρόβλημα για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Η πρόοδος σε αυτό τον τομέα εξετάζεται στο άρθρο των Jenner et al. το 2001. Σημαντική πρόοδος έγινε από τους Sutherland etal. το 2001 και από Γεωργακίλας et al. το 2002.Οι οποίοι παρουσίασαν μια μέθοδο, όπου η ζημιά μετατρέπεται σε DSB από ένζυμα και στη συνέχεια ανιχνεύονται με προηγμένες μεθόδους ηλεκτροφόρησης σε αγαρόζη.

2.7 Monte Carlo υπολογισμοί βλαβώνDNA

Η βιολογική σημασία του συγκεντρωμένων βλαβών DNA, ιδιαίτερα του διπλού σπασίματός της έλικας (DSBs) και ορισμένων non - DSB βλαβών είναι πλέον πολύ γνωστά μέσα στη ερευνητική κοινότητα που ασχολείται με την ιοντίζουσα ακτινοβολία. Ακόμα πολλές λεπτομέρειες στην βιολογική επεξεργασία σύνθετων βλαβών απομένουν να διευκρινιστούν, ιδιαίτερα στα ανθρώπινα κύτταρα [9].

Το MCDS είναι λογισμικό για την προσομοίωση βλαβών του DNA σε πυρηνικό DNA μετά από έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία. Το πρόγραμμα υπολογίζει τις βλάβες DNA με Monte Carlo διαδικασία προσομοίωσης. Το πρόγραμμα υπολογίζει το διπλό σπάσιμο της αλυσίδας (DSBs), το μονό σπάσιμο της αλυσίδας (SSBs), και τις πολλαπλές ζημιές των βάσεων. Μπορεί να γίνει προσομοίωση για ηλεκτρόνια, πρωτόνια και σωματίδια άλφα με κινητικές ενέργειες της τάξης των GeV. Οι MCDS προσομοιώσεις παρέχουν επίσης πληροφορίες σχετικά με τα χαρακτηριστικά των διαφόρων κατηγοριών των βλαβών του DNA, όπως ο μέσος αριθμός των βλαβών ανά σύμπλεγμα βλάβης του DNA και του μέσου διασποράς μήκος σε ζεύγη βάσεων.

Οι μόνες θεωρητικές μέθοδοι που διατίθενται σήμερα για τον προσδιορισμό του αριθμού και της χωρικής διαμόρφωσης των βλαβών πουσχηματίζουν ένα σύμπλεγμα (cluster), είναι οι προσομοιώσεις Monte Carlo, γνωρίζουμε πως αποτελούν ένα δυνητικά χρήσιμο συμπλήρωμα σε σχολαστικά πειράματα που έχουν ως βάση την επίδραση του οξυγόνου και τον τύπο της ακτινοβολίας που οδηγεί στον κυτταρικό θάνατο. Οι εκτιμήσεις της απόδοσης των DSBs από προσομοιώσεις Monte Carlo μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με κινητικά μοντέλα αντίδρασης ρυθμού (kinetic reaction rate models), όπως το μοντέλο RMF (repair- misrepar fixation model) για να καθοριστεί η σχετική βιολογική επίδραση (RBE) της κυτταρικής θανάτωσης από τους διάφορους τύπους ακτινοβολίας.

Ο κώδικας που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα εργασία παρατίθεται στο κεφάλαιο 4 με μια μικρή επεξήγηση των επιμέρους εντολών που χρησιμοποιήθηκαν. Ένα αρχείο εξόδου από το οποίο συλλέξαμε τα δεδομένα παρατίθεται στο παρατήρημα Β.

2.8 Επιδιόρθωση του γενετικού υλικού

Στο ακέραιο DNA, οι θραύσεις του μονού κλώνου έχουν μικρή βιολογικήσημασία και σπανίως οδηγούν σε κυτταρικό θάνατο δεδομένου ότι επιδιορθώνονται γρήγορα χρησιμοποιώντας ως εκμαγείο τον αντίθετο κλώνο. Ωστόσο όταν η επιδιόρθωση αυτή είναι ανακριβής μπορεί να

οδηγήσει σε μετάλλαξη. Σε περιπτώσεις όπου παρατηρείται θραύση και των δυο κλώνων του DNA (DSB) και εφόσον η απόσταση είναι σχετικά μεγάλη, 5-10 ζεύγη βάσεων, η επιδιόρθωση επιτυγχάνεται γρήγορα και επαρκώς. Σε αντίθετη περίπτωση όταν δηλαδή οι θραύσεις στους δυο κλώνους (δίκλωνες) διαχωρίζονται από λίγα ζεύγη βάσεων παρατηρείται σπάσιμο της διπλής έλικας. Το σπάσιμο της διπλής έλικας αποτελεί τη πιο σημαντική βλάβη που δημιουργείται από την ακτινοβολία και μπορεί να οδηγήσει σε κυτταρικό θάνατο, μεταλλάξεις ή καρκινογένεση.Οι σύνθετες βλάβες ειδικά όταν για παράδειγμα μία DSBσυνοδεύεται και από άλλες γειτονικές βλάβες DNA (σχήμα 2.4), τότε η πιθανότητα κακής ή ατελούς επιδιόρθωσης αυξάνεται σημαντικά. Οι χαμηλές δόσεις ακτινοβολίας ακόμη και της τάξεως του 0.1 Gy (100 mSv γ-ακτινοβολίας) μπορούν να επάγουν τέτοιες σύνθετες βλάβες DNA [8].

Κάθε ένα από τα 10^{14} κύτταρα του ανθρωπίνου σώματος υφίσταται περίπου 10.000 βλάβες στο γενετικό του υλικό κάθε μέρα. Χωρίς το καλύτερο και πιο ακριβές επιδιορθωτικό σύστημα του κόσμου, ο ανθρώπινος, αλλά και οποιοσδήποτε άλλος οργανισμός δεν θα μπορούσε να επιβιώσει παρά μόνο για λίγες μέρες. Υπεύθυνα για τον επιδιορθωτικό αυτό μηχανισμό είναι περίπου 100 επιδιορθωτικά μόρια τα οποία συμμετέχουν σε περίπου 10 επιδιορθωτικά μονοπάτια, δηλαδή σε αλληλουχίες χημικών αντιδράσεων που καταλήγουν στην επιδιόρθωση του γενετικού υλικού. Τα περισσότερα από αυτά τα μονοπάτια αφορούν στην επιδιόρθωση των αλλοιώσεων μονής αλυσίδας ενώ δύο από αυτά αφορούν στην επιδιόρθωση των αλλοιώσεων διπλής αλυσίδας. Αν κάποια επιδιόρθωση δεν είναι εντελώς ακριβής, το λάθος διατηρείται και μπορεί να περάσει στα θυγατρικά κύτταρα, συντελώντας έτσι σε μια αλληλουχία λαθών του οργανισμού που μπορεί εν τέλει να οδηγήσουν σε νοσήματα όπως ο καρκίνος[10].

Η όλη διαδικασία περιλαμβάνει δύο στάδια: Τον εντοπισμό της βλάβης και την επιδιόρθωση. Ο εντοπισμός των βλαβών γίνεται από πρωτεΐνες οι οποίες σηματοδοτούν την έναρξη τριών πιθανών διεργασιών: α) Απόπτωση, δηλαδή τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο, στην περίπτωση που οι βλάβες είναι μη επιδιορθώσιμες, β) Έναρξη μονοπατιών επιδιόρθωσης και γ) ανάσχεση του κυτταρικού κύκλου-αναμονή(cell cycle arrest). Η διαδικασία της επιδιόρθωσης περιλαμβάνει, αμέσως μετά τον εντοπισμό της βλάβης, την παρουσία πληθώρας πρωτεϊνών γύρω από τα αλλοιωμένα σημεία ή τις θραύσεις. Συγκεκριμένα έχει αποδειχθεί ότι ένας μεγάλος αριθμός πρωτεϊνών που εμπλέκονται στον εντοπισμό σφαλμάτων σχηματίζει εστίες φθορισμού (foci), εφόσον επισημανθούν με τις κατάλληλες φθορίζουσες ουσίες, πάνω ή πολύ κοντά σε περιοχές που όντως υπάρχουν θραύσεις διπλής έλικας του DNA (DSBs)[11].

2.9 Μηχανισμοί Επιδιόρθωσης

Στη συνεχεία της διαδικασίας της επιδιόρθωσης, και μετά την ανίχνευση των αλλοιώσεων του γενετικού υλικού, βρίσκονται οι επιδιορθωτικοί μηχανισμοί. Σε αντίθεση με το ενδογενές οξειδωτικό στρες, το οποίο προκαλεί βλάβες χαμηλής πολυπλοκότητας και άρα εύκολες στην επιδιόρθωση, οι ιοντίζουσες ακτινοβολίες έχουν αποδειχθεί ότι προκαλούν βλάβες στο DNA εξαιρετικής πολυπλοκότητας και άρα επιδιορθώνονται πολύ πιο δύσκολα. Οι αλλοιώσεις οξειδωμένων βάσεων επιδιορθώνονται κυρίως μέσω του μηχανισμού Base Excision Repair (BER), ενώ οι θραύσεις διπλής έλικας επιδιορθώνονται κυρίως μέσων της μη-ομόλογης σύνδεσης άκρων non-homologous end joining (NHEJ) και του ομόλογου ανασυνδυασμού homologous recombination (HR)[8][12].

Παρότι οι συγκεκριμένοι μηχανισμοί είναι συνήθως πολύ ακριβείς, υπάρχει αυξημένη πιθανότητα κάποιες βλάβες να επιβιώσουν της επιδιόρθωσης και να μπουν στο στάδιο της αντιγραφής. Σε αυτήν την περίπτωση, το κύτταρο ενεργοποιεί ακόμα έναν μηχανισμό, τον MMR(Mismatch Repair). Ο MMR λειτουργεί έτσι ώστε να εντοπίζει και να διορθώνει τον μικρό αριθμό των λαθών στα ζεύγη των βάσεων, τα οποία μπορούν να προκύψουν ακόμα και κατά την διάρκεια της κυτταρικής διαίρεσης ή μετά από την εμφάνιση βλάβης. Αλλοιώσεις και δυσλειτουργίες στα γονίδια του MMR έχουν εντοπιστεί σε καρκίνους του εντέρου και απώλεια του μηχανισμού αυτού σχετίζεται με ένα μεγάλο μέρος νεοπλασιών όπως της παιδικής λευχαιμίας και των καρκίνων του προστάτη και του παχέος εντέρου[13].

Συνοπτικά οι επιδιορθωτικοί μηχανισμοί είναι:

Επιδιόρθωση βλαβών της μίας αλυσίδας του DNA (Single Strand Breaks, SSBs)

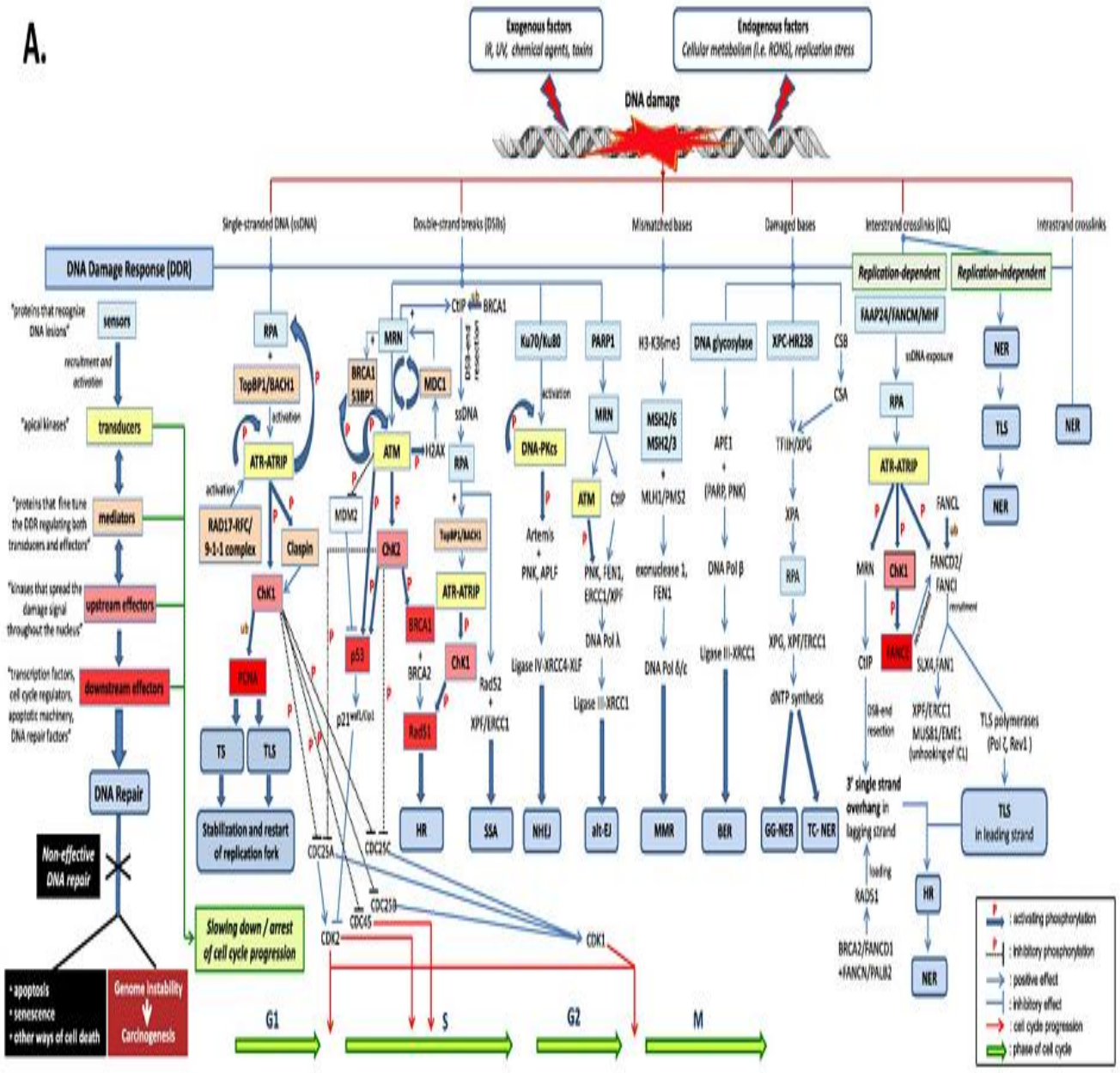
- Mismatch repair (MMR): Διορθώνει σφάλματα κατά την αντιγραφή του DNA τα οποία οδηγούν στην εισαγωγή μίας ή λίγων λανθασμένων (αλλά όχι αλλοιωμένων) βάσεων.
- Base excision repair (BER): Διορθώνει αλλοιώσεις μίας μόνο βάσης νουκλεοτιδίου (οξείδωση, μεθυλίωση, αποπουρίνωση ή απαμίνωση) και singlestrandbreaks.
- Nucleotide excision repair (NER): Διορθώνει αλλοιώσεις που εκτείνονται σε δύο ή περισσότερα νουκλεοτίδια(για παράδειγμα ιμερή θυμίνης) και την προσθήκη ογκωδών μορίων[14].

Επιδιόρθωση βλαβών διπλής αλυσίδας (Double Strand Breaks, DSBs).

- Ο ομόλογος ανασυνδυασμός (Homologous Recombination) είναι ο πιο ακριβής μηχανισμός επιδιόρθωσης των δίκλωνων θραύσεων και περιλαμβάνει μια πληθώρα πρωτεϊνών Η διαδικασία, αφού γίνει η ανίχνευση της βλάβης, ξεκινάει με την ενζυματική αποκοπή και των δύο κλώνων της έλικας, και τη δημιουργία ενός πλήρους ρήγματος στο μόριο του DNA. Στη συνέχεια, τα 5' άκρα του ρήγματος αποδομούνται από ένα ένζυμο που πέπτει το DNA αφήνοντας τα άκρα 3' να προεξέχουν. Καθένα από αυτά τα μονόκλωνα τμήματα αναζητά μια ομόλογη συμπληρωματική αλυσίδα για να ζευγαρώσει. Οι εγκοπές στους κλώνους του DNA σφραγίζονται, ώστε τα δύο μόρια του DNA να συγκρατούνται χιαστί (cross-strand exchange). Σε αυτή την φάση πραγματοποιείται περιστροφή του χιαστί, έτσι ώστε το DNA να είναι από τυπολογικής άποψης σε θέση να διαχωριστεί έτσι ώστε οι δύο αρχικοί κλώνοι να μην επιχιαστούν[15].

- Non homologous End-Joining (NHEJ):

  Σε αντίθεση με τον HR, ο NHEJ δεν χρειάζεται εκτεταμένη ομολογία για να λειτουργήσει. Ως εκ τούτου, λειτουργεί καθ' όλη την διάρκεια του κυτταρικού κύκλου και είναι επιρρεπής σε λάθη. Όμως τα λάθη που παράγονται ή παραμένουν μετά τον μηχανισμό αυτό στα ευκαρυωτικά κύτταρα έχουν μικρή πιθανότητα να αφήσουν σημαντικό ελάττωμα, καθώς το μεγαλύτερο μέρος της αλυσίδας του DNA αποτελείται από ετεροχρωματίνη, δηλαδή από περιοχές που δεν κωδικοποιούν πρωτεΐνες. Σε επίπεδο οργανισμού, αφού μόνο ένα μικρό ποσοστό από τα γονίδια κωδικοποιεί πρωτεΐνες. λειτουργία του NHEJ περιλαμβάνει την συνδυασμένη λειτουργία πρωτεϊνών όπως η DNA-PK, την ενδονουκλεάση ARTEMIS, την πολυμεράση και την DNA λιγάση IV[16].

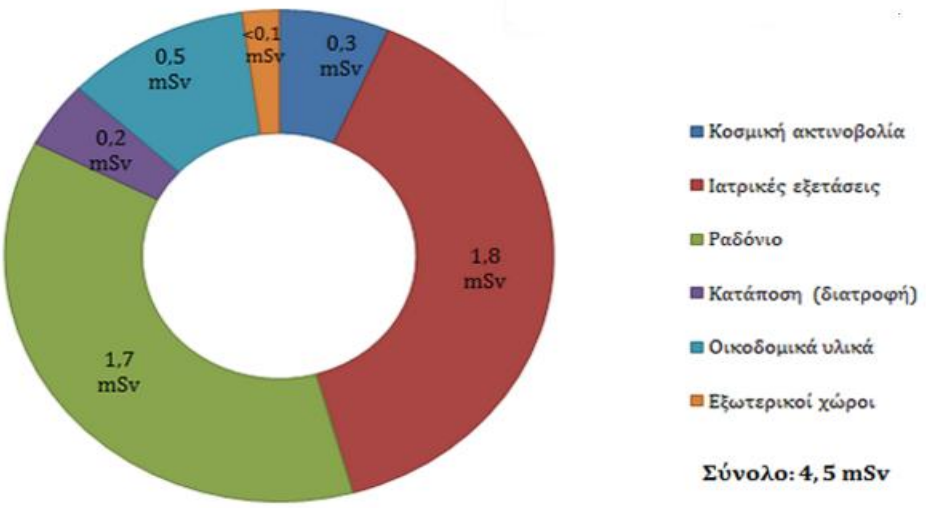


Σχήμα2.6 Σχηματική παρουσίαση της απόκρισης βλάβης του DNA και επιδιόρθωση (DDR/R) οδοί ενεργοποιούνται από διάφορα εξωγενείς και ενδογενείς προσβολέςόπως ακτινοβολίες ή χημικά[17].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο

Εφαρμογές της ιοντίζουσας ακτινοβολίας στην ιατρική

Η χρήση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας στην ιατρική είναι διαδεδομένη σε όλο τον κόσμο. Στην Ελλάδα οι ιατρικές εφαρμογές των ακτινοβολιών καλύπτουν περίπου το 90% του συνολικών εφαρμογών τους. Οι διαγνωστικές διαδικασίες, και ιδιαίτερα η χρήση των ακτίνων Χ, είναι η πιο κοινή εφαρμογή της ακτινοβολίας στην ιατρική. Οι διαγνωστικές εκθέσεις χαρακτηρίζονται από αρκετά χαμηλές δόσεις στους ασθενείς που είναι επαρκείς για να παρέχουν τις απαραίτητες κλινικές πληροφορίες. Αντίθετα, οι θεραπευτικές εκθέσεις είναι λιγότερο συχνές και περιλαμβάνουν πολύ υψηλότερες δόσεις για τη θεραπεία της ασθένειας, κυρίως καρκίνος, ή για να ανακουφίσουν τα συμπτώματα. Η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται κυρίως για θεραπεία του καρκίνου, με σκοπό ο κακοήθης ιστός να λάβει μια μεγάλη δόση ακτινοβολίας μέσα σε μια καλά καθορισμένη περιοχή (όγκος-στόχος), αποφεύγοντας την ακτινοβόληση υγιών ιστών. Για πρώτη φορά το 2015 υπολογίστηκε η μέση ετήσια δόση ακτινοβολίας που δέχεται ο κάτοικος στην Ελλάδα από φυσικές (π.χ. οικοδομικά υλικά, ραδόνιο, διατροφή) και τεχνητές πηγές (π.χ. ιατρικές εξετάσεις και θεραπείες) ακτινοβολίας. Το ποσό της ακτινοβολίας δεχόμαστε στην Ελλάδα απεικονίζεται στο διάγραμμα



Σχήμα 3.1Διάγραμμα της Ε.Ε.Α.Ε.

3.1 Μεγέθη που χρησιμοποιούνε για τη μέτρηση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας

Δόση ενέργειας

Το ποσό ιοντίζουσας ακτινοβολίας στο οποίο εκτίθεται το σώμα, ποσοτικοποιείτε ποσοτικοποιείται ως το πηλίκο του ποσού της απορροφημένης ενέργειας από ένα σώμα ανα τη μάζα του σώματος. Η μονάδα για αυτή τη δόση ενέργειας ή αλλιώς της απορροφημένης δόσης είναι το Gray (Gy) και αντιστοιχεί σε απογραφόμενη ενέργεια 1 Joule ανά Kg.

Ισοδύναμη Δόση

Η δόση ενέργειας θα πρέπει να τροποποιηθεί περαιτέρω για να μπορέσει να ποσοτικοποιήσει τις επιδράσεις της ιονίζουσας ακτινοβολίας σε βιολογικό και ιατρικό επίπεδο. Οι διαφορετικές βιολογικές επιδράσεις διαφόρων πηγών ακτινοβολίας λογίζονται με ένα καθορισμένο ανά πηγή 'βάρος ακτινοβολίας' ή αλλιώς 'παράγοντα ποιότητας' με τον οποίο πολλαπλασιάζεται η δόση ενέργειας. Το αποτελέσματα είναι η ισοδύναμη δόση να ορίζεται ως η σχετική έκθεση ιστού σε ιοντίζουσα ακτινοβολία. Ειδικότερα, η ισοδύναμή δόση H_Tσε έναν ιστό ή όργανο T , δύναται από τη σχέση:

$$H_T = D \times W_T$$

όπου D είναι η μέση απορροφημένη δόση ακτινοβολίας R, από έναν ιστό Στους, W_Tο παράγοντας ποιότητας στους πηγής ακτινοβολίας.

Ενεργός δόση

Για συγκεκριμένες βιολογικές επιδράσεις της ακτινοβολίας, που μπορεί να οδηγούν και σε καρκίνο, η περαιτέρω τροποποίηση της ισοδύναμής δόσης είναι αναγκαία. Θα πρέπει να εκφραστούν οι διαφορετικές ιδιότητες ιστών που απορροφούν διαφορετικά είδη ακτινοβολίας και ο τρόπος που οδηγούν σε θανάσιμο ραδιενεργό καρκίνο. Αυτό επιτυγχάνεται με τον πολλαπλασιασμό στους ισοδύναμής δόσης για έναν ιστό ή όργανο H, με έναν άλλο 'βάρος' που χαρακτηρίζει τον ιστό ή το όργανο. Με τον τρόπο αυτό ποσοτικοποιείται η ευαισθησία του ιστού στην ακτινοβολία. Το άθροισμά των δόσεων ακτινοβολίας ανά ιστό ή όργανο ονομάζεται ενεργός δόση, **E** , που είναι το βασικό μέτρο έκθεσης σε ακτινοβολία και χρησιμοποιείται στην ράδιο-προστασία.

$$E = \sum_T w_T H_T$$

Η μονάδα της ενεργούς δόσης είναι το Sv (Sievert) και τα πολλαπλάσια αυτού (π.χ. μSv, mSv). Τόσο για τα ΄΄βάρη΄΄ της ακτινοβολίας όσο και για τα΄΄βάρη΄΄ του ιστού ή του οργάνου οι επιστημονικές μελέτες έχουν οδηγήσει σε ορισμένες αποδεκτές τιμές, ανά περίπτωση.

ΙΣΤΟΣ/ΟΡΓΑΝΟ	συντελεστής
Γονίδια,	0.20
Μυελός των οστών έντερο, πνεύμονας, στομάχι	0,12
Κύστη, στήθος, συκώτι, οισοφάγος, θυροειδής,	0,05
Κόκαλα, δέρμα	0,01

Πίνακας 3.1 *Βασικά πολλαπλασιαστικά βάρη ιστών ή οργάνων*[18].

3.2 Μέθοδοι δοσιμετρίας ασθενών

Οι συνιστώμενες μέθοδοι από το 'National Protocol of patient Dose measurements in Diagnostic Radiology' (NRPB, 1992b), για τη μέτρηση των δόσεων του ασθενούς είναι:

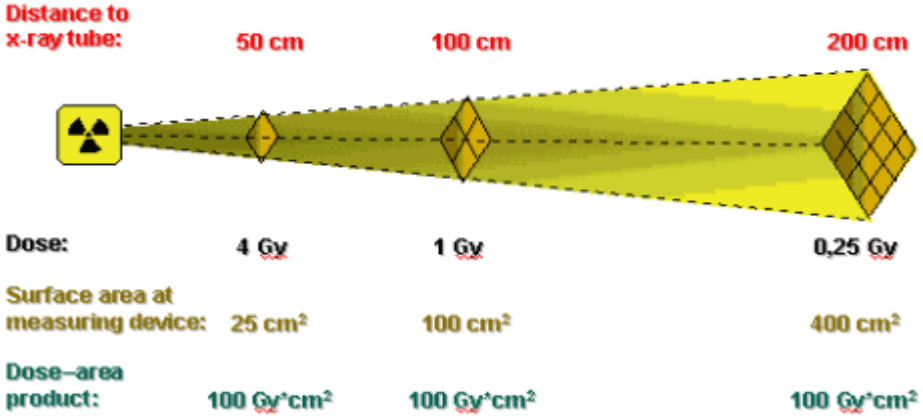
Μέτρηση της Δόσης Εισόδου Επιφανείας (ESD)

Η Δόση Εισόδου Επιφανείας ορίζεται ως η απορροφούμενη δόση στον αέρα στο σημείο όπου ο κεντρικός άξονας της δέσμης συναντά το δέρμα του ασθενούς συμπεριλαμβανόμενης της οπισθοσκεδαζόμενης ακτινοβολίας (NRPB,1992). Καταλληλότερο μέσο για τη δοσιμετρία Δ.Ε.Ε. στις κλασσικές ακτινολογικές εξετάσεις, είναι τα δοσίμετρα θερμοφωταύγειας TLD, τα οποία λόγω του μικρού μεγέθους τοποθετούνται στο ακριβές σημείο στο δέρμα, επί του κέντρου της δέσμης, χωρίς να φαίνονται στην ακτινολογική εικόνα.

Το γινόμενο δόσης – επιφανείας (Dose Area Product)

Μερικά ακτινοσκοπικά και ακτινολογικά συστήματα χρησιμοποιούν γινόμενο δόσης- επιφάνειας (DAP) Το γινόμενο δόσης – επιφανείας (Dose Area Product) χρησιμοποιείται κυρίως σε

ακτινολογικές εξετάσεις όπου μεταβάλλεται η θέση της λυχνίας. Η μέτρηση είναι ανεξάρτητη από τη θέση αυτή αφού η ελάττωση της έκθεσης με το τετράγωνο της απόστασης αντισταθμίζεται από την αύξηση του πεδίου, ανάλογα, με το τετράγωνο της ίδιας απόστασης. Το γινόμενο δόσης – επιφανείας εκφράζεται σε μονάδες $Gy \times cm^2$.



Σχήμα 3.2 Το γινόμενο δόσης επιφανείας είναι ανεξάρτητο από την απόσταση μέτρησης [19].

Πώς μετριέται το DAP

Ένας θάλαμος ιονισμού μεγαλύτερος από την περιοχή δέσμης ακτίνων Χ τοποθετείται ακριβώς πέρα από την x-rayκατευθυντήρα . Η ανάγνωση από στους DAP μετρητές μπορεί να αλλάξει αλλάζοντας στους παράγοντες στην λυχνία ακτίνων Χ (kVp, mA, ή χρόνος), ή μεταβάλλοντας την περιοχή του πεδίου, ή και τα δύο. Εάν η περιοχή του θαλάμου είναι μεγαλύτερη ή μικρότερη από εκείνη του κατευθυντήρα ακτινίων Χ , η μέτρηση που συλλέγεται μπορεί να αυξηθεί ή να μειωθεί αναλογικά με την έκταση του πεδίου.

Πλεονεκτήματα DAP

Είναι σχετικά εύκολο να μετρηθεί η ποσότητα DAP. Οι υπέρμαχοι του DAP υποστηρίζουν ότι είναι ο καλύτερος δείκτης κινδύνου σε σχέση με την είσοδο της δόσης, δεδομένου ότι το DAP ενσωματώνει τη δόση και το μέγεθος του τομέα. Το DAP έχει δειχθεί ότι συσχετίζεται αρκετά καλά

με τη συνολική δόση που απορροφά ο ασθενής, η οποία σχετίζεται με την αποτελεσματική δόση και ως εκ τούτου συνολικό κίνδυνο για δημιουργία καρκίνου[20].

Αρνητικά με τον όρο DAP

Υπάρχουν διάφορα προβλήματα με τη χρήση της τιμής DAP. Για παράδειγμα, εάν οποιοδήποτε υλικό τοποθετείται μεταξύ του μετρητή και τον ασθενή, ο ασθενής θα λάβει λιγότερη δόση από την εμφανιζόμενη τιμή DAP. Για μια κάθετη ακτινοσκόπηση το υλικό μπορεί να είναι το τραπέζι ή και το μαξιλάρι.

Στο κομμάτι της προσομοίωσης για τον υπολογισμό της δόσης που λαμβάνει ο ασθενής χρησιμοποιήσαμε ως δεδομένα τιμές DAP που λάβαμε από το Ωνάσειο Νοσοκομείο (ηλικίες μέχρι 18 ετών-Βλέπε Πίνακα 3.2).

)

ΦΥΛΛΟ	ΥΨΟΣ(cm)	ΒΑΡΟΣ(Kg)	**DAP$Gy \times cm^2$**	ΧΡ. ΑΚΤΙΝΟΣΚ. (sec)	FRAMES	**ΕΝΕΡΓΟΣ ΔΟΣΗ (mGy)**
Α	115	23	**6**	5,3	1475	**6**
Α	116	19	**8**	7,9	1385	**8**
Θ	-		**6**	5	738	**6**
Α	116	21	**5**	3,6		**5**
Θ	125	33	**8**	4,8		**8**
Θ	115	28	**14**	10,8		**14**
Θ	121	24	**6**	6,8		**6**
Θ	117	20,3	**2**	3,9		**2**
Α	115	27,8	**10**	5,1		**10**
Θ	123	23,2	**4**	4,9	-	**4**
Θ	138	30	**3**	2,7	52	**3**
Θ	120	22,3	**26**	12,9	-	**26**
Θ	130	28	**4**	3,5	-	**4**
Θ	130	26	**10**	5,8	771	**10**
Θ	133	25,1	**3**	6,5	403	**3**
Θ	120	25	**7**	3,5	379	**7**
Α	127	27	**19**	12,4	888	**19**
Θ		18	**2**	1,9	225	**2**
Θ	124		**13**	6	717	**13**
Θ	127	17	**4**	4,6	848	**4**
Θ	131	37	**16**	8,4	848	**16**

Πίνακα 3.2

3.3 Όρια έκθεσης της ιοντίζουσας ακτινοβολίας

Τα βιολογικά αποτελέσματα της ακτινοβολίας(πχ. κυτταρικές βλάβες) διακρίνονται σε δύο κατηγορίες. Η πρώτη κατηγορία αποτελείται από έκθεση σε υψηλές δόσεις ακτινοβολίας σε μικρό χρονικό διάστημα που προκαλούν οξέα ή βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα. Η δεύτερη κατηγορία αντιπροσωπεύει έκθεση σε χαμηλές δόσεις ακτινοβολίας σε μεγάλο χρονικό διάστημα που προκαλούν χρόνια ή μακροπρόθεσμα αποτελέσματα.

Οι υψηλές δόσεις έχουν την τάση να σκοτώνουν τα κύτταρα, ενώ οι χαμηλές να τα βλάπτουν ή να τα αλλάζουν. Οι μεγάλες δόσεις μπορούν να σκοτώσουν τόσα πολλά κύτταρα ώστε να προκαλέσουν βλάβη σε ιστούς ή ακόμα και όργανα. Αυτό με τη σειρά του μπορεί να προκαλέσει μια γρήγορη αλυσιδωτή αντίδραση του σώματος που συνήθως ονομάζεται .Οξύ Σύνδρομο Ραδιενέργειας (Acute Radiation Syndrome-ARS). Από την άλλη, οι χαμηλές δόσεις που λαμβάνονται σε μεγάλα χρονικά διαστήματα δεν προκαλούν άμεσα προβλήματα σε κάποιο όργανο του σώματος. Οι επιδράσεις τους γίνονται σε κυτταρικό επίπεδο και τα αποτελέσματά τους μπορεί να είναι μην τα παρατηρούμε για αρκετά χρόνια.

Υψηλές δόσεις

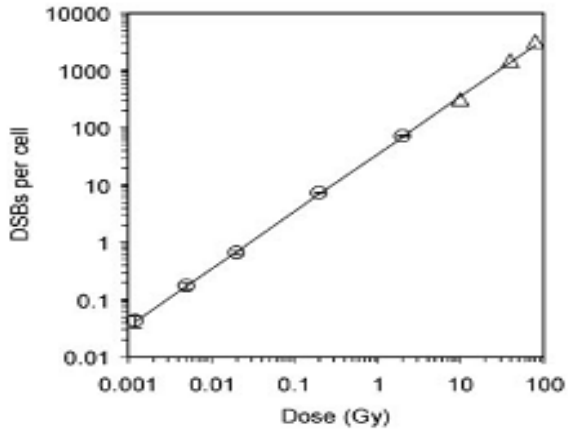
Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται τα κυριότερα συμπτώματα του οξέος συνδρόμου ραδιενέργειας. Είναι τα συμπτώματα που εμφανίζει ο οργανισμός αμέσως μετά την έκθεση σε δόσεις από 0 έως 8 Gy και παραπάνω από 8.

Ασθένεια ή χαρακτηριστικό	**Αποτελέσματα μετά από ολόσωμη έκθεση (σε Gy)**				
	0-1	1-2	2-6	6-8	>8
Ναυτία, εμετός	Κανένα	5-50%	5-100%	75-100%	90-100%
Χρόνος έναρξης		3-6 ώρες	2-4 ώρες	1-2 ώρες	<1 ώρα με μερικά λεπτά
Διάρκεια		<24 ώρες	<24 ώρες	<48 ώρες	<48 ώρες
Αριθμός λεμφοκυττάρων	Ανεπηρέαστα	Ελάχιστα μειωμένα	<1000 στις 24 ώρες	<500 στις 24 ώρες	Μειώνονται σε λίγες ώρες
Λειτουργία κεντρικού νευρικού συστήματος	Καμία βλάβη	Καμία βλάβη	Αντιληπτή βλάβη για 6-20ώρες	Αντιληπτή βλάβη για >20 ώρες	Ταχεία ανικανότητα
Θνησιμότητα	Καμία	Ελάχιστη	Χαμηλή με επιθετική θεραπεία	Υψηλή	Πολύ υψηλή: Σημαντικά νευρολογικά συμπτώματα που δείχνουν θανάσιμη δόση

Πίνακας 3.3

Χαμηλές δόσεις

Τις χαμηλές δόσεις (<0,1Gy) τις συναντάμε κατά κύριο λόγο στις ιατρικές εξετάσεις Σήμερά υπάρχει αύξηση κατά 7 φορές του ποσού της ιονίζουσας ακτινοβολίας που εκτίθεται ο πληθυσμός από ιατρικές εξετάσεις σε σχέση με το 1980. Αυτήν την περίοδο ένας άνθρωπός δέχεται 1.8mSv ετησίως. Αν και όπως ήδη αναφέραμε οι χαμηλέςδόσεις δεν έχουν άμεσα συμπτώματα στον άνθρωπο ,έχουν όμως σημαντικές επιπτώσεις στο γενετικό υλικό (DNA). Το παρακάτω διάγραμμα δείχνει μέσα από πειραματικά δεδομένα την σχέση ηDSBsμε την απορροφημένη δόση.



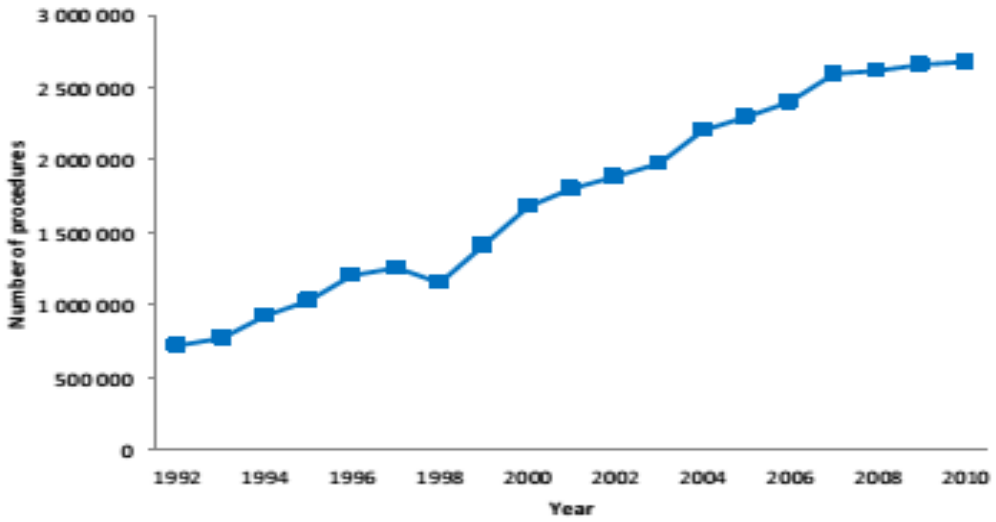
Σχήμα 3.3 DSB βλάβες σε MRC-5 κύτταρα. Μετρήθηκαν μεγ-H2AX foci**.** Παρατηρείται μια γραμμική σχέση με τη δόση [21]

3. 4 Επεμβατική Καρδιολογία (ΙC)

Πριν από την ανακάλυψη των ακτίνων Χ από Βίλχελμ Κόνραντ Ρέντγκεν το 1895, η μόνη πηγή ακτινοβολίας που τα ανθρώπινα όντα είχαν εκτεθεί, ήταν φυσική ακτινοβολία. Σε σύντομο χρονικό διάστημα οι επιστήμονες συνειδητοποίησαν οι πολλά υποσχόμενες ακτίνες Χ θα έχουν εφαρμογές στην ιατρική. Πλέον οι εφαρμογές των ακτίνων Χ στην ιατρική έχουν επεκταθεί σε πολύ μεγάλο βαθμό και έγιναν το κύριο στην επιβάρυνση του ανθρώπου από την ακτινοβολία.

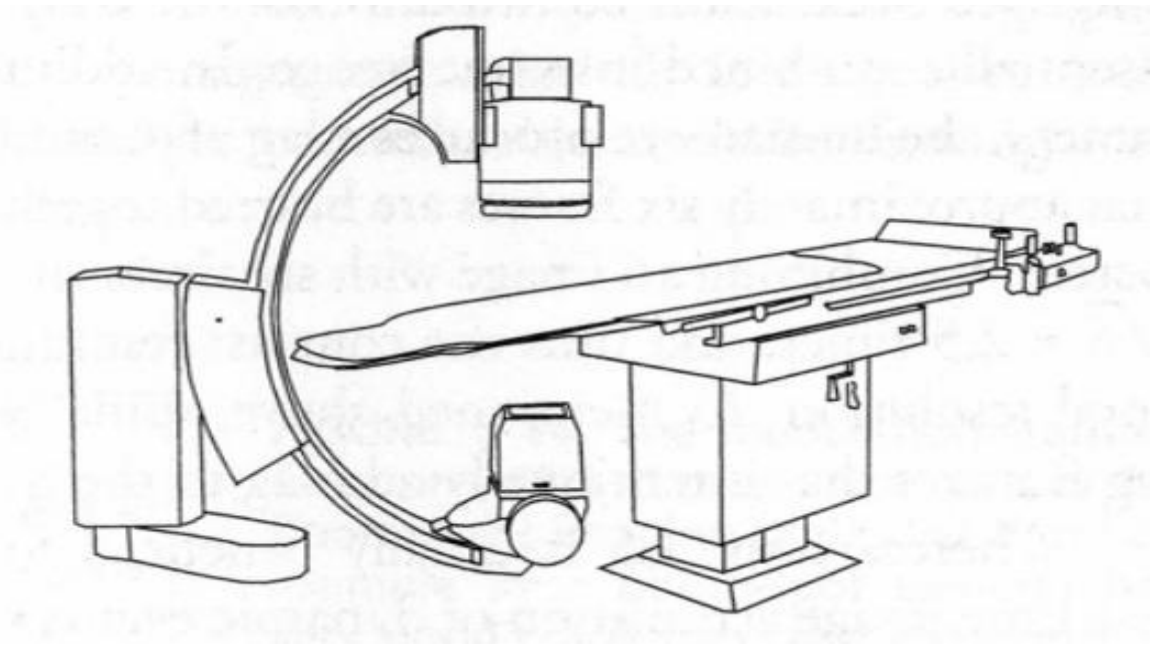
Μία από τις ιατρικές εφαρμογές που περιλαμβάνουν ακτίνες Χ και είναι η ο τομέαςτης επεμβατική καρδιολογία (ΙC). Με τον όρο επεμβατική καρδιολογία εννοούμε την αγγειοπλαστική, το γνωστό σε όλους μας "μπαλονάκι" και τις παραλλαγές του, καθώς και αρκετές άλλες επεμβάσεις, λιγότερο γνωστές. Στην τελευταία κατηγορία συγκαταλέγονται, εκτός των άλλων, οι επεμβάσεις που γίνονται με σκοπό την καταστροφή μίας εστίας που προκαλεί αρρυθμίες και παλαιότερα απαιτούσαν πολύπλοκες χειρουργικές επεμβάσεις.

Η απεικόνιση και θεραπεία των στεφανιαίων αρτηριών εκτελείται μέσω του καθετηριασμού υπό ακτινοσκοπικό έλεγχο.Η σημασία των ιατρικών εφαρμογών που περιλαμβάνουν ακτινογραφίες και κυρίως παρεμβατικές διαδικασίες στα καρδιαγγειακάπροβλήματα είναι αρκετά μεγάλη. Μια επισκόπηση για τον αριθμό επεμβάσεων ανά έτος στην Ευρώπη δίδεται παρακάτω.



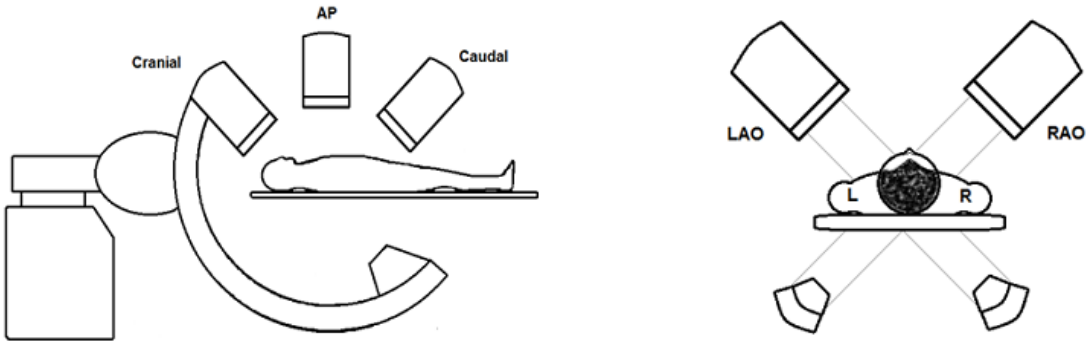
Σχήμα 3.4Αριθμός των IC επεμβάσεων (CA, PTCAandStenting) στην Ευρώπη 1992 ως 2010[22].

Υπάρχουν δύο τρόποι απεικόνισηςμε ακτίνες Χκατά τη διάρκεια των IC διαδικασιών. Αυτοί που ονομάζονται ακτινοσκόπηση (fluoroscopy) και cinegraphy. Οι Η τοποθέτηση των κατευθυντήριων συρμάτων και καθετήρων στην επιθυμητή θέση και η επιβεβαίωση της θέσης στους εκτελείται υπό ακτινοσκόπηση. Ο σωλήνας Ακτίνων Χ σε αυτή κυμαίνεται από 50 έως 150 mA για ενήλικες ασθενείς και από 4 έως 18 mA για παιδιά ασθενείς .Το σύστημα ακτίνων –Χ στους παρακάτω εικόνας είναι αυτό που προσομοιάσαμε στο MCNP-X (βλέπε σχήμα 3.5).



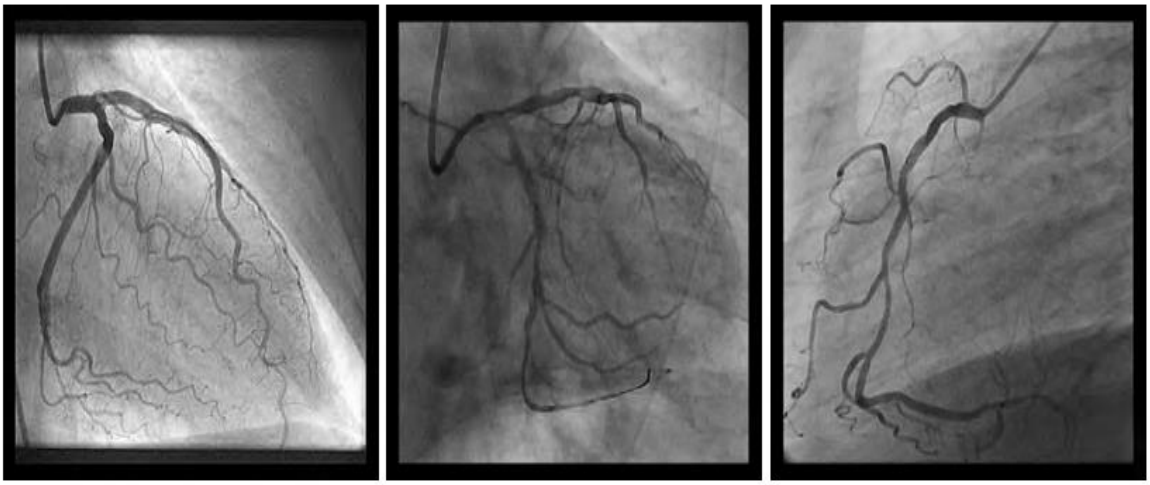
Σχήμα 3.5 Μονοπλάνο σύστημα ακτίνων Χ για IC. Η πηγή ακτίνων Χ είναι τοποθετημένη στο κάτω μέρος [23].

Οι διαδικασίες ΙC πραγματοποιούνται σε εργαστήριο καθετηριασμού ή αιμοδυναμικό εργαστήριο. Ένα τυπικό αιμοδυναμικό εργαστήριο αποτελείται από ένα κεντρικό κρεβάτιεπί του οποίου τοποθετείται ο ασθενής. Το κρεβάτι αυτό μπορεί να ρυθμιστεί σε ύψος, μπορεί να περιστρέφεται και να αυξομειώνει την κλίση του. Το σύστημα ακτίνων Χ τοποθετείται σε μια περιστροφικό C - arm, με σωλήνα ακτίνων- Χ (X ray-tube) και έναν ανιχνευτή στην άλλη άκρη τουσωλήνα ακτίνων Χ . Αυτή η ρύθμιση ονομάζεται μονοπλάνο. Επίσης υπάρχει το διπλοπλάνο(biplanar) σύστημα. Αυτό έχει δύο C-arm εγκατεστημένασε κάθετη διάταξη, για να συλλέγονται εικόνες σε δύο γωνίες προβολής. Μόλις είναι στην κατάλληλη θέση για την επέμβαση έχει δύο βαθμούς ελευθερίας. Οι διαφορετικές γωνίες υποδηλώνονται από: CRAN (κρανιακό), CAUD (ουραίο), RAO (δεξιά πρόσθια λοξή) και ο LAO (αριστερά πρόσθια λοξή) (βλέπε Σχήμα 3.6). Το σημείο γύρω από το οποίο περιστρέφεται η διαμόρφωση ονομάζεται ισόκεντρο του συστήματος. Το κέντρο της ακτίνας φωτονίων συμπίπτει με το κέντρο του δέκτη εικόνας, η οποία μπορεί να είναι είτε ένας ενισχυτής εικόνας ή μια επίπεδη οθόνη Ανιχνευτής (Σχήμα 3.6).



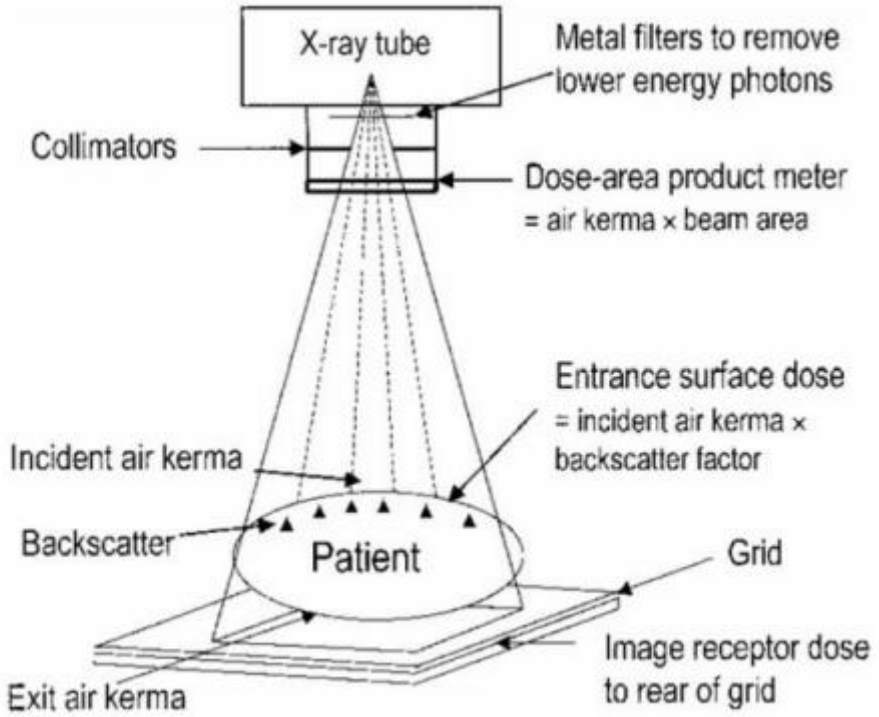
Σχήμα 3.6 Διπλοπλάνο (biplanar) σύστημά ακτίνωνΧ [25].

Παρακάτω φαίνονται εικόνες ακτίνων-Χ των ενήλικων στεφανιαίων αρτηριών, που ελήφθησαν κατά μια στεφανιογραφία . Μέρη 7α . και 7β αντιπροσωπεύουν την αριστερά στεφανιαία αρτηρία.



Σχήμα 3.7Εικόνες ακτίνων Χ των ενήλικων στεφανιαίων αρτηριών

Στην παρούσα εργασία η προσομοίωση της ΙC γίνεται μόνο για ευθεία έκθεση του ασθενή στην πηγή ακτίνων–Χ όπως φαίνεται στο σχήμα(Σχήμα -3.8).



Σχήμα 3.8Διάγραμμα της ραδιογραφικής μονάδας, που δείχνει τις θέσεις όπου οι διάφορες ποσότητες δόσης μπορούν να μετρηθούν [26].

Κεφάλαιο 4ο

Πειραματική διαδικασία – Προσομοίωση

4.1 Μέθοδοι υπολογισμού Monte Carlo

Εισαγωγή στη μέθοδο MONTE CARLO

Η μέθοδος Monte Carlo αποδίδει αριθμητικές λύσεις, σε προβλήματα κατά τα οποία προσομοιώνεται η αλληλεπίδραση μεταξύ αντικειμένων ή μεταξύ αντικειμένων και του περιβάλλοντός τους, με βάση τις απλές σχέσεις που διέπονται μεταξύ τους.

Αποτελεί μια προσπάθεια λειτουργικής αναπαράστασης της φύσης μέσω άμεσων προσομοιώσεων των βασικών θεμελιωδών αρχών του εκάστοτε υπό εξέταση συστήματος. Υπό την έννοια αυτή η μέθοδος Monte Carlo αποδίδει λύσεις σε μακροσκοπικά συστήματα μέσω προσομοίωσης των μικροσκοπικών αλληλεπιδράσεων τους.

Κάθε λύση προσδιορίζεται ως σύγκλιση που προκύπτει μετά από τυχαία δειγματοληψία των μικροσκοπικών σχέσεων και αλληλεπιδράσεων στο υπό εξέταση σύστημα . Έτσι κάθε διαδικασία εξεύρεσης μιας λύσης περιλαμβάνει επαναλαμβανόμενους υπολογισμούς οι οποίοι στο βαθμό που οι πολλές μικροσκοπικές αλληλεπιδράσεις μπορεί να προσομοιωθούν μαθηματικά, μπορούν να εκτελεσθούν σε ηλεκτρονικό υπολογιστή.

Η μέθοδος Monte Carlo μπορεί να εφαρμοστεί οπουδήποτε είναι δυνατόν να εδραιωθεί η αντιστοιχία μεταξύ του επιθυμητού αποτελέσματος και της αναμενόμενης συμπεριφορά ενός στοχαστικού συστήματος. Στην περίπτωση που το υπό εξέταση πρόβλημα είναι πιθανολογικής ή στατιστική φύσης, οι Monte Carlo διαδικασίες εξεύρεσης λύσης περιλαμβάνουν άμεσες, ευθύς προσομοιώσεις. Σε αντίθετη όμως περίπτωση που το υπό εξέταση πρόβλημα είναι ντετερμινιστικής φύσεως, οι αντίστοιχες Monte Carlo διαδικασίες δεν είναι προφανείς ούτε μπορούν να προσομοιωθούν άμεσα. Βέβαια μπορούν να δημιουργηθούν τεχνητά μετά από κάποιες αναγκαίες συμβάσεις και παραδοχές, για παράδειγμα ο υπολογισμός της ροής της κυκλοφορίας ή της αύξησης του πληθυσμού.

Εκτίμηση Ακρίβειας Υπολογισμών

Η εκτίμηση του μεγέθους της ανακρίβειας-σφάλματος ενός υπολογισμού είναι απαραίτητη για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Η ποσότητα x που υπολογίζεται κατά τη διάρκεια μιας προσομοίωσης Monte Carlo αποτελεί ένα "score" ή "tally". Το αποτέλεσμα που προκύπτει από ένα υπολογισμό Monte Carlo πρέπει για να είναι αξιολογήσιμο να συνοδεύεται από την αντίστοιχη τιμή ανακρίβειας με την οποία προκύπτει. Εάν προσομοιώσουμε N διαφορετικές ιστορίες και x_i είναι το score (η τιμή του x) της i-ης ιστορίας τότε:

$$-x=\left(\frac{1}{n}\right)\sum_{i=1}^{N} x_i$$

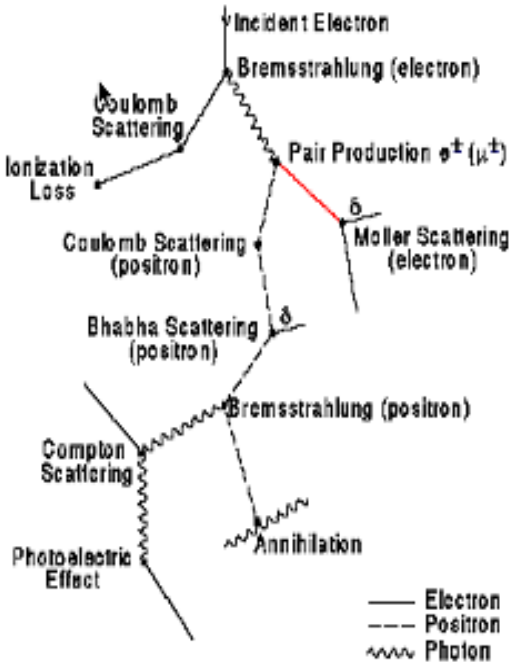
είναι η μέση τιμή της του x, η αντίστοιχη διακύμανση για την κατανομή των χ_i

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

4.1.1 MCNP-X

Το MCNP δημιουργήθηκε στο Los Alamos National Laboratory του πανεπιστημίου της Καλιφόρνια, σε συνεργασία με U.S Department of Energy. Είναι στους κώδικας γενικής χρήσης που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό ενεργειών νετρονίων, φωτονίων και ηλεκτρονίων ή και συνδυασμό σωματιδίων. Έχει την ικανότητα να εισάγει εύκολα πολύπλοκη γεωμετρία σε τρεις διαστάσεις.Έτσι καθιστά τον κώδικα πολύ φιλικό στον χρήστη, αλλά με το κόστος του αυξημένου χρόνου υπολογισμού. Διαθέτει ένα ευρύ φάσμα δυνατοτήτων για την Ιατρική Φυσική, συμπεριλαμβανομένου και του υπολογισμού της δόσης προσομοιώνοντας ακτινογραφίες, και τη δημιουργία μοντέλων voxel χρησιμοποιώντας τα δεδομένα CT και CI.Το MCNP, μέσω της στατιστικής μεθόδου Monte Carlo, έχει τη δυνατότητα να προσομοιώνει πειραματικές διατάξεις και να προσδιορίζει τον τρόπο με τον οποίο αλληλοεπιδρούν τα νετρόνια, τα ηλεκτρόνια και τα φωτόνια, με την ύλη. Η προσομοίωση των αλληλεπιδράσεων στηρίζεται σε βάσεις δεδομένων που είναι ενσωματωμένες στο πρόγραμμα και περιλαμβάνουν διεθνώς αναγνωρισμένες βιβλιοθήκες ενεργών διατομών. Για τις ενεργειακές περιοχές, για τις οποίες δεν

υπάρχουν πειραματικά δεδομένα, χρησιμοποιούνται κατάλληλα μοντέλα. Για την συγκεκριμένη εργασία χρησιμοποιήθηκε η έκδοση MCNP-X



Σχήμα 4.1 Διάγραμμα φαινομένων που παρατηρούνται κατά την αλληλεπίδραση φορτισμένος σωματιδίων με την ύλη

Μονάδες στο MCNP

Οι μονάδες που χρησιμοποιούνται από MCNP και είναι απαρατήρητο τα αρχεία εισόδου να δημιουργούντα με βάση αυτές τις μονάδες είναι οι εξής:

- το μήκος σε cm,
- ενέργεια σε MeV,
- το χρόνο σε δευτερόλεπτα
- θερμοκρασία σε MeV (kT)
- πυκνότητα μάζας σε gr/cm^3

4.1.2 Αρχείο εισόδου (InputFile)

Το αρχείο εισόδου περιέχει τις απαραίτητες πληροφορίες για μία λεπτομερή περιγραφή της πειραματικής διάταξης, καθώς και στους κατάλληλες εντολές, που καθορίζουν πιο είναι το μέγεθος που επιθυμείται να προσδιοριστεί με την προσομοίωση. Έχει τη μορφή κειμένου με λέξεις-μεταβλητές και απαιτείται να έχει συγκεκριμένη μορφή και δομή.Κάθε προσομοίωση με τον κώδικα MCNP-X περιλαμβάνει κάποια κύρια μέρη που περιγράφουν το υπό εξέταση πρόβλημα χρησιμοποιώντας τα αντίστοιχα κάθε φορά δεδομένα. Αυτά είναι:

- Ο προσδιορισμός στους γεωμετρίας του προβλήματος.
- Η επιλογή και περιγραφή των χρησιμοποιούμενων υλικών σε συνδυασμόμε τη χρήση των κατάλληλων ενεργών διατομών,
- Η γεωμετρία και τα χαρακτηριστικά των πηγών ακτινοβολίας.
- Η επιλογή του είδους (των μεγεθών) των υπολογισθέντων αποτελεσμάτων (tallies).
- Των χρησιμοποιούμενων τεχνικών ελάττωσης διακύμανση.

Δημιουργήσαμε το αρχείο εισόδου στους εργασίας ακολουθώντας τα εξής βήματα:

1. **Ορισμός επιφανειών (surface cards).**

Σε αυτό το τμήμα του κώδικα υλοποιούνται όλες οι επιφάνειες που είναι απαραίτητες για την περιγραφή της γεωμετρίας της πειραματικής διάταξης και τη δημιουργία όλων των κελιών. Υπάρχει η δυνατότητα χρήσης πολλών διαφορετικών επιφανειών, όπως σφαιρών, παραλληλεπιπέδων, κυλίνδρων, κώνων και άλλων. Αφού επιλεγεί ο τύπος της επιφάνειας, αρκεί να οριστούν.

- για μία ανοιχτή επιφάνεια, οι παράμετροι της γεωμετρικής της εξίσωσης.
- για μία κλειστή επιφάνεια, οι διαστάσεις της.

```
C   ***SECTION 2. SURFACE SPECIFICATION
1   CX     15.000                $radius
2   PX   +90.000                 $plane
3   PX   +90.001                $plane
C
4 PX    +96.501               $Filter #2 bottom
5 PX    +96.502               $Filter #2 top
C
6   CX     8.330                $radius
7   PX   +50.000                 $plane
8   PX   +50.001                 $plane
C
99 SO   120.000                  $Edge of known universe
C
```

Για την εργασία αυτή χρησιμοποιήσαμε την παραπάνω γεωμετρία τοποθετώντας τον ασθενή σε απόσταση 90 cm από την πηγή και μια σφαίρα ακτίνας 120 cm η οποία απομονώνει το σύστημα από όλο το υπόλοιπο περιβάλλον.

2. **Ορισμόςκελιών (cell cards).**

Ως κελιά, ορίζονται οι στοιχειώδεις όγκοι που απαρτίζουν τα αντικείμενα που συμμετέχουν στην προσομοίωση. Η δημιουργία ενός κελιού γίνεται ως εξής:

- Ο πρώτος αριθμός είναι το όνομά του κελιού (π.χ. 1).
- Ο δεύτερος αριθμός προσδιορίζει το υλικό από το οποίο αποτελείται το αντικείμενο που προσομοιώνεται.
- Ο τρίτος αριθμός προσδιορίζει την πυκνότητα του υλικού που περιέχεται στο κελί.
- Οι αριθμοί που ακολουθούν περιγράφουν τις επιφάνειες από τις οποίες περικλύζεται το αντικείμενο.

```
C  ***SECTION 1. CELL DEFINITION (define known universe)
1     1   -1.00            -1 +2 -3     $Cell Layer
2     1   -1.00            -1 +4 -5     $cell DNA (0.001 cm)
3     2  -1.205E-03        -6 +7 -8     $cell DAP
4     2  -1.205E-03        -99 #1 #2 #3 $air
5     0                    +99          $void (kill region)
```

δηλαδή, το κελί 1 αποτελείται από το υλικό 1, πυκνότητας1 $\frac{gr}{cm^3}$ βρίσκεται στο εσωτερικό της κλειστής επιφάνειας 1 και 3 ταυτόχρονα έξω από τα κελιά 2, Είναι απαραίτητο σε κάθε προσομοίωση να οριστεί ένα κελί που οριοθετεί τον χώρο του προβλήματος από το περιβάλλον. Στην δική μας προσομοίωσή το κελί 5 οριοθετεί.

3. **Περιγραφή υλικών (Materials).**

Εδώ ορίζονται όλα τα υλικά από τα οποία αποτελούνται τα αντικείμενα της προσομοίωσης. Για τον ορισμό ενός υλικού χρησιμοποιείται η εντολή «m» (Materials).Μετά την εντολή«m» ακολουθεί ο αριθμός-όνομα του στοιχείου, δηλαδή εδώ πρόκειται για το υλικό υπ' αριθμόν1. Στη συνέχεια, ορίζεται η σύσταση του υλικού. Την οποία την παίρνουμε έτοιμη από τις βιβλιοθήκες του MCNP.

```
M1    1001.        -0.1118772  $ water
      1002.      -1.67841e-005 8016.        -0.8859923 8017.      -0.0003374803
      8018.      -0.001776212
M2    7014.         -0.755636  $ air
      8016.         -0.231475 18000.        -0.012889
```

4. **Περιγραφή πηγής (Source definition).**

Μια πηγή ορίζεται με την εντολή «sdef» (Source definition). Επειδή οι μεταβλητές που πρέπει να καθοριστούν για την ακριβή περιγραφή της είναι πολλές.Αρχικά, ορίζεται η θέση(pos) της πηγής να είναι στο σημείο (0, 0 ,0). Στη συνέχεια, δηλώνεται ότι η ακτίνα της πηγής(dir) θα οριστεί από την κατανομή1 (distribution 1), d1, που θα δοθεί αργότερα. Κατά τον ίδιο τρόπο, θα οριστούν και οι ενέργειες(erg) των σωματίων που εκπέμπονται από την πηγή, από την κατανομή 2. Εδώ πρόκειται για σημειακή πηγή. Τέλος, ο τύπος των σωματιδίων που θα εκπέμπονται από την πηγή είναι φωτόνια(par=2). Για φωτόνια είναι par=2 ενώ για ηλεκτρόνια είναι par=3. Για την εργασία χρησιμοποιήσαμε πηγή 80 Kev το φάσμα της το πήραμε από το πρόγραμμα Spectra.

```
c --------------Source definition--------------
SDEF POS=0 0 0 VEC=1 0 0 DIR=D1  ERG=D2 PAR=2
SI1 A 0.986393924 1    $ DISTRIBUTION FROM 0 deg TO 9.46deg, 30cm diam@90cm 80kV
SP1 1 1
SI2  L  0.006 73I 0.08
SP2  D   0.00E+00
      2.18e-42        1.16e-04
      2.47e-29        2.44e-04
      7.42e-40        4.53e-04
      7.81e-30        7.70e-04
      2.22e-24        1.19e-03
      8.75e-20        1.79e-03
      3.49e-16        2.42e-03
      1.67e-13        3.22e-03
      1.95e-11        4.08e-03
      8.15e-10        5.04e-03
      1.49e-08        6.01e-03
      1.53e-07        7.00e-03
      1.00e-06
      4.72e-06
      1.68e-05
      4.83e-05
```

5. **Importances**

Η εντολή που ορίζει σωμάτια που τίθενται υπό παρακολούθηση κατά την διάρκεια της προσομοίωσης είναι η ΄΄ mode p e΄΄. Σε αυτήν την περίπτωση επιλέγεται να παρακολουθούνται τα φωτόνια και τα ηλεκτρόνια.

```
IMP:E 1 1 1 1 0        $electron importance by cell
IMP:P 1 1 1 1 0        $photon importance by cell
C
```

Στη συνέχεια, με την εντολή «imp» δίνεται και για τους δύο τύπους σωματίων, και ποιά είναι τα κελιά στα οποία επικεντρώνεται η παρακολούθηση.

6. **Tally card**

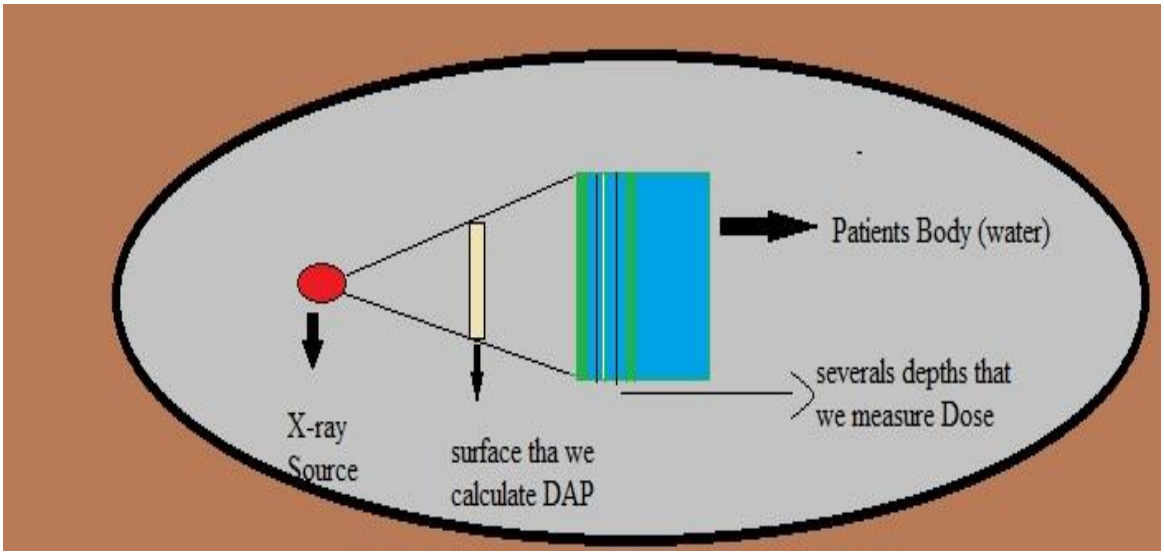
Εδώ ορίζονται οι πληροφορίες που επιθυμεί ο χρήστης να αποτυπωθούν στο αρχείο εξόδου. Η εντολή που χρησιμοποιείται είναι το «f» και ανάλογα με τον αριθμό που ακολουθεί, δίνεται η εντολή για τον υπολογισμό άλλου μεγέθους. Στην συγκεκριμένη εργασία έχουν χρησιμοποιηθεί τρεις εντολές:

- f4 για τον υπολογισμό της μέσης ροής σωματίων σε κάποιο κελί.
- f6 για τον υπολογισμό της μέση ενεργείας ανά σωμάτιο σε κάποιο.
- f8 για τον υπολογισμό της κατανομής του ύψους των παλμών που εισέρχονται σε ένα κελί.

Για παράδειγμα, για τον υπολογισμό της ροής φωτονίων στα κελιά 1, 2 και3, η εντολή είναι: f4:p 1 2 3.

7 Τερματισμός εκτέλεσης αρχείου.

Συνήθως, στο τέλος του αρχείου εισόδου ορίζεται η χρονική διάρκεια εκτέλεσης της προσομοίωσης. Αυτό μπορεί να γίνει με δύο τρόπους: Με καθορισμό του συνολικού αριθμού των γεγονότων που επιθυμεί ο χρήστης να παραχθούν από την πηγή. Αυτό επιτυγχάνεται με την εντολή «nps» (n- particle), π.χ.: nps 10000000 η με την εντολή«cmt»που τερματίζει αυτόματα την προσομοίωση μετα από κάποιο χρονικό διάστημα.



Σχήμα 4.1 Η γεωμετρία που δημιουργήθηκε στο MCNP-X.

4.2 Μεθοδολογία υπολογισμών δοσιμετρικών μεγεθών με εφαρμογή του κώδικα Monte Carlo MCNPX και του γινομένου δόσης – επιφανείας DAP.

Προκειμένου να υπολογιστούν οι ζητούμενες δόσεις των εξεταζόμενων παιδιών μέσω των ήδη υπαρχουσών μετρήσεων των γινομένων δόσεων επιφανείας (DAP) και των Monte Carlo προσομοιώσεων ακολουθήθηκε η παρακάτω μεθοδολογία**:**

Τα γινόμενα δόσεις-επιφάνειας που είχαμε ως δεδομένα τα πήραμε από το Ωνάσειο Νοσοκομείο , το οποίο χρησιμοποιεί για τις παιδιατρικές επεμβάσεις μονοπλάνο X-raysτης εταιρίας AGFA. Στο παράρτημα Γ υπάρχει ο αναλυτικός πίνακας με τις δόσεις και τα DAPπου υπολογίστηκαν στο Ωνάσειο Νοσοκομείο σε 50 IC διαδικασίες.

Υπολογίστηκε η τιμή του Monte Carlo γινομένου δόσης - επιφανείας, DAP ανά αρχικό σωματίδιο για κάθε προσομοίωση. Για να γίνει αυτό χρησιμοποιήθηκε ο απαριθμητής (Tally) F6 που έχει την ικανότητα παροχής αποτελεσμάτων σε MeV/gr και ανά αρχικό σωματίδιο (MeV/gr starting particle) σε κάθε κελί. Κατά στους Monte Carlo υπολογισμούς με τον MCNPX κώδικα, με τον οποίο είναι εφικτή η μέτρηση στους ροής σωματιδίων ανά αρχικό σωματίδιο score/cm^2(particle fluence per starting photon) που διέρχονται από την επιφάνεια που προσομοίαζε την επιφάνεια του μετρητή DAP σε θέση 50cm μακριά από την πηγή.

	Mev/g particle	**JOULE/g *patricle**
F6 DAP	1,06157E-005	1.700823356361E-18
Surface cm^2	217,992	

Ο αριθμός σωματιδίων για να φτάσουμε στο επιθυμητό DAP φαίνεται στον παρακάτω πίνακα

DAP	**ΑΡ. ΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ**
1	26971197733866500
2	53942395467733000
3	80913593201599500
4	107884790935466000
5	134855988669332000
6	161827186403199000
7	188798384137065000
8	215769581870932000

9	242740779604798000
10	269711977338665000

Πίνακας 4.1 DAP (Gy*cm^2) και ο αριθμός σωματιδίων που εκπέμπεται από την πηγή

Οι δόσεις στο ομοίωμα Ανθρώπου(κύλινδρος Νερού) υπολογίστηκαν σε Gy ανά αρχικό σωματίδιο κατά τις MCNPX Monte Carlo προσομοιώσεις με χρήση του απαριθμητή F6 (Tally). Υπολογίστηκαν δόσεις για διαφορά μεγέθη του ομοιώματος. Προσέχοντας πατά να αντιπροσωπεύουν ένα στρώμα κυττάρων

Υπολογίστηκε από τα διαφορετικά DAP που είχαμε την απορροφημένη δόση **D** σε Gy με βάση την εξίσωση

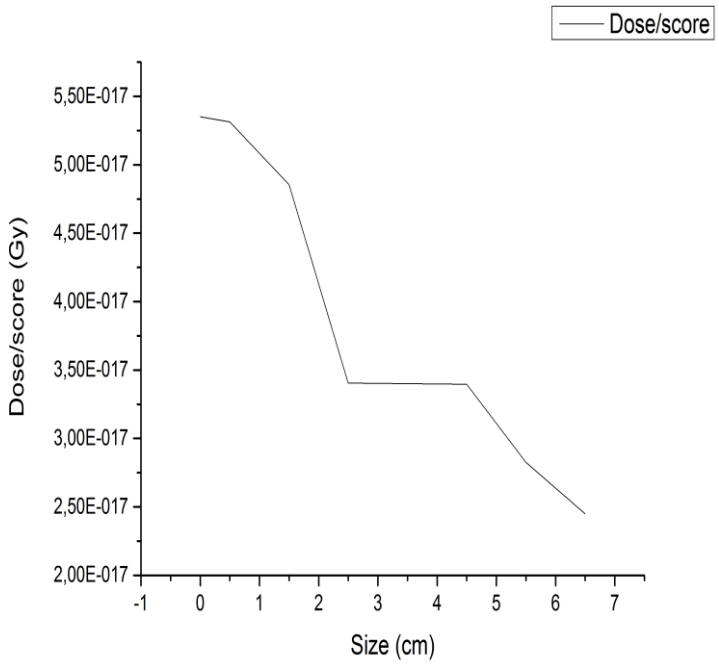
$$D(Gy) = F6 \times 1.6021733 \times 10^{-13} \times 10^{3}$$

Καιδιαστατικά

$$Gy = \frac{Mev}{gr \times particple} \times 1.6021733 \times 10^{-13} \times 10^{3} = \frac{Joyle}{Kg}$$

Size (cm)	Tally F6	Dose/score (Gy)	error
0,001	3,34E-006	5,35E-016	0,009
0,5	3,32E-006	5,31410166864E-016	0,009
1,5	3,03E-006	4,855430351196E-016	0,009
2,5	2,13E-006	3,40526763342E-016	0,01
4,5	2,12E-006	3,396615876E-016	0,01
5,5	1,76E-006	2,825856234648E-016	0,0124
6,5	1,53E-006	2,448960046596E-016	0,013

Πίνακας 4.2 Διακύμανση της δόσης ανάλογα με το μέγεθος.



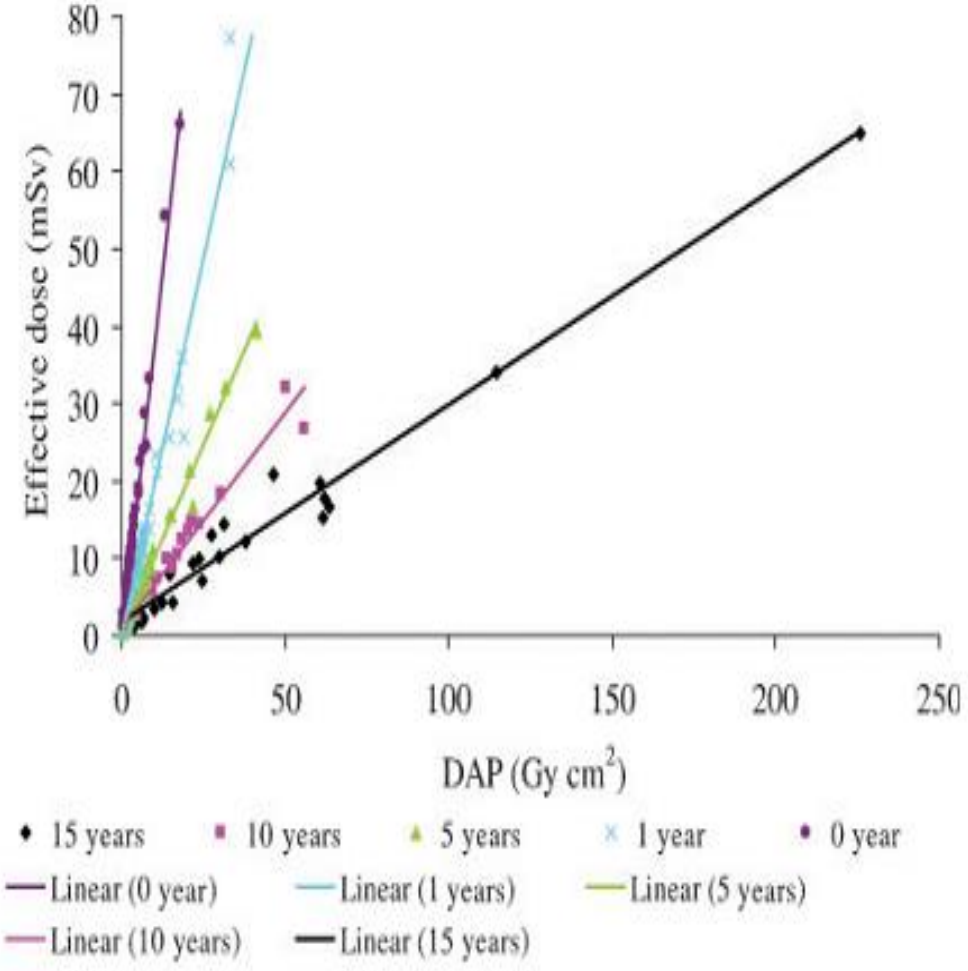
Σχήμα 4.2 Γραφική παράσταση της δόσης σε σχέση με το μέγεθος του ομοιώματος.

4.2.1 Συντελεστές μετατροπής σε παιδιατρικές καρδιολογικές επεμβάσεις.

Στους παρακάτω πίνακες φαίνεται η δόση από το conversionfactor(CF) σε σύγκριση με την δόση που υπολογίστηκε στο MCNP-X με βάση την εξίσωση (1) .Οι δόσεις που υπολογίστηκαν από το CFέγιναν με βάση των παρακάτω πίνακα και της αναφοράς [27].

Ηλικιακή Ομάδα	Ηλικιακό διάστημα (έτη)	Συντελεστής Μετατροπής	Πεδίο ακτινοβολίας είσοδος (cm x cm)
0	0-0.5	3,7	7x7
1	0.51-2.5	1,9	8x8
5	2.51-7.5	1	9x9
10	7.51-12.5	0,6	11x11
15	12.51-18	0,4	12x12

Πίνακας 4.3 Συντελεστές μετατροπής από το DAP σε δόση βάσει της διεθνής βιβλιογραφίας[27].



Σχήμα.3 Η ενεργή δόσηυπολογίζεται με τη χρήση των συντελεστών μετατροπής καιτο μεμονωμένο προϊόν δόσης - περιοχή (DAP)και με γραμμική προσαρμογή των δεδομένων ασθενούςσε κάθε ηλικιακή ομάδα [27].

Οι πίνακες αναφαίνονται σε παιδιά διαφορετικών ηλικιών και άρα και τα μεγέθη του ομοιώματος κατά την προσομοίωση στο MCNP-X αυξάνονται αναλογία με την ηλικία του ασθενούς. Παρακάτω παραθέτουμε τα αποτελέσματα για τις τιμές DAP όπως δόθηκαν από το ΩΝΑΣΕΙΟ:

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.4 ΤΙΜΕΣ DAP ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ. ΑΡΙΣΤΕΡΟΣ-ΔΕΞΙΟΣ ΚΑΘΕΤΗΡΙΑΣΜΟΣ (ΠΑΙΔΙΑ 2,5 ΧΡ.-7,5 ΧΡΟΝΩΝ**)**

DAP$(Gy \times cm^2)$	Dose CON- FACT(Gy)	Dose MCNPX(Gy)	DIFFERRENCE%
1	0,001	0,0009184415	8,1558533228
2	0,002	0,0018368829	8,1558533228

3	0,003	0,0027553244	8,1558533228
4	0,004	0,0036737659	8,1558533228
5	0,005	0,0045922073	8,1558533228
6	0,006	0,0055106488	8,1558533228
7	0,007	0,0064290903	8,1558533228
8	0,008	0,0073475317	8,1558533228
9	0,009	0,0082659732	8,1558533228
10	0,01	0,0091844147	8,1558533228
11	0,011	0,0101028561	8,1558533228
13	0,013	0,0119397391	8,1558533228
56	0,056	0,0505142807	9,7959273706

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.5 ΤΙΜΕΣ DAP ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ. ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΙΣΘΜΟΥ ΑΟΡΤΗΣ (ΠΑΙΔΙΑ 2,5-7,5 ΕΤΩΝ

DAP$(Gy \times cm^2)$	Dose CON-FACT(Gy)	Dose MCNPX(Gy)	DIFFERRENCE%
1	0,001	0,0009184415	8,1558533228
2	0,002	0,0018368829	8,1558533228
4	0,004	0,0036737659	8,1558533228
5	0,005	0,0045922073	8,1558533228
6	0,006	0,0055106488	8,1558533228
11	0,011	0,0101028561	8,1558533228

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.6 ΤΙΜΕΣ DAP ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ. ΑΡΙΣΤΕΡΟΣ-ΔΕΞΙΟΣ ΚΑΘΕΤΗΡΙΑΣΜΟΣ (ΠΑΙΔΙΑ 2,5 ΧΡ.-7,5 ΧΡΟΝΩΝ)

DAP$(Gy \times cm^2)$	Dose CON-FACT(Gy)	Dose MCNPX(Gy)	DIFFERRENCE%
3	0,0021	0,0022865018	8,8810389584
4	0,0028	0,0030486691	8,8810389584
5	0,0035	0,0038108364	8,8810389584
6	0,0042	0,0045730036	8,8810389584
8	0,0056	0,0060973382	8,8810389584
9	0,0063	0,0068595055	8,8810389584
13	0,0091	0,0099081745	8,8810389584
14	0,0098	0,0106703418	8,8810389584
19	0,0133	0,0144811782	8,8810389584
23	0,0161	0,0175298473	8,8810389584
27	0,0189	0,0205785164	8,8810389584
29	0,0203	0,0221028509	8,8810389584

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.7 ΤΙΜΕΣ DAP ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ. ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΙΣΘΜΟΥ ΑΟΡΤΗΣ (ΠΑΙΔΙΑ 7,5 ΧΡ.-12,5 ΧΡΟΝΩΝ**)**

DAP$(Gy \times cm^2)$	Dose CON-FACT(Gy)	Dose MCNPX(Gy)	DIFFERRENCE%
6	0,0042	0,0045730036	8,8810389584
8	0,0056	0,0060973382	8,8810389584
10	0,007	0,0076216727	8,8810389584
14	0,0098	0,0106703418	8,8810389584
24	0,0168	0,0182920145	8,8810389584

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.8 ΤΙΜΕΣ DAP ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ. ΣΥΓΚΛΙΣΗ ΜΕΣΟΚΟΛΠΙΚΗΣ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ (7,5-12,5 ΕΤΩΝ)

DAP$(Gy \times cm^2)$	Dose CON-FACT(Gy)	Dose MCNPX(Gy)	DIFFERRENCE%
3	0,0021	0,0022865018	8,8810389584
4	0,0028	0,0030486691	8,8810389584
5	0,0035	0,0038108364	8,8810389584
6	0,0042	0,0045730036	8,8810389584
8	0,0056	0,0060973382	8,8810389584
9	0,0063	0,0068595055	8,8810389584
13	0,0091	0,0099081745	8,8810389584
14	0,0098	0,0106703418	8,8810389584
19	0,0133	0,0144811782	8,8810389584
23	0,0161	0,0175298473	8,8810389584
27	0,0189	0,0205785164	8,8810389584
29	0,0203	0,0221028509	8,8810389584

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.8 ΤΙΜΕΣ DAP ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ. ΔΕΞΙΟΣ-ΑΡΙΣΤΕΡΟΣ ΚΑΘΕΤΗΡΙΑΣΜΟΣ (ΠΑΙΔΙΑ ως 0,5 ΕΤΟΥΣ)

DAP$(Gy \times cm^2)$	CON- FACT	MCNPX	DIFFERRENCE
1	0,0037	0,0014332769	61,2627873293
2	0,0074	0,0028665537	61,2627873293
3	0,0111	0,0042998306	61,2627873293
4	0,0148	0,0057331075	61,2627873293
7	0,0259	0,0100329381	61,2627873293
8	0,0296	0,011466215	61,2627873293
10	0,037	0,0143327687	61,2627873293

\

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.9 ΤΙΜΕΣ DAP ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ. ΔΕΞΙΟΣ-ΑΡΙΣΤΕΡΟΣ ΚΑΘΕΤΗΡΙΑΣΜΟΣ (ΠΑΙΔΙΑ 1-1.5 ΕΤΩΝ)

DAP$(Gy \times cm^2)$	Dose CON-FACT(Gy)	Dose MCNPX(Gy)	DIFFERRENCE%
1	0,0019	0,0013095677	31,075383113
2	0,0038	0,0026191354	31,075383113
3	0,0057	0,0039287032	31,075383113
4	0,0076	0,0052382709	31,075383113
5	0,0095	0,0065478386	31,075383113
6	0,0114	0,0078574063	31,075383113
8	0,0152	0,0104765418	31,075383113
14	0,0266	0,0183339481	31,075383113
36	0,0684	0,047144438	31,075383113

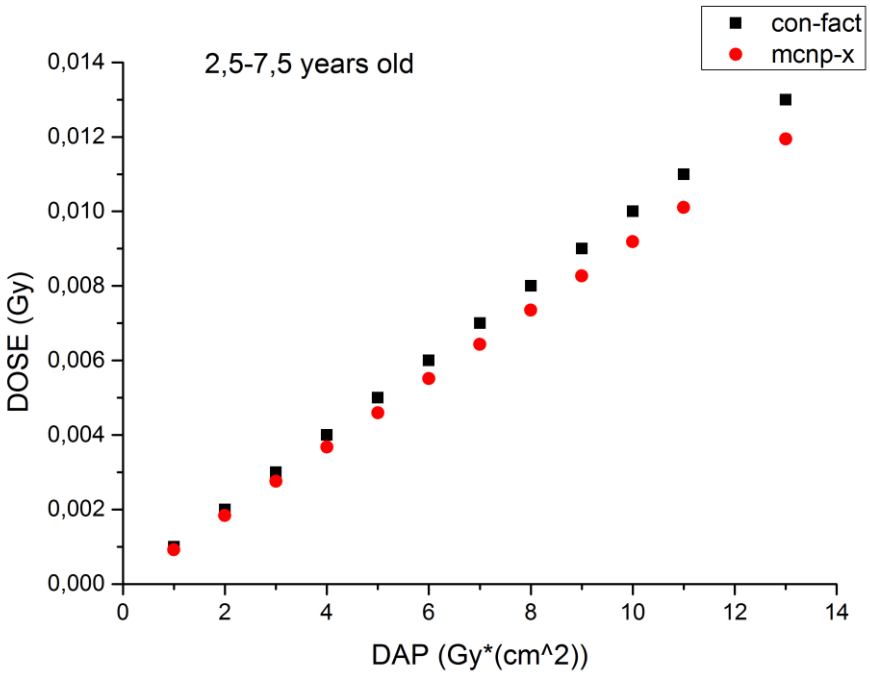
ΠΙΝΑΚΑΣ 4.10 ΤΙΜΕΣ DAP ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ. ΔΕΞΙΟΣ – ΑΡΙΣΤΕΡΟΣ ΚΑΘΕΤΗΡΙΑΣΜΟΣ (ΠΑΙΔΙΑ 12,5 ΧΡ. – 18 ΧΡΟΝΩΝ)

DAP$(Gy \times cm^2)$	Dose CON- FACT(Gy)	Dose MCNPX(Gy)	DIFFERRENCE%
2	0,0008	0,0013210277	65,128464148
3	0,0012	0,0019815416	65,128464148
4	0,0016	0,0026420554	65,128464148
5	0,002	0,0033025693	65,128464148
6	0,0024	0,0039630831	65,128464148
8	0,0032	0,0052841109	65,128464148
9	0,0036	0,0059446247	65,128464148
10	0,004	0,0066051386	65,128464148
11	0,0044	0,0072656524	65,128464148
12	0,0048	0,0079261663	65,128464148
14	0,0056	0,009247194	65,128464148

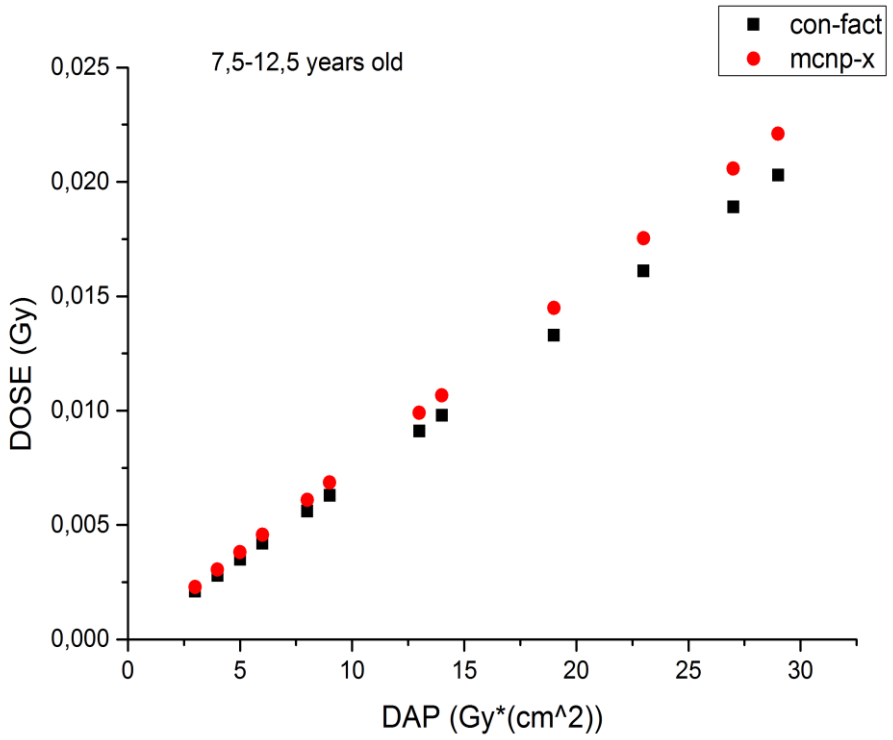
ΠΙΝΑΚΑΣ 4.11 Σφάλματα που από το αρχείο εξόδου του MCNPX και βάσει βιβλιογραφίας [27].

Ηλικια	**Σφάλμα CF (Gy)**	**Σφάλμα MCNPX (Gy)**
1-1.5	± 0.0002	± 0.00011
2.5-7	± 0.0002	± 0.00012
7.5-12.5	± 0.0001	± 0.0001
12.5-18	± 0.0001	± 0.0001

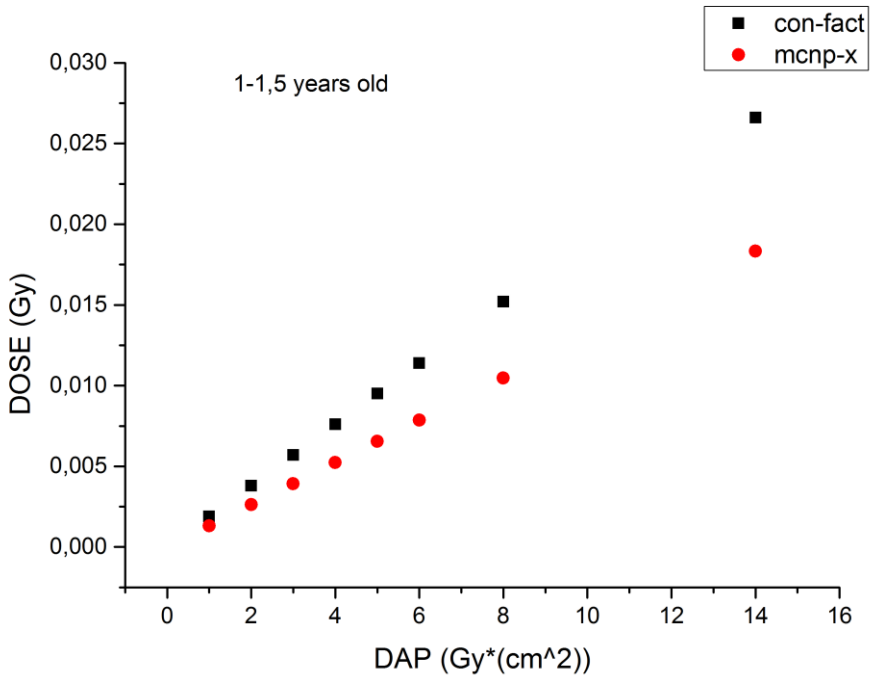
Στα παρακάτω γραφήματα φαίνονται οι δόσεις που έχουν υπολογιστεί στο MCNP-X σε σχέση με αυτές που προκύπτουν με βάση το συντελεστή μετατροπής (conversion factor). Τα σφάλματα των αποτελεσμάτων φαίνονται στον πίνακα 4.11



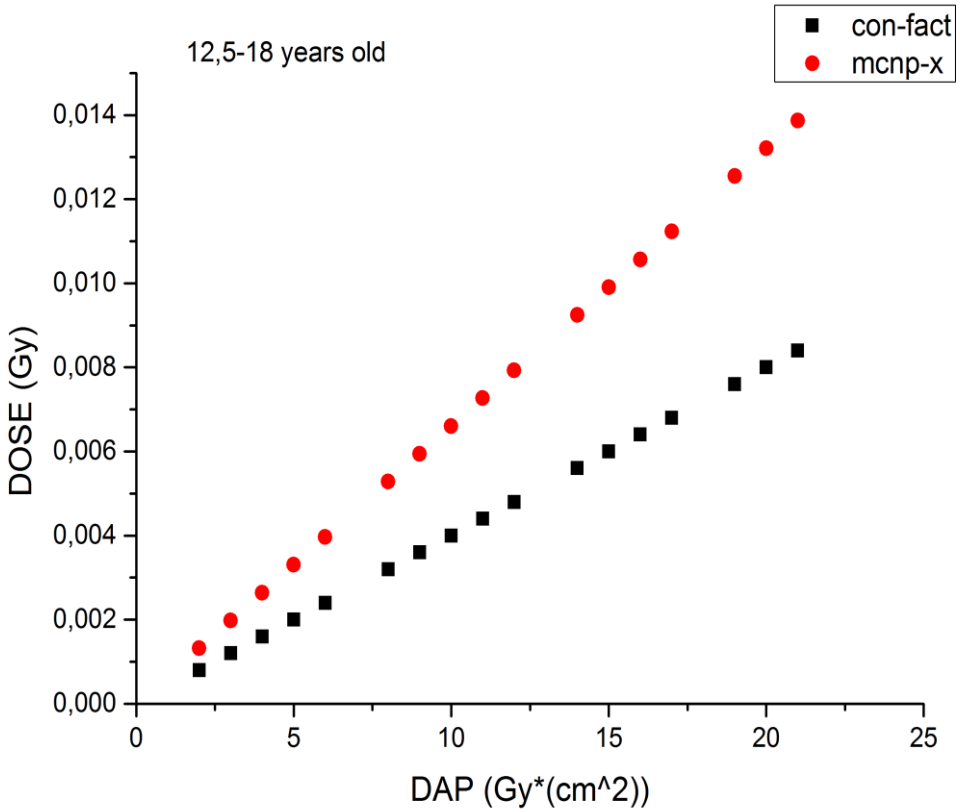
Σχήμα 4.4 Με τους κόκκινους κύκλους συμβολίζονται οι δόσεις που υπολογίστηκαν στο MCNPXκαι με μαύρο τετράγωνο οι δόσεις που υπολογίστηκαν με την τεχνική των συντελεστών μετατροπής (C.F.) από τη βιβλιογραφία και τον Πίνακα 4.3.Παρατηρείται μια καλή ταύτιση των δύο προσεγγίσεων.



Σχήμα 4.5 Με τους κόκκινους κύκλους συμβολίζονται οι δόσεις που υπολογίστηκαν στο MCNPκαι με μαύρο τετράγωνο οι δόσεις που υπολογίστηκαν με την τεχνική των συντελεστών μετατροπής (C.F.).



Σχήμα 4.6 Με τους κόκκινους κύκλους συμβολίζονται οι δόσεις που υπολογίστηκαν στο MCNP και με μαύρο τετράγωνο οι δόσεις που υπολογίστηκαν με την τεχνική των συντελεστών μετατροπής (C.F.).



Σχήμα 4.7 Με τους κόκκινους κύκλους συμβολίζονται οι δόσεις που υπολογίστηκαν στο MCNP και με μαύρο τετράγωνο οι δόσεις που υπολογίστηκαν με την τεχνική των συντελεστών μετατροπής (C.F.).

Στο σχήμα 4.7 προκύπτει μια διάφορα στις δυο δόσεις που υπολογίστηκαν κοντά στο 65%. Αυτή οφείλεται στην μεγάλη ποικιλία των σωματικών χαρακτηριστικών στις ηλικίες 12.5 έως 18 ετών. Οπότε σαν ηλιακή ομάδα θα μπορούσε να χωριστεί σε επιμέρους μικρότερες ομάδες.

4.2.2 Συμπεράσματα από τον υπολογισμό της δόσης μέσω του MCNP-X

Στις ηλικίες από 2.5 έως 12.5 ετών τα αποτελέσματα έχουν διαφορά 8% πράγμα που δείχνει ότι η προσομοίωση στο MCNP-X είναι κοντά στην πραγματικότητα και ότι γεωμετρία που χρησιμοποιήσαμε ανταποκρίνεται.Στις ηλικίες από 6 μηνών έως 1.5 και 12,5 έως 18 ετών τα αποτελέσματα του MCNP-X σε σχέση με αυτά του ConversionFactor υπάρχει μια διαφορά 31% και 65% αντιστοιχία χωρίς αυτό να είναι απαραίτητα αρνητικό γιατί στην τεχνική συντελεστών μετατροπής (C.F.) σε σχέση με το MCNP-X χρησιμοποιούνται συγκεκριμένες διακριτές τιμές επιφανίων. Μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε τις δόσεις που υπολογίσαμε ως αρχείο εσόδου στο MCDS.Ακόμη υπολογιστικέ το tally F8 στα ίδια μεγέθη στα οποία υπολογιστικέ το tallyF6 έτσι

ώστε να υπολογίσουμε τα φάσματα των ηλεκτρονίων και η προσομοίωση στο MCDS να γίνει όσο το πιο δυνατό καλυτέρα.

4.3 Monte Carlo Damage Simulation (MCDS)

Εφόσον τώρα έχουμε υπολογίσει τις δόσεις που έχει λάβει ο κάθε ασθενής αναλόγα με την ηλικία του και το γινόμενο δόσης επιφάνειάς, μπορούμε να υπολογίσουμε και τις βλάβες DNAμέσω του προγράμματος MCDS.

Για τη ανάπτυξη του κώδικα της εργασίας μας έχουμε υποθέσει ότι κάθε διπλοειδές κύτταρο έχει μήκος DNA ίσο με 6.4 Gbp, που είναι η μέση τιμή για ένα διπλοειδές κύτταρο με 46 χρωμοσώματα**.**

4.3.1 Αρχείο εισόδου του MCDS

Ως αρχείο εισόδου χρησιμοποιήσαμε την δόση και το ύψος των παλμών των ηλεκτρονίων που υπολογίσαμε από την προσομοίωση στο MCNP-X. Αυτό θα έχει την μορφή που φαίνεται παρακάτω.

```
CELL: DNA=6.4 ndia=5 cdia=10 WEM=1
SIMCON: nocs=3001 seed=987654321
RADX: PAR=e fn=XRAYS.dat  AD=0.01321
EVO2: pO2=10 m0=2.0 k=0.25 q=1000 r=2
DMSO: CONC=1 FNSD=0.75 CHMX=0.2
MCDS: fbl=0.25
```

Σχήμα 4.8 ΑρχείοΕισόδου(inputfile)στοMCDS.

Τα χαρακτηριστικά μεγέθη που χρησιμοποιούμε στο αρχείο εισόδου αναλύονται παρακάτω.

***CELL**: χαρακτηριστικά κυττάρων και παράμετροι*

DNA = DNAτου πυρήνα του κυττάρου (inGbp).**NDIA** = διάμετρος του πυρήνα του κυττάρου (σε um) που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό των ποσοτήτων μικροδισιμετριας **CDIA** = διάμετρος του κυττάρου (σε um) - πρέπει να είναι μεγαλύτερη ή ίση με NDIA .

WEM= Νερό - ισοδύναμο σωματίδιο απόσταση πρέπει να ταξιδέψει στην επιφάνεια των κυττάρων.

***SIMCON**: «Παράμετροι " ελέγχου της προσομοίωσης»*

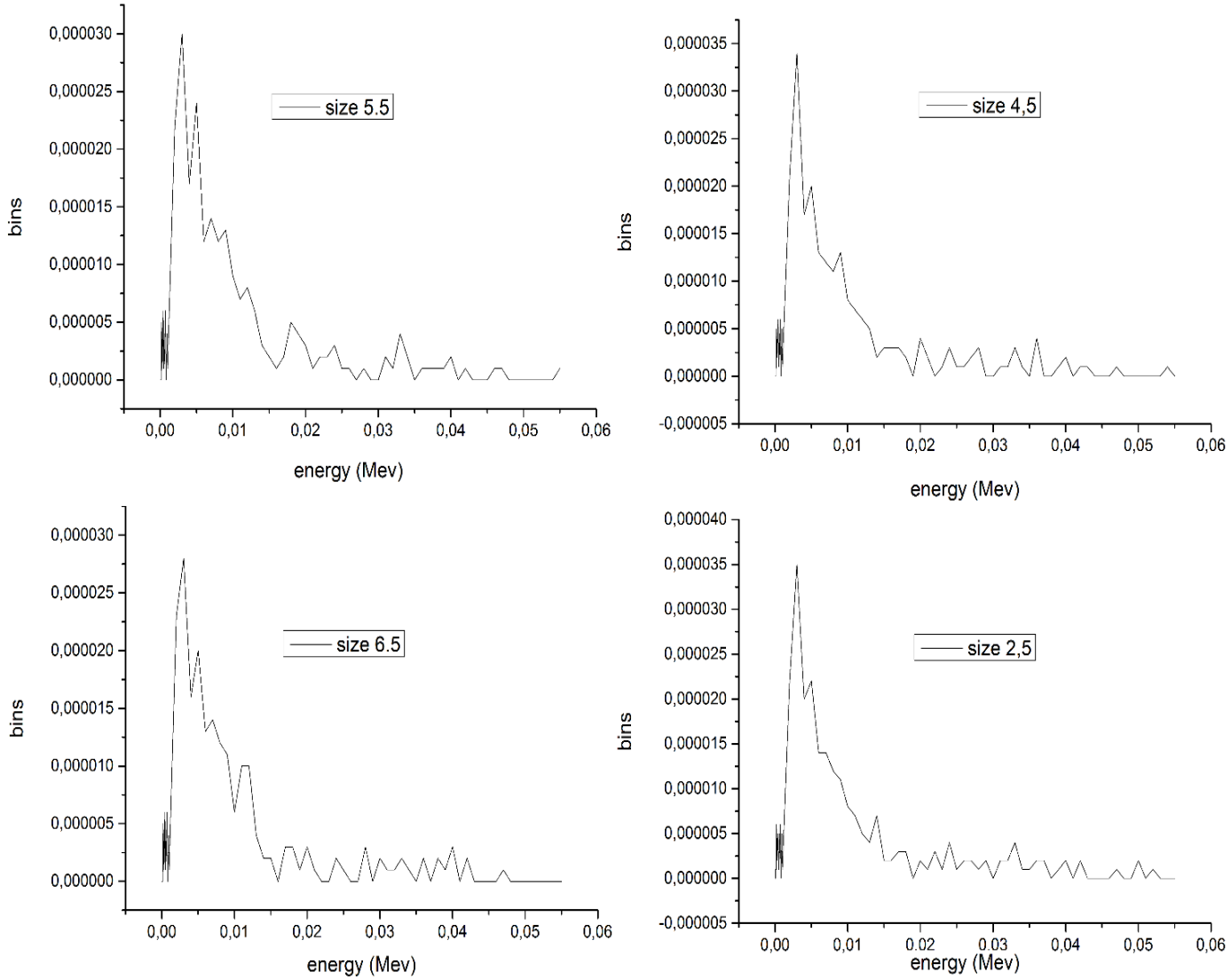
Seed = τυχαίος αριθμός γεννήτριας **nocs** = αριθμός των Μ.Κ προσομοιώσεων.

***RADX**: «έκθεση σε ακτινοβολία " παράμετροι*

FN = ύψος των παλμών των ηλεκτρονίων **PAR** = τύπος σωματίου (e.g., e, p, 1H, 2H, 4He, 12C).

KE = Κινητική ενέργεια (MeV) **AD** = απορροφούμενη δόση (Gy).

Στα παρακάτω γραφήματα φαίνονται τα διαγράμματα των παλμών των ηλεκτρονικών που πήραμε από το MCNP-X και τα εισήγαμε μαζί με την δόση στο αρχείο εσόδου του MCDS.



Σχήμα 4.8Φάσματα των ηλεκτρόνιων που υπολογίστηκαν από το MCNPX. Με τον όρο ΄΄size΄΄αναφερόμαστε στο μέγεθος του ομοιώματος ανά ηλικιακή ομάδα.

4.3.2 Αρχείο εξόδου του MCDS

Από το αρχείο εξόδου λαμβάνουμε έξι πίνακές για τις βλάβες DNA επιλέξαμε το πίνακα 2 που δίνει τα αποτελέσματα ανά κύτταρο DNA. Στο αρχείο εξόδου αναφέρετε ο όρος "Other" και σημαίνει βλάβες που έχουν προξενήσει στο DNA εκτός από τις ήδη γνωστές βλάβες των DSBs και SSBsδηλ. μη-DSBsβλάβες όπως οξειδωμένες βάσεις κτλ.

4.3.3 Αποτελέσματα

Στους παρακάτω πίνακες παρατίθενται τα αποτελέσματα που συλλέξαμε από τα αρχεία εξόδου του MCDSανάλογα με την δόση που υπολογισαμε στην προηγουμενη ενοτητα Είναι κατηγοριοποιημένα με βάση την ηλικία καθώς η ιδια διαδικασία ακολουθήθηκε και στις προσομοιώσεις για του υπολογισμό της δόσης του ασθενή. Μετά τους πίνακες παρατίθενται και τα ανάλογα γραφήματα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.12 1-1.5 years old

DAP	DOSE(Gy)	**DSBs**	ERROR	SSBs	ERROR	OTHER	ERROR	ALL CLUSTERS	ERROR
1	0,00131	**0,04223**	1,33131E-4	1,26845	2,99776E-4	**3,05582**	5,73536E-4	4,3665	5,96589E-4
2	0,00262	**0,08445**	2,66263E-4	2,5369	5,99551E-4	**6,11164**	0,00115	8,73299	0,00119
3	0,00393	**0,12571**	3,96345E-4	3,7763	8,92462E-4	**9,09748**	0,00171	12,9995	0,00178
4	0,00524	**0,16891**	5,32526E-4	5,0738	0,0012	**12,2233**	0,00229	17,466	0,00239
5	0,00655	**0,21113**	6,65657E-4	6,34225	0,0015	**15,2791**	0,00287	21,8325	0,00298
6	0,00786	**0,25336**	7.98788E-4	7,6107	0,0018	**18,3349**	0,00344	26,199	0,00358
8	0,01048	**0,33781**	0,00107	10,1476	0,0024	**24,4466**	0,00459	34,932	0,00477
14	0,01833	**0,59085**	0,00186	17,7486	0,00419	**42,7582**	0,00803	61,0976	0,00835

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.13 2.5-7.5 years old

DAP	DOSE(Gy)	**DSBs**	ERROR	SSBs	ERROR	OTHER	ERROR	ALL CLUSTERS	ERROR
1	9,18441E-4	**0,02946**	9,28871E-5	0,88501	2,09156E-4	**2,13208**	4,00162E-4	3,04655	4,16246E-4
2	0,00184	**0,05931**	1,86994E-4	1,78164	4,21059E-4	**4,29215**	8,05578E-4	6,1331	8,37958E-4
3	0,00276	**0,08381**	2,6423E-4	2,51753	5,94975E-4	**6,06499**	0,00114	8,66633	0,00118
4	0,00367	**0,11604**	3,65857E-4	3,48582	8,23811E-4	**8,39768**	0,00158	11,9995	0,00164
5	0,00459	**0,14505**	4,57322E-4	4,35727	0,00103	**10,4971**	0,00197	14,9994	0,00205
6	0,00551	**0,17729**	5,58949E-4	5,32555	0,00126	**12,8298**	0,00241	18,3326	0,0025
7	0,00643	**0,20726**	6,53462E-4	6,22606	0,00147	**14,9992**	0,00282	21,4325	0,00293
8	0,00735	**0,23692**	7,46959E-4	7,11688	0,00168	**17,1453**	0,00322	24,499	0,00335

9	0,00827	**0,26657**	8,40455E-4	8,0077	0,00189	**19,2913**	0,00362	27,5656	0,00377
10	0,00918	**0,29397**	9,26838E-4	8,83074	0,00209	**21,2741**	0,00399	30,3988	0,00415
11	**0,0101**	**0,32556**	**0,00103**	**9,77965**	**0,00231**	**23,5601**	**0,00442**	**33,6654**	**0,0046**
13	0,01194	**0,38487**	0,00121	11,5613	0,00273	**27,8523**	0,00523	39,7985	0,00544

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.14 7.5-12.5 years old

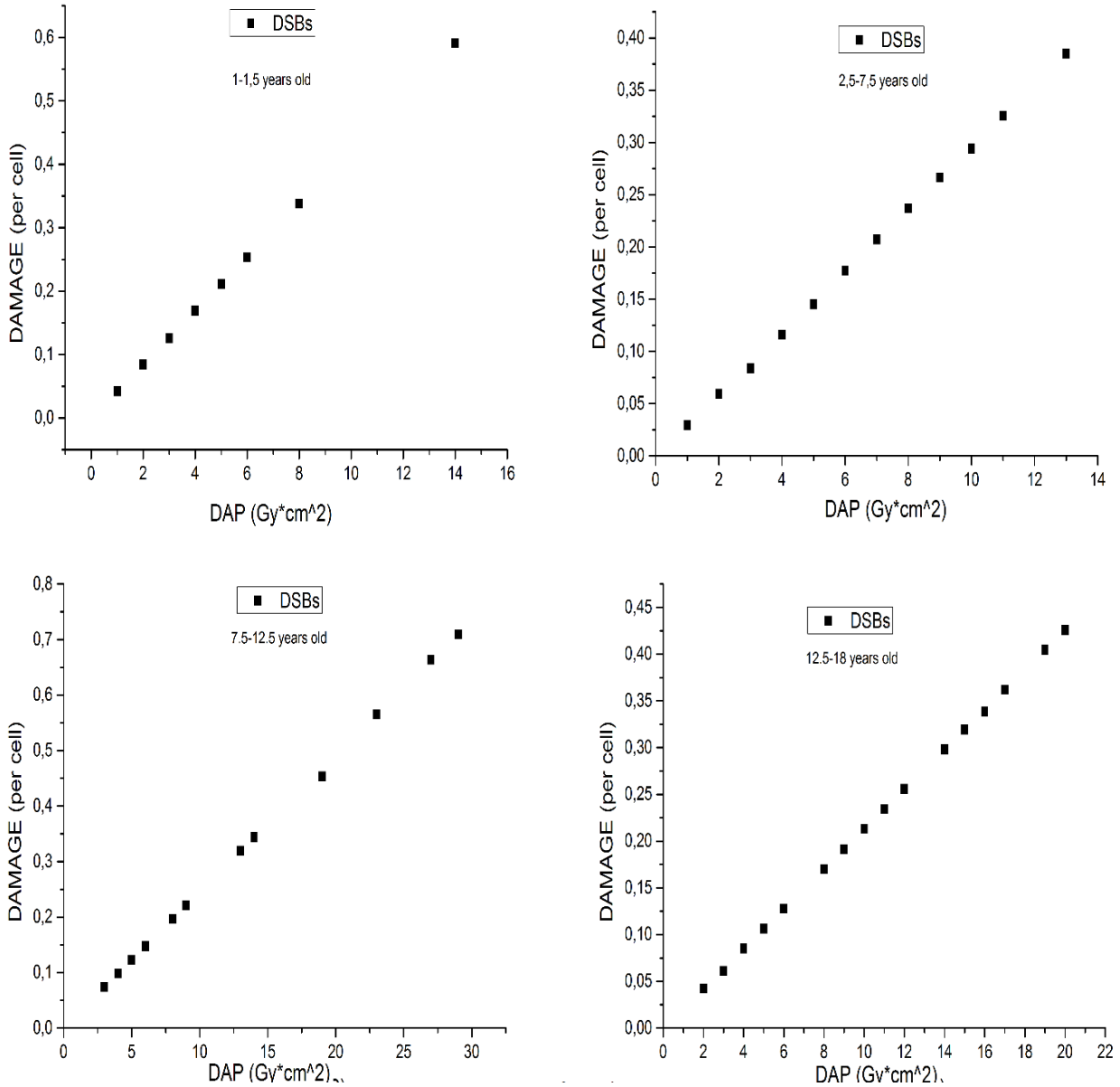
DAP	DOSE(Gy)	**DSBs**	ERROR	SSBs	ERROR	**OTHER**	ERROR	ALL CLUSTERS	ERROR
3	0,00229	**0,07382**	2,32726E-4	2,21737	5,24035E-4	**5,34185**	0,001	7,63304	0,00104
4	0,00305	**0,09831**	3,09962E-4	2,95326	6,97951E-4	**7,1147**	0,00134	10,1663	0,00139
5	0,00381	**0,12281**	3,87199E-4	3,68916	8,71866E-4	**8,88754**	0,00167	12,6995	0,00174
6	0,00457	**0,14731**	4,64435E-4	4,42505	0,00105	**10,6604**	0,002	15,2327	0,00208
8	0,0061	**0,19663**	6,19925E-4	5,90652	0,0014	**14,2294**	0,00267	20,3325	0,00278
9	0,00686	**0,22112**	6,97161E-4	6,64242	0,00157	**16,0022**	0,003	22,8658	0,00312
13	0,00991	**0,31944**	0,00101	9,59568	0,00227	**23,1169**	0,00434	33,0321	0,00451
14	**0,01067**	**0,34393**	**0,00108**	**10,3316**	**0,00244**	**24,8898**	**0,00467**	**35,5653**	**0,00486**
19	0,01448	0,45343	0,00143	13,6208	0,00322	32,8139	0,00616	46,8882	0,00641
23	0,01753	**0,56506**	0,00178	16,974	0,00401	**40,892**	0,00767	58,4311	0,00798
27	0,02058	**0,66337**	0,00209	19,9273	0,00471	**48,0067**	0,00901	68,5973	0,00937
29	0,0221	**0,70915**	0,00224	21,3022	0,00503	**51,3191**	0,00963	73,3305	0,01002

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.15 12.5-18 years old

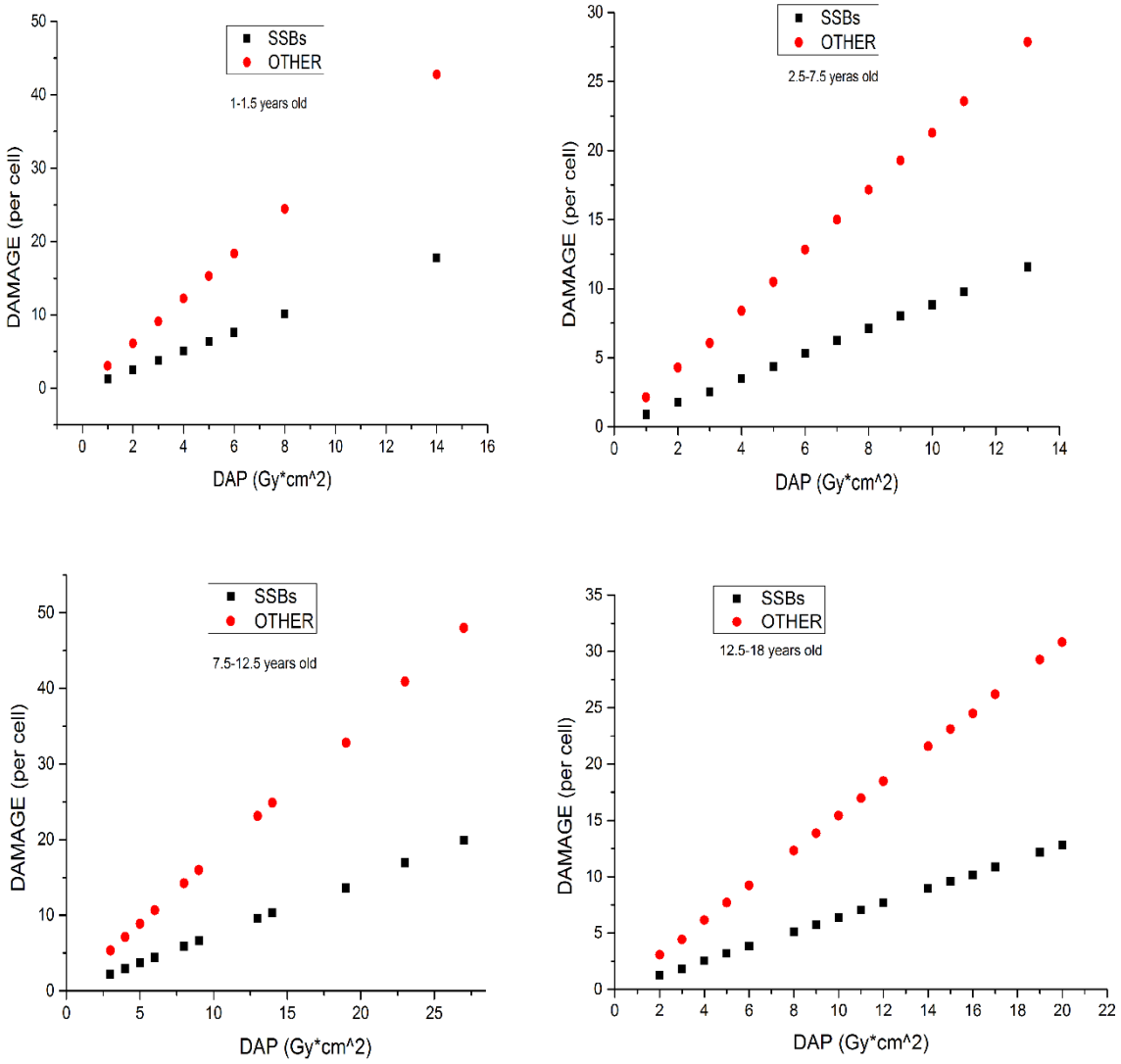
DAP	DOSE(Gy)	**DSBs**	ERROR	SSBs	ERROR	**OTHER**	ERROR	ALL CLUSTERS	ERROR
2	0,00132	**0,04255**	1,34148E-4	1,27813	3,02064E-4	**3,07915**	5,77914E-4	4,39983	6,01143E-4
3	0,00198	**0,06124**	1,93091E-4	1,83974	4,34789E-4	**4,43211**	8,31847E-4	6,33309	8,65282E-4
4	0,00264	**0,0851**	2,68295E-4	2,55627	6,04128E-4	**6,1583**	0,00116	8,79966	0,0012
5	0,0033	**0,10637**	3,35369E-4	3,19533	7,5516E-4	**7,69787**	0,00144	10,9996	0,0015
6	0,00396	**0,12765**	4,02443E-4	3,8344	9,06192E-4	**9,23744**	0,00173	13,1995	0,0018
8	0,00528	**0,1702**	5,36591E-4	5,11253	0,00121	**12,3166**	0,00231	17,5993	0,0024
9	0,00594	**0,19147**	6,03664E-4	5,7516	0,00136	**13,8562**	0,0026	19,7992	0,00271
10	0,00661	**0,21307**	6,71755E-4	6,40035	0,00151	**15,4191**	0,00289	22,0325	0,00301
11	0,00727	**0,23434**	7,38828E-4	7,03941	0,00166	**16,9586**	0,00318	24,2324	0,00331
12	0,00793	**0,25562**	8,05902E-4	7,67848	0,00181	**18,4982**	0,00347	26,4323	0,00361
14	0,00925	**0,29816**	9,4005E-4	8,95661	0,00212	**21,5774**	0,00405	30,8321	0,00421
15	0,00991	**0,31944**	0,00101	9,59568	0,00227	**23,1169**	0,00434	33,0321	0,00451
16	**0,01057**	**0,33846**	**0,00107**	**10,167**	**0,0024**	**24,4932**	**0,0046**	**34,9986**	**0,00478**
17	0,01123	**0,36199**	0,00114	10,8738	0,00257	**26,1961**	0,00492	37,4319	0,00511
19	0,01255	**0,40453**	0,00128	12,1519	0,00287	**29,2752**	0,00549	41,8317	0,00572

20	0,01321	**0,42581**	0,00134	12,791	0,00302	**30,8148**	0,00578	44,0316	0,00602

Παρατηρούμε ότι για μια δόση ~0.01 Gy ή 10 mGy(mSv) δόση ίση με μια αξονική τομογραφία έχουμε ένα σημαντικό αριθμό βλαβών κυρίως μη-DSBs και συνολικά όλες οι βλάβες (ALLCLUSTERS) κυμαίνονται από 30-40/κύτταρο.



Σχήμα 4.9Διαγράμματα DAP –DSBs σύμφωνα με την προσομοίωση στο MCDS.



Σχήμα 4.10Διαγράμματα DAP –SSBs, OTHER σύμφωνα με την προσομοίωση στο MCDS.

4.3.4 Συμπεράσματα από την προσομοίωση στο MCDS.

Παρατηρείται ότι η σχέση ανάμεσα στο βλάβες DNA (SSB,DSBs,Other) και το DAP είναι γραμμική όπως και αναμενόταν λόγω της γραμμικής σχέσης βλαβών DNA και δόσης. Οι δίκλωνες βλάβες DNA(DSBs) είναι κατά προσέγγιση 10 φορές μικρότερες από τις υπόλοιπες (SSBs και OTHER).

Στα δικά μας αποτελέσματα δεν παρατηρήθηκαν μεγάλες αριθμητικά βλάβες DNA. Αυτό σημαίνει στις καρδιολογικές επεμβάσεις που πραγματοποιούνται στο Ωνάσειο, οι βλάβες που καταγράφονται δεν δημιουργούν θεωρητικά κάποια μεγάλη πιθανότητα αλλοίωσηςτης έκφρασης γονιδίων αλλά καταγράφτηκε πιθανή αλλοίωση στο γενετικό υλικό. Να σημειωθεί ότι έστω και μια DSBνα υπάρχει που να συνοδεύεται από άλλες μη-DSBsαυτό αυξάνει την πιθανότητα ελλιπούς

επιδιόρθωσης [8]. Αν υποθέσουμε εδώ ότι μιλάμε και για κύτταρα ταχέως διπλασιαζόμενα και αναπτυσσόμενους ιστούς αυτό αυξάνει την πιθανότητα λάθους στην επιδιόρθωση (στρες διπλασιασμού) και την πιθανότητα γενωμικής αστάθειας (genomicinstability) [17].

Κεφάλαιο 5ο

Πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου (Cancer Risk)

Οι βιολογικές επιδράσεις μετα από έκθεσης σε ακτινοβολία μπορεί να είναι άμεσες ή να είναι στοχαστικές . Για στοχαστικά αποτελέσματα , η πιθανότητα της σοβαρότητα τους δεν είναι ανάλογη με ,την αύξηση της δόσης. Ο καρκίνος και κληρονομικές επιπτώσεις περιλαμβάνονται σε στοχαστικά αποτελέσματα της ακτινοβολίας. Σε περίπτωση αύξησης της έκθεσης στην ακτινοβολία, ως βασικό αποτέλεσμα είναι ο θάνατος πολλών κύτταρων του εκτεθειμένου ιστού , όπου η λειτουργία του ιστού μειώνεται. Δερματικές βλάβες , ερύθημα, και αιμοποιητική βλάβη είναι τυπικά άμεσα αποτελέσματα. Στον παρακάτω κεφάλαιο υπολογίζεται η αύξησή της πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου σε ασθενείς που εκτέθηκαν στις συγκεκριμένες δόσεις και DAP.

5.1 Πιθανότητες εμφάνισης καρκίνου

Η οξεία ολόσωμη έκθεση δεν οδηγεί πάντα στον θάνατο. Παρ' όλα αυτά, μια υψηλή δόση μπορεί να αποβεί μοιραία για την εκδήλωση καρκίνου. Πολλές φορές είναι δύσκολο να καταλάβουμε γιατί μερικοί άνθρωποι πεθαίνουν ενώ άλλοι επιζούν μετά από έκθεση στην ίδια ποσότητα ακτινοβολίας. Ο κύριος λόγος είναι η υγεία των ατόμων την στιγμή της έκθεσης και η ικανότητα τους να αντιμετωπίσουν τα δευτερεύοντα αποτελέσματα της ακτινοβολίας, όπως η ιδιαίτερη ευαισθησία στις μολύνσεις. Έτσι καθίσταται απαραίτητο να γνωρίζουμε την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου σε έναν ασθενή μετά από την έκθεση του σε ακτινοβολία, καθώς και αν η δόση που έχει λάβει είναι θανάσιμη.

Για τον υπολογισμό της πιθανότητας μία δόση να αποβεί θανατηφόρα, έχει εισαχθεί ένα νέο μέγεθος (Lethal Dose) που συμβολίζεται με LD και δείχνει τη σχέση μεταξύ του ποσοστού των επιζώντων σε σχέση με την απορροφούμενη δόση. Συνήθως χρησιμοποιούμε την μέση θανατηφόρο δόση LD_{50}, η οποία σημαίνει πως με τη δόση αυτή προκαλείται ο θάνατος στο 50% των ασθενών που εφαρμόζεται. Πολύ συχνά χρησιμοποιούνται και οι εκφράσεις $LD_{50/60}$ ή $LD_{50/30}$ στις οποίες εισάγεται σαν παράμετρος και ο χρόνος. Το $LD_{50/30}$ είναι η δόση εκείνη για την οποία το 50% εκείνων που εκτέθηκαν στην ακτινοβολία θα πεθάνει μέσα σε 30 ημέρες. Για έναν ενήλικα η $LD_{50/60}$ είναι μεταξύ 3 έως 5Gy.

Εάν η δόση υπερβεί τα 5Gy, στα αποτελέσματα περιλαμβάνεται βαριά βλάβη του γαστρεντερικού συστήματος, λόγω μεγάλης απώλειας κυττάρων του εντερικού επιθηλίου, καταστροφής των αρχέγονων κυττάρων και των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων. Τα αποτελέσματα αυτά σε συνδυασμό με τη βλάβη στον ερυθρό μυελό των οστών προκαλούν το θάνατο μέσα σε 1-2 εβδομάδες. Σε περίπου 10Gy παρατηρείται οξεία φλεγμονή των πνευμόνων που οδηγεί επίσης στο θάνατο. Σε ακόμη υψηλότερες δόσεις (Πίνακας 5.1) τα αποτελέσματα αφορούν το κεντρικό νευρικό και καρδιαγγειακό σύστημα. Τέλος στις υψηλές δόσεις προκαλούνται βλάβες στα αγγεία και στις μεμβράνες των κυττάρων.

Απορροφούμενη ολόσωμη δόση (Gy)	Κύριο σύμπτωμα που οδηγεί στον θάνατο	Χρόνος μέχρι τον θάνατο μετά την έκθεση (μέρες)
3-5	Βλάβη στον μυελό των οστών και στο αιμοποιητικό σύστημα	30-60
5-15	Βλάβη στον γαστρεντερικό σύστημα και στους πνεύμονες	10-20
5-15	Βλάβη στα νεφρά	60-150
>15	Βλάβη στο νευρικό σύστημα	1-5

Πίνακας 5.1:Θανατηφόρες δόσεις μετά από ομοιόμορφη εφάπαξ ολόσωμη ακτινοβόληση με ακτινοβολία

5.2 Radiation Risk Assessment Tool

Ένα από τα πολλά προγράμματα που έχει αναπτυχθεί εδώ και λίγα χρόνια για τονυπολογισμό της αύξησης εμφάνισης πιθανότητας καρκίνου μετά από έκθεση σε ακτινοβολίαείναι το RadiationRiskAssessmentTool του National Cancer Institute (NCI: https://irep.nci.nih.gov/radrat/model/inputs).

Τα δεδομένα που παίρνουμε με την εφαρμογή του προγράμματος μεταφράζονται ως έξης:

Excess Lifetime Risk : Μέση πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του ανθρώπου που εκτίθεται, στοαντίστοιχο όργανο παραπάνω από τους συνομηλίκους του από το έτος έκθεσης έως το τέλος της ζωής του.

Excess Future Risk : Μέση πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του ανθρώπου που εκτίθεται, στο αντίστοιχο όργανο παραπάνω από τους συνομήλικους του από το 2015 έως το τέλος της ζωής του.

Total Future Risk : Συνολική πιθανότητα εφάνισης καρκίνου στο αντίστοιχο ανθρώπινο όργανο.

Υλοποιήσαμε τέσσερα παραδείγματα τρία για ολόσωμη δόση και ένα για δόση στον πνεύμονα :

Α) Για ένα παιδί, που γεννήθηκε το 2014 και εκτέθηκε το 2015 ως ασθενής σε ακτινοβολία εξαιτίας της IC επέμβασης. Χρησιμοποιήσαμε σαν δόση έκθεσης τιμή που υπολογίσαμε στο πειραματικό μέρος της εργασίας τα 1.3mGy 18 mGy που αντιστοιχεί σε DAP 1 και 14 Gy$\times cm^2$.

Risk Estimates

Lifetime Risk of Developing Cancer of the Exposed Organs (chances in 100,000) with a 90% Uncertainty Range

	Lower Bound	Mean	Upper Bound
Excess Lifetime Risk*	21.1	42.9	71

* Risk from the time of exposure to the end of the expected lifetime

⊞ Excess Lifetime Risk per Cancer Site* with a 90% Uncertainty Range

Future Risk of Developing Cancer of the Exposed Organs (chances in 100,000) with a 90% Uncertainty Range

	Lower Bound	Mean	Upper Bound
Excess Future Risk**	21.3	43.2	71.5
Baseline Future Risk**	51230	53925	56780
Total Future Risk**	51284	53968	56812

** Risk from 2016 to the end of the expected lifetime

Εικόνα 5.1DAP= 1 DOSE= 1.3mGy age=1years old

Επομένως παρατηρούμε πως από 2014 μέχρι το τέλος της ζωής του θα έχει μέση πιθανότητα 0,429% παραπάνω από τους συνομήλικούς του να εμφανίσει καρκίνο , ενώ από το 2016μέχρι το τέλος της ζωής του η μέση πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου παραπάνω από τους συνομήλικούς του είναι 0,4320%, με συνολική μέση πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου 5.39685%.

Risk Estimates

Lifetime Risk of Developing Cancer of the Exposed Organs (chances in 100,000) with a 90% Uncertainty Range

	Lower Bound	Mean	Upper Bound
Excess Lifetime Risk*	308	626	994

* Risk from the time of exposure to the end of the expected lifetime

⊞ Excess Lifetime Risk per Cancer Site* with a 90% Uncertainty Range

Future Risk of Developing Cancer of the Exposed Organs (chances in 100,000) with a 90% Uncertainty Range

	Lower Bound	Mean	Upper Bound
Excess Future Risk**	310	630	1000
Baseline Future Risk**	51230	53925	56780
Total Future Risk**	51967	54555	57428

** Risk from 2016 to the end of the expected lifetime

Εικόνα5.2DAP=14 DOSE= 18mGyage=1 yearsold

Ο ασθενής που δέχτηκε DAP πολύ μεγαλύτερό από τον πρώτο ασθενή μέχρι το τέλος της ζωής του θα έχει μέση πιθανότητα 0,626% παραπάνω από τους συνομήλικούς του να εμφανίσει καρκίνο, ενώ από το 2016μέχρι το τέλος της ζωής του η μέση πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου παραπάνω από τους συνομήλικούς του είναι 0,630%, με συνολική μέση πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου 5.4555%.

Β) Για ένα παιδί , που γεννήθηκε το 2012 και εκτέθηκε το 2015 σε ακτινοβολία εξαιτίας του της IC επέμβασης. Χρησιμοποιήσαμε σαν δόση έκθεσης τα 1mGy και 11,9 mGy που αφορα τιμές DAP 1 και 13 Gy$\times cm^2$

Risk Estimates

Lifetime Risk of Developing Cancer of the Exposed Organs (chances in 100,000) with a 90% Uncertainty Range

	Lower Bound	Mean	Upper Bound
Excess Lifetime Risk*	14.9	30.1	50.2

* Risk from the time of exposure to the end of the expected lifetime

⊞ Excess Lifetime Risk per Cancer Site* with a 90% Uncertainty Range

Future Risk of Developing Cancer of the Exposed Organs (chances in 100,000) with a 90% Uncertainty Range

	Lower Bound	Mean	Upper Bound
Excess Future Risk**	14.9	30.1	50.2
Baseline Future Risk**	51233	53922	56770
Total Future Risk**	51270	53952	56792

** Risk from 2016 to the end of the expected lifetime

Εικόνα 5.3DAP= 1 DOSE=1mGyage=2.5 yearsold.

Risk Estimates

Lifetime Risk of Developing Cancer of the Exposed Organs (chances in 100,000) with a 90% Uncertainty Range

	Lower Bound	Mean	Upper Bound
Excess Lifetime Risk*	178	363	589

* Risk from the time of exposure to the end of the expected lifetime

⊞ Excess Lifetime Risk per Cancer Site* with a 90% Uncertainty Range

Future Risk of Developing Cancer of the Exposed Organs (chances in 100,000) with a 90% Uncertainty Range

	Lower Bound	Mean	Upper Bound
Excess Future Risk**	178	363	590
Baseline Future Risk**	51233	53922	56770
Total Future Risk**	51683	54285	57158

** Risk from 2016 to the end of the expected lifetime

Εικόνα 5.4DAP= 13 DOSE=11.9mGyage=2.5 yearsold.

Γ) Για έναν ασθενή που γεννήθηκε το 2008 και εκτέθηκε το 2015. Χρησιμοποιήσαμε σαν δόση έκθεσης τα 2,2mGy και 22,4mGy , που αφορά τιμές DAP 3 και 29 Gy× cm^2.

Risk Estimates

Lifetime Risk of Developing Cancer of the Exposed Organs (chances in 100,000) with a 90% Uncertainty Range

	Lower Bound	Mean	Upper Bound
Excess Lifetime Risk*	27.8	55.8	94.7

* Risk from the time of exposure to the end of the expected lifetime

⊞ Excess Lifetime Risk per Cancer Site* with a 90% Uncertainty Range

Future Risk of Developing Cancer of the Exposed Organs (chances in 100,000) with a 90% Uncertainty Range

	Lower Bound	Mean	Upper Bound
Excess Future Risk**	27.8	55.8	94.7
Baseline Future Risk**	51234	53913	56748
Total Future Risk**	51302	53969	56789

** Risk from 2016 to the end of the expected lifetime

Εικόνα 5.5 DAP=3 DOSE=2.2mGy age=7.5years old.

Risk Estimates

Lifetime Risk of Developing Cancer of the Exposed Organs (chances in 100,000) with a 90% Uncertainty Range

	Lower Bound	Mean	Upper Bound
Excess Lifetime Risk*	316	624	987

* Risk from the time of exposure to the end of the expected lifetime

⊞ Excess Lifetime Risk per Cancer Site* with a 90% Uncertainty Range

Future Risk of Developing Cancer of the Exposed Organs (chances in 100,000) with a 90% Uncertainty Range

	Lower Bound	Mean	Upper Bound
Excess Future Risk**	316	624	987
Baseline Future Risk**	51234	53913	56748
Total Future Risk**	51941	54537	57395

** Risk from 2016 to the end of the expected lifetime

Εικόνα 5.6 DAP=29 DOSE= 22.4 age=7.5 years old.

Δ) Για έναν ασθενή που γεννήθηκε το 2002 και εκτέθηκε το 2015. Χρησιμοποιήσαμε σαν δόση έκθεσης τα 1,3mGy και 13,2mGy για τον πνεύμονα(Lung), που αφορά τιμές DAP 1 και 20.

Risk Estimates

Lifetime Risk of Developing Lung Cancer (chances in 100,000) with a 90% Uncertainty Range

	Lower Bound	Mean	Upper Bound
Excess Lifetime Risk*	1.17	3.18	6.34

* Risk from the time of exposure to the end of the expected lifetime

Future Risk of Developing Lung Cancer (chances in 100,000) with a 90% Uncertainty Range

	Lower Bound	Mean	Upper Bound
Excess Future Risk**	1.17	3.18	6.34
Baseline Future Risk**	6784	7063	7352
Total Future Risk**	6787	7066	7358

** Risk from 2016 to the end of the expected lifetime

Εικόνα 5.7 DAP=1 DOSE=1.3mGy age=12.5 years old

Risk Estimates

Lifetime Risk of Developing Lung Cancer (chances in 100,000) with a 90% Uncertainty Range

	Lower Bound	Mean	Upper Bound
Excess Lifetime Risk*	12.2	32.9	66

* Risk from the time of exposure to the end of the expected lifetime

Future Risk of Developing Lung Cancer (chances in 100,000) with a 90% Uncertainty Range

	Lower Bound	Mean	Upper Bound
Excess Future Risk**	12.2	32.9	66
Baseline Future Risk**	6784	7063	7352
Total Future Risk**	6814	7096	7395

** Risk from 2016 to the end of the expected lifetime

Εικόνα 5.8 DAP=20 DOSE=13.2mGy age=12.5 years old

Το αποτέλεσμά μας δείχνει ότι ο συγκεκριμένος ασθενής από το 2002 μέχρι το τέλος της ζωής του θα έχει μέση πιθανότητα 0,0329% παραπάνω από τους συνομήλικούς του να εμφανίσει καρκίνο στον πνεύμονα, ενώ από το 2016μέχρι το τέλος της ζωής του η μέση πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου παραπάνω από τους συνομήλικούς του είναι 0,0329%, με συνολική μέση πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα 7,096%.

Μια συνοπτική καταγραφή των παραπάνω αποτελεσμάτων μαζί με κάποιες ακόμα χαρακτηριστικές περιπτώσεις δίνονται στον ακόλουθο πίνακα.

Φύλλο	**Έτος γέννησης**	**Έτος έκθεσης**	**DAP Gy*cm^2**	**Excess Lifetime Risk (%)**	**Excess Future Risk (%)**	**Total Future Risk (%)**
Άντρας	2014	2015	1	0.0429	0.0430	5.3968
Άντρας	2014	2015	14	0.0626	0.0630	5.4555
Αντρας	2012	2015	1	0.0301	0.0300	5.3952
Άντρας	2012	2015	13	0.0363	0.0363	5.4285
Άντρας	2008	2015	3	0.0558	0.0558	5.9969
Άντρας	2008	2015	29	0.0624	0.0624	5.4337

Πίνακας 5.22: Εκτίμηση πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου μέσω του Radiation Risk Assessment Tool

Επιμέρους συμπεράσματα

- Φαίνεται ότι υπάρχει ένα σημαντική πιθανότητα εμφανιστής καρκίνου από τις επεμβατικές διαδικασίες που γίνονται σε ασθενείς μικρής ηλικίας
- Η πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου φαίνεται ότι αυξάνει καθώς μαζί με την αύξηση του γινομένου δόσης –επιφάνειας (DAP)
- Η πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου μειώνεται όσο αυξάνει η ηλικία του παιδιού που χρειάζεται να επιβληθεί στην εγχειρητική διαδικασία που προσομοιώσαμε

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το πρωτότυπο της συγκεκριμένης εργασίας έγκειται στο ότι για πρώτη φορά υπολογίσθηκαν έτσι αναλυτικά για ένα μεγάλο αριθμό κλινικών δεδομένων για παιδιά, οι αναμενόμενες τιμές σύνθετων βλαβών DNA μέσω ενός συνδυασμού προσημειώσεων MonteCarlo (MCNPX και MCDS). Η προσομοίωση που πραγματοποιήθηκε μέσω του MCNP-X στην παρούσα εργασία μας έδωσε ικανοποιητικά αποτελέσματα στην δόση κοντά στις δόσεις που έχουν υπολογιστεί σε άλλες εργασίες μέσωτων conversionfactors. Οι δόσεις που υπολογίσαμε είναι της τάξης των mGy και είναι οι συνήθεις δόσεις για τέτοιου είδους επεμβάσεις.Έπειτα υπολογίσαμε μέσω της προσημείωσης MCDS τις βλάβες που προκαλούνται στο γενετικό υλικό DNA. Από κλινικής άποψης μια τέτοια εργασία είναι αρκετά χρήσιμη γιατί δίνει την δυνατότητα να υπολογίσεις τι βλάβες μπορεί να δημιουργηθούν στο γενετικό υλικό χωρίς να γίνουν χρονοβόρες πειραματικές διαδικασίες ανίχνευσής

Μέσα από τους διάφορους πίνακες και τα διαγράμματα που παρουσιάστηκαν παραπάνω, παρατηρούμε την μείωση της απορροφούμενης δόσης που έλαβε ο ασθενής συναρτήσει της ηλικίας του.Πράγμα που υποδηλώνει ότι ειδικά για ασθενείς πολύ νεαρής ηλικίας θέλει να γίνονται επεμβάσεις με μικρότερα γινόμενα δόσης –προϊόν.

Παρατηρούμε επίσης και την γραμμική αύξηση του αριθμού των αρχικών βλαβών DSBs και SSBs συναρτήσει της απορροφούμενης δόσης. Μπορούμε να πούμε πως όσο μεγαλύτερη είναι η απορροφούμενη ακτινοβολία τόσο περισσότερες θα είναι οι αρχικές βλάβες.Ο αριθμός των DSBsπου υπολογιστικέ σε σχέση με κάποια πειραματικά δεδομένα [22] φαίνεται ότι είναι της ίδιας τάξης μεγέθους και επιβεβαιώνεται η γραμμική αύξηση τους με την αύξηση της δόσης. Υπολογίσθηκαν σημαντικές βλάβες ακόμη και χαμηλά DAP κάτι που είναι απαραίτητο να ληφθεί σοβαρά υπόψη για την εκτίμηση κινδύνου ύστερα από έκθεση σε χαμηλές δόσεις και ειδικά για αναπτυσσόμενους οργανισμούς όπως είναι τα παιδιά.

Παρόλα αυτά σε επόμενες εργασίες θα πρέπει να γίνουν προσομοιώσεις όχι μονό για κάθετη έκθεση του ασθενή (όπως έγινε στη συγκεκριμένη εργασία) αλλά και για πλαγία έκθεση του ασθενή στην ακτινοβολία Στην παρούσα εργασία στις ηλικιακές ομάδες των ασθενών (από 2.5

έως 7.5 ετών), (7.5 έως 12.5 ετών) και (12.5 έως 18 ετών) παρουσιάζουν πολυποίκιλες διαφορές (ύψος ,βάρος, κ.α.). Σε επόμενη εργασία αλλά και στις διάφορες ανάλογες εξετάσειςοι προσημειώσεις θα πρέπει να λαμβάνουν και αυτά τα ειδικά χαρακτηριστικά του ασθενή. Ακόμη υπάρχουν ειδικά αρχεία εσόδου για το MCNP που «περιγράφουν» λεπτομερειακά τη γεωμετρία του ανθρώπου. Θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν τα αρχεία αυτά για να υπολογίσουμε την δόση σε κάθε όργανο ξεχωριστά όπως και τις βλάβες DNA και το κίνδυνο πρόκλησης καρκίνου.

Βιβλιογραφία

[1] Ε. Γαζής, Εφαρμογές Ιοντιζουσών Ακτιβολιών στην Ιατρική και στο Περιβάλλον

[2] Huda, W., Medical Physics lecture for MUSC residents. 2010

[3] Ε. Γαζής, Εφαρμογές Ιοντιζουσών Ακτιβολιών στην Ιατρική και στο Περιβάλλον

[4]Προυκάκης, Χ., Ιατρική ακτινοφυσική. Εκδόσεις Παρισιάνου, 2004

[5]Megumi HADA and Alexandros G. GEORGAKILAS (2008) Formation of Clustered DNA Damage after High-LET Irradiation: A Review

[6] Georgakilas, A.G., Processing of DNA damage clusters in human cells: Current statusof knowledge. Mol. Biosyst., 2008. 4: p. 30-35.]

[7] Εφαρμογές Ιοντιζουσών Ακτιβολιών στην Ιατρική και στο Περιβάλλον Ε. Γαζή

[8]Alexandros G. Georgakilas,Peter O'Neill and Robert D. Stewar t Induction and Repair of Clustered DNA Lesions:What Do We Know So Far

[9] Alexandros G. Georgakilas, Peter O'Neillc and Robert D. Stewart Induction and Repair of Clustered DNA Lesions: What Do We Know So Far? 2013. 180(1): p. 100-109

[10] Rogakou, E.P., et al., DNA double-stranded breaks induce histone H2AX phosphorylation on Serine 139. J. Biol. Chem., 1998. 273: p. 5858-5868.

[11] Georgakilas, A.G., Processing of DNA damage clusters in human cells: current status of knowledge. Mol. Biosyst. , 2008. 4: p. 30-35.

[12]. C. Allen, J.H., J.A. Nickoloff, Interactive competition between homologous recombination and non-homologous end joining. Mol. Cancer 2003. Res. 1: p. 913–920.

[13] Y.-W. Lin, M.K., S. Koishi, M. Sawada, I. Usami, K.-I.Watanabe, Y. Akiyama, Analysis of Mutations at the DNA repair genes in acute childhood leukaemia. Br. J. Haematol., 1998. 103 p. 462–466.

[14] ΜΑΓΓΕΛΗΣ ΤΑΣΟΣ Ανίχνευση σύνθετων βλαβών DNA σε καρκινικά και υγιή κύτταρα έπειτα από έκθεση σε χαμηλές δόσεις ακτινοβολίας γ σελ25-27

[15] ALBERTS B., B.D., JOHNSON A., LEWIS J., RAFF M., ROBERTS K., and W. P., Βασικές αρχές κυτταρικής Βιολογίας- Εισαγωγή στην μοριακή βιολογία του κυττάρου. Εκδόσεις Πασχαλίδης, 2000.

[16] ΜΑΓΓΕΛΗΣ ΤΑΣΟΣ Ανίχνευση σύνθετων βλαβών DNA σε καρκινικά και υγιή κύτταρα έπειτα από έκθεση σε χαμηλές δόσεις ακτινοβολίας γ σελ25-27

[17] Ioannis S. Pateras, Sophia Havaki, Xenia Nikitopoulou, Konstantinos Vougas, Paul A. Townsend,Michalis I. Panayiotidise, Alexandros G. Georgakilas, Vassilis G. GorgoulisThe DNA damage response and immune signaling alliance: Is it good or bad? Nature decides when and where.

[18] Ε. Γαζή Εφαρμογές Ιοντιζουσών Ακτιβολιών στην Ιατρική και στο Περιβάλλον

[19] Δημητριάδης Αναστασίος Διδακτορική διατριβή : «Δοσιμετρία στον παιδικό πληθυσμό κατάτις ακτινολογικές και ακτινοσκοπικές εξετάσεις με χρήση λογισμικού

προσομοίωσης Monte Carlo» σελ. 46-47

[20] 2011. available from www.escardio org

[21] Q.A. Collectible Sponsored by CRCPD's Committee on Quality Assurance in Diagnostic X-ray

[22] Kai Rothkamm and Markus Lo¨brich Evidence for a lack of DNA double-strand break repair in human cells exposed to very low x-ray doses

[23]Cook, S.M., Aris; Meier, Bernhard, Percutaneous Interventions: Registry 2009-2010

[24] Bushberg, J.T., J.A. Seibert, E.M. Leidholdt and J.M. Boone, The essential Physics of Medical Imaging. 2nd ed. 2002, Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins

[25] Kern, M., The Cardiac Catheterization Handbook. Vol. 4th ed. 2003, Philadelphia, PA, USA: Mosby

[26] Martin, C.J., Radiation dosimetry for diagnostic medical exposures. Radiat Prot Dosimetry, 2008. 128 (4): p. 389-412.

[29] KARAMBATSAKIDOU, B SAHLGREN,MD, B HANSSON, M LIDEGRAN,MD and A FRANSSON The British Journal of Radiology, 82(2009), 748–755 Effective dose conversion factors in paediatric interventional cardiology.

[28] http://www.pnas.org/content/100/9/5057.full.pdf

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α

ΑΡΧΕΙΟ ΕΙΣΟΔΟΥ ΣΤΟ MCNP _X

```
1-      Cell CUlture Irradiation Geometry
  2-      C
  3-      C  ***SECTION 1. CELL DEFINITION (define known universe)
  4-      1    1   -1.00          -1 +2 -3     $Cell Layer
  5-      2    1   -1.00          -1 +4 -5     $cell DNA (0.001 cm)
  6-      3    2  -1.205E-03       -6 +7 -8     $cell DAP
  7-      4    2  -1.205E-03       -99 #1 #2 #3 $air
  8-      5    0                +99         $void (kill region)
 10-      C  ***SECTION 2. SURFACE SPECIFICATION
 11-      1  CX    15.000            $radius
 12-      2  PX  +90.000             $plane
 13-      3  PX  +90.001            $plane
 14-      C
 15-      4 PX   +90.001           $Filter #2 bottom
 16-      5 PX   +90.002            $Filter #2 top
 17-      C
 18-      6  CX    8.330            $radius
 19-      7  PX  +50.000             $plane
 20-      8  PX  +50.001             $plane
 21-      C
 22-      99 SO  120.000             $Edge of known universe
 23-      C
 24-
```

```
MODE  P E
M1    1001.       -0.1118772  $ water
      1002.     -1.67841e-005 8016.       -0.8859923 8017.      -0.0003374803
      8018.     -0.001776212
M2    7014.       -0.755636  $ air
      8016.       -0.231475 18000.       -0.012889
IMP:E 1 1 1 1 0       $electron importance by cell
IMP:P 1 1 1 1 0       $photon importance by cell
C
c --------------Source definition--------------
SDEF POS=0 0 0 VEC=1 0 0 DIR=D1  ERG=D2 PAR=2
SI1 A 0.986393924 1    $ DISTRIBUTION FROM 0 deg TO 9.46deg, 30cm diam@90cm 80kV
SP1 1 1
SI2  L  0.006 73I 0.08
SP2  D   0.00E+00
      2.18e-42
      2.47e-29
      7.42e-40
      7.81e-30
      2.22e-24
      8.75e-20
      3.49e-16
      1.67e-13
      1.95e-11
      8.15e-10
      1.49e-08
      1.53e-07
      1.00e-06
      4.72e-06
      1.68e-05
      4.83e-05
      1.16e-04
```

57-	2.44e-04
58-	4.53e-04
59-	7.70e-04
60-	1.19e-03
61-	1.79e-03
62-	2.42e-03
63-	3.22e-03
64-	4.08e-03
65-	5.04e-03
66-	6.01e-03
67-	7.00e-03
68-	7.97e-03
69-	8.93e-03
70-	9.82e-03
71-	1.07e-02
72-	1.14e-02
73-	1.21e-02
74-	1.27e-02
75-	1.32e-02
76-	1.37e-02
77-	1.41e-02
78-	1.43e-02
79-	1.45e-02
80-	1.47e-02
81-	1.47e-02
82-	1.48e-02
83-	1.47e-02
84-	1.46e-02
85-	1.44e-02
86-	1.42e-02
87-	1.39e-02
88-	1.36e-02

```
89-        1.33e-02
90-        1.29e-02
91-        2.21e-02
92-        1.21e-02
93-        1.16e-02
94-        1.12e-02
95-        1.07e-02
96-        1.02e-02
97-        9.65e-03
98-        9.08e-03
99-        8.53e-03
100-        1.42e-02
101-        7.37e-03
102-        8.48e-03
103-        5.94e-03
104-        5.37e-03
105-        4.82e-03
106-        4.24e-03
107-        3.65e-03
108-        3.05e-03
109-        2.45e-03
110-        1.84e-03
111-        1.23e-03
112-        6.17e-04
113-        2.57e-05
114-    C
115-    E0   1.00E-05 2.00E-05 3.00E-05 4.00E-05 5.00E-05 6.00E-05 7.00E-05 8.00E-05
116-        9.00E-05 1.00E-04 2.00E-04 3.00E-04 4.00E-04 5.00E-04 6.00E-04 7.00E-04
117-        8.00E-04 9.00E-04 1.00E-03 2.00E-03 3.00E-03 4.00E-03 5.00E-03 6.00E-03
118-        7.00E-03 8.00E-03 9.00E-03 1.00E-02 1.10E-02 1.20E-02 1.30E-02 1.40E-02
119-        1.50E-02 1.60E-02 1.70E-02 1.80E-02 1.90E-02 2.00E-02 2.10E-02 2.20E-02
120-        2.30E-02 2.40E-02 2.50E-02 2.60E-02 2.70E-02 2.80E-02 2.90E-02 3.00E-02
```

121-	3.10E-02	3.20E-02	3.30E-02	3.40E-02	3.50E-02	3.60E-02	3.70E-02	3.80E-02
122-	3.90E-02	4.00E-02	4.10E-02	4.20E-02	4.30E-02	4.40E-02	4.50E-02	4.60E-02
123-	4.70E-02	4.80E-02	4.90E-02	5.00E-02	5.10E-02	5.20E-02	5.30E-02	5.40E-02
124-	5.50E-02	5.60E-02	5.70E-02	5.80E-02	5.90E-02	6.00E-02	6.10E-02	6.20E-02
125-	6.30E-02	6.40E-02	6.50E-02	6.60E-02	6.70E-02	6.80E-02	6.90E-02	7.00E-02
126-	7.10E-02	7.20E-02	7.30E-02	7.40E-02	7.50E-02	7.60E-02	7.70E-02	7.80E-02
127-	7.90E-02	8.00E-02	8.10E-02	8.20E-02	8.30E-02	8.40E-02	8.50E-02	8.60E-02
128-	8.70E-02	8.80E-02	8.90E-02	9.00E-02	9.10E-02	9.20E-02	9.30E-02	9.40E-02
129-	9.50E-02	9.60E-02	9.70E-02	9.80E-02	9.90E-02	1.00E-01	1.01E-01	1.02E-01
130-	1.03E-01	1.04E-01	1.05E-01	1.06E-01	1.07E-01	1.08E-01	1.09E-01	1.10E-01
131-	1.11E-01	1.12E-01	1.13E-01	1.14E-01	1.15E-01	1.16E-01	1.17E-01	1.18E-01
132-	1.19E-01	1.20E-01	1.21E-01	1.22E-01	1.23E-01	1.24E-01	1.25E-01	1.26E-01
133-	1.27E-01	1.28E-01	1.29E-01	1.30E-01	1.31E-01	1.32E-01	1.33E-01	1.34E-01
134-	1.35E-01	1.36E-01	1.37E-01	1.38E-01	1.39E-01	1.40E-01	1.41E-01	1.42E-01
135-	1.43E-01	1.44E-01	1.45E-01	1.46E-01	1.47E-01	1.48E-01	1.49E-01	1.50E-01
136-	1.51E-01	1.52E-01	1.53E-01	1.54E-01	1.55E-01	1.56E-01	1.57E-01	1.58E-01
137-	1.59E-01	1.60E-01	1.61E-01	1.62E-01	1.63E-01	1.64E-01	1.65E-01	1.66E-01
138-	1.67E-01	1.68E-01	1.69E-01	1.70E-01	1.71E-01	1.72E-01	1.73E-01	1.74E-01
139-	1.75E-01	1.76E-01	1.77E-01	1.78E-01	1.79E-01	1.80E-01	1.81E-01	1.82E-01
140-	1.83E-01	1.84E-01	1.85E-01	1.86E-01	1.87E-01	1.88E-01	1.89E-01	1.90E-01
141-	1.91E-01	1.92E-01	1.93E-01	1.94E-01	1.95E-01	1.96E-01	1.97E-01	1.98E-01
142-	1.99E-01	2.00E-01	2.01E-01	2.02E-01	2.03E-01	2.04E-01	2.05E-01	2.06E-01
143-	2.07E-01	2.08E-01	2.09E-01	2.10E-01	2.11E-01	2.12E-01	2.13E-01	2.14E-01
144-	2.15E-01	2.16E-01	2.17E-01	2.18E-01	2.19E-01	2.20E-01	2.21E-01	2.22E-01
145-	2.23E-01	2.24E-01	2.25E-01	2.26E-01	2.27E-01	2.28E-01	2.29E-01	2.30E-01
146-	2.31E-01	2.32E-01	2.33E-01	2.34E-01	2.35E-01	2.36E-01	2.37E-01	2.38E-01
147-	2.39E-01	2.40E-01	2.41E-01	2.42E-01	2.43E-01	2.44E-01	2.45E-01	2.46E-01
148-	2.47E-01	2.48E-01	2.49E-01	2.50E-01	2.51E-01	2.52E-01	2.53E-01	2.54E-01
149-	2.55E-01	2.56E-01	2.57E-01	2.58E-01	2.59E-01	2.60E-01	2.61E-01	2.62E-01
150-	2.63E-01	2.64E-01	2.65E-01	2.66E-01	2.67E-01	2.68E-01	2.69E-01	2.70E-01
151-	2.71E-01	2.72E-01	2.73E-01	2.74E-01	2.75E-01	2.76E-01	2.77E-01	2.78E-01
152-	2.79E-01	2.80E-01	2.81E-01	2.82E-01	2.83E-01	2.84E-01	2.85E-01	2.86E-01

153- 2.87E-01 2.88E-01 2.89E-01 2.90E-01 2.91E-01 2.92E-01 2.93E-01 2.94E-01

154- 2.95E-01 2.96E-01 2.97E-01 2.98E-01 2.99E-01 3.00E-01 3.05E-01

155- 3.10E-01 3.15E-01 3.20E-01 3.25E-01 3.30E-01 3.35E-01 3.40E-01 3.45E-01

156- 3.50E-01 3.55E-01 3.60E-01 3.65E-01 3.70E-01 3.75E-01 3.80E-01 3.85E-01

157- 3.90E-01 3.95E-01 4.00E-01 4.05E-01 4.10E-01 4.15E-01 4.20E-01 4.25E-01

158- 4.30E-01 4.35E-01 4.40E-01 4.45E-01 4.50E-01 4.55E-01 4.60E-01 4.65E-01

159- 4.70E-01 4.75E-01 4.80E-01 4.85E-01 4.90E-01 4.95E-01 5.00E-01 5.05E-01

160- 5.10E-01 5.15E-01 5.20E-01 5.25E-01 5.30E-01 5.35E-01 5.40E-01 5.45E-01

161- 5.50E-01 5.55E-01 5.60E-01 5.65E-01 5.70E-01 5.75E-01 5.80E-01 5.85E-01

162- 5.90E-01 5.95E-01 6.00E-01 6.05E-01 6.10E-01 6.15E-01 6.20E-01 6.25E-01

163- 6.30E-01 6.35E-01 6.40E-01 6.45E-01 6.50E-01 6.55E-01 6.60E-01 6.65E-01

164- 6.70E-01 6.75E-01 6.80E-01 6.85E-01 6.90E-01 6.95E-01 7.00E-01 7.05E-01

165- 7.10E-01 7.15E-01 7.20E-01 7.25E-01 7.30E-01 7.35E-01 7.40E-01 7.45E-01

166- 7.50E-01 7.55E-01 7.60E-01 7.65E-01 7.70E-01 7.75E-01 7.80E-01 7.85E-01

167- 7.90E-01 7.95E-01 8.00E-01 8.05E-01 8.10E-01 8.15E-01 8.20E-01 8.25E-01

168- 8.30E-01 8.35E-01 8.40E-01 8.45E-01 8.50E-01 8.55E-01 8.60E-01 8.65E-01

169- 8.70E-01 8.75E-01 8.80E-01 8.85E-01 8.90E-01 8.95E-01 9.00E-01 9.05E-01

170- 9.10E-01 9.15E-01 9.20E-01 9.25E-01 9.30E-01 9.35E-01 9.40E-01 9.45E-01

171- 9.50E-01 9.55E-01 9.60E-01 9.65E-01 9.70E-01 9.75E-01 9.80E-01 9.85E-01

172- 9.90E-01 9.95E-01 1.00E+00 1.05E+00 1.10E+00 1.15E+00 1.20E+00 1.25E+00

173- 1.30E+00 1.35E+00 1.40E+00 1.45E+00 1.50E+00 1.55E+00 1.60E+00 1.65E+00

174- 1.70E+00 1.75E+00 1.80E+00 1.85E+00 1.90E+00 1.95E+00 2.00E+00 2.05E+00

175- 2.10E+00 2.15E+00 2.20E+00 2.25E+00 2.30E+00 2.35E+00 2.40E+00 2.45E+00

176- 2.50E+00 2.55E+00 2.60E+00 2.65E+00 2.70E+00 2.75E+00 2.80E+00 2.85E+00

177- 2.90E+00 2.95E+00 3.00E+00 3.05E+00 3.10E+00 3.15E+00 3.20E+00 3.25E+00

178- 3.30E+00 3.35E+00 3.40E+00 3.45E+00 3.50E+00 3.55E+00 3.60E+00 3.65E+00

179- 3.70E+00 3.75E+00 3.80E+00 3.85E+00 3.90E+00 3.95E+00 4.00E+00 4.05E+00

180- 4.10E+00 4.15E+00 4.20E+00 4.25E+00 4.30E+00 4.35E+00 4.40E+00 4.45E+00

181- 4.50E+00 4.55E+00 4.60E+00 4.65E+00 4.70E+00 4.75E+00 4.80E+00 4.85E+00

182- 4.90E+00 4.95E+00 5.00E+00 5.05E+00 5.10E+00 5.15E+00 5.20E+00 5.25E+00

183- 5.30E+00 5.35E+00 5.40E+00 5.45E+00 5.50E+00 5.55E+00 5.60E+00 5.65E+00

184- 5.70E+00 5.75E+00 5.80E+00 5.85E+00 5.90E+00 5.95E+00 6.00E+00 6.05E+00

```
185-        6.10E+00 6.15E+00 6.20E+00 6.25E+00 6.30E+00 6.35E+00 6.40E+00 6.45E+00
186-        6.50E+00 6.55E+00 6.60E+00 6.65E+00 6.70E+00 6.75E+00 6.80E+00 6.85E+00
187-        6.90E+00 6.95E+00 7.00E+00 7.05E+00 7.10E+00 7.15E+00 7.20E+00 7.25E+00
188-        7.30E+00 7.35E+00 7.40E+00 7.45E+00 7.50E+00 7.55E+00 7.60E+00 7.65E+00
189-        7.70E+00 7.75E+00 7.80E+00 7.85E+00 7.90E+00 7.95E+00 8.00E+00 8.05E+00
190-        8.10E+00 8.15E+00 8.20E+00 8.25E+00 8.30E+00 8.35E+00 8.40E+00 8.45E+00
191-        8.50E+00 8.55E+00 8.60E+00 8.65E+00 8.70E+00 8.75E+00 8.80E+00 8.85E+00
192-        8.90E+00 8.95E+00 9.00E+00 9.05E+00 9.10E+00 9.15E+00 9.20E+00 9.25E+00
193-        9.30E+00 9.35E+00 9.40E+00 9.45E+00 9.50E+00 9.55E+00 9.60E+00 9.65E+00
194-        9.70E+00 9.75E+00 9.80E+00 9.85E+00 9.90E+00 9.95E+00 1.00E+01 1.01E+01
195-     C
196-     F6:E 2
197-     C
198-     NPS 100000000
199-     PRINT
```

Παράρτημα Β

Αρχείο εξόδου του MCDS

TABLE 2. Number of clusters per cell (DNA=6.400 Gbp, AD=0.013 Gy).

Number of lesions	DSB Average	DSB SEM	SSB Average	SSB SEM	OTHER Average	OTHER SEM	ALL CLUSTERS Average	ALL CLUSTERS SEM
1	---	---	8.55727E+00	4.19089E-03	2.56770E+01	8.05112E-03	3.42342E+01	9.78853E-03
2	2.43514E-01	1.04940E-03	3.09550E+00	3.36604E-03	4.28097E+00	3.75682E-03	7.61998E+00	4.86565E-03
3	1.22219E-01	7.52134E-04	8.57014E-01	1.88567E-03	7.13379E-01	1.68242E-03	1.69261E+00	2.52633E-03
4	4.30279E-02	4.43934E-04	2.14802E-01	9.95707E-04	1.19134E-01	7.29548E-04	3.76964E-01	1.28561E-03
5	1.23863E-02	2.40608E-04	5.08832E-02	4.95148E-04	2.03401E-02	3.10536E-04	8.36096E-02	6.35448E-04
6	3.42289E-03	1.28085E-04	1.20059E-02	2.36504E-04	3.32898E-03	1.25263E-04	1.87578E-02	2.96293E-04
7	8.63940E-04	6.48536E-05	2.74676E-03	1.16834E-04	6.01001E-04	5.24075E-05	4.21171E-03	1.43126E-04
8	2.77024E-04	3.57151E-05	6.62041E-04	5.56395E-05	7.51252E-05	1.87343E-05	1.01419E-03	6.84494E-05
9	6.57345E-05	1.75302E-05	1.12688E-04	2.29139E-05	4.69532E-06	4.69532E-06	1.83118E-04	2.98833E-05
10	2.34766E-05	1.04921E-05	2.34766E-05	1.04921E-05	9.39065E-06	6.63908E-06	5.63439E-05	1.62352E-05
11	4.69532E-06	4.69532E-06	---	---	---	---	4.69532E-06	4.69532E-06
12	4.69532E-06	4.69532E-06	---	---	---	---	4.69532E-06	4.69532E-06
13	---	---	---	---	---	---	---	---
14	---	---	---	---	---	---	---	---
15	---	---	---	---	---	---	---	---
16	---	---	---	---	---	---	---	---
17	---	---	---	---	---	---	---	---
18	---	---	---	---	---	---	---	---
19	---	---	---	---	---	---	---	---
20	---	---	---	---	---	---	---	---
21	---	---	---	---	---	---	---	---

Παράρτημα Γ

Δεδομένα του Ωνασείου Νοσοκομείου

Πίνακας Γ.1ΣΥΓΚΛΙΣΗ ΜΕΣΟΚΟΛΠΙΚΗΣ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ (2.5-7 ΕΤΩΝ**)**

ΦΥΛΛΟ	ΥΨΟΣ(cm)	ΒΑΡΟΣ(Kg)	**DAP**$Gy \times cm^2$	ΧΡ. ΑΚΤΙΝΟΣΚ. (sec)	FRAMES	**ΕΝΕΡΓΟΣ ΔΟΣΗ (mGy)**

Α	115	23	**6**	5,3	1475	**6**
Α	116	19	**8**	7,9	1385	**8**
Θ	-		**6**	5	738	**6**
Α	116	21	**5**	3,6		**5**
Θ	125	33	**8**	4,8		**8**
Θ	115	28	**14**	10,8		**14**
Θ	121	24	**6**	6,8		**6**
Θ	117	20,3	**2**	3,9		**2**
Α	115	27,8	**10**	5,1		**10**
Θ	123	23,2	**4**	4,9	-	**4**
Θ	138	30	**3**	2,7	52	**3**
Θ	120	22,3	**26**	12,9	-	**26**
Θ	130	28	**4**	3,5	-	**4**
Θ	130	26	**10**	5,8	771	**10**
Θ	133	25,1	**3**	6,5	403	**3**
Θ	120	25	**7**	3,5	379	**7**
Α	127	27	**19**	12,4	888	**19**
Θ		18	**2**	1,9	225	**2**
Θ	124		**13**	6	717	**13**
Θ	127	17	**4**	4,6	848	**4**
Θ	131	37	**16**	8,4	848	**16**

Πίνακας Γ.2ΣΥΓΚΛΙΣΗ ΜΕΣΟΚΟΛΠΙΚΗΣ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ (7.5-12.5 ΕΤΩΝ)

ΦΥΛΛΟ	ΥΨΟΣ(cm)	ΒΑΡΟΣ(Kg)	**DAP**	ΧΡ. ΑΚΤΙΝΟΣΚ. (sec)	FRAMES	**ΕΝΕΡΓΟΣ ΔΟΣΗ (mGy)**
Α	143	46	**4**	3,8	177	**2,8**
Α		45	**11**	2,6	382	
Θ	121	23	**5**	3,9		**3,5**
Α	142	30	**4**	5,4	919	**2,8**

Θ	131	30	**3**	3,8		**2,1**
Θ	136	29,6	**8**	7,5		**5,6**
Α			**14**	10,1		**9,8**
Θ	152	40	**23**	7		**16,1**
Α	145	31,4	**9**	2,6		**6,3**
Α	155	38,7	**19**	6	-	**13,3**
Θ	137	29	**27**	11,3	1274	**18,9**
Θ	135	27,6	**5**	8,9	794	**3,5**
Θ	140	29	**3**	2,9	531	**2,1**
Α	103	36,4	**8**	3,7	681	**5,6**
Α	150	39,2	**6**	5,2	919	**4,2**
Α			**4**	3,6		**2,8**
Α			**19**	6,3		**13,3**
Θ	160	41	**19**	7,7	-	**13,3**
Α	152	54	**13**	5,3		**9,1**
Α	163	76,7	**29**	5,4		**20,3**

Πίνακας Γ.3ΣΥΓΚΛΙΣΗ ΜΕΣΟΚΟΛΠΙΚΗΣ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ (ΠΑΙΔΙΑ 12,5 ΧΡ.-18 ΧΡΟΝΩΝ)

ΦΥΛΛΟ	ΥΨΟΣ(cm)	ΒΑΡΟΣ(Kg)	**DAP**	ΧΡ. ΑΚΤΙΝΟΣΚ. (sec)	FRAMES	**ΕΝΕΡΓΟΣ ΔΟΣΗ (mGy)**
Α	171	63	**25**	3,2	868	**10**
Θ	157	57,4	**25**	11,9	1321	**10**
Α	163	77	**16**	4,8		**6,4**
Θ	160	48,5	**26**	7,2		**10,4**