



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΦΥΣΙΚΗΣ

**ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΠΙΠΤΩΣΕΩΝ ΣΩΜΑΤΙΩΝ ΑΛΦΑ
ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΜΕΘΟΔΟΥΣ
MONTE CARLO**

Αχταροπούλου Μαριάννα

Επιβλέπων: Δρ. Αλέξανδρος Γεωργακίλας, καθηγητής Ε.Μ.Π

Τριμελής επιτροπή:

Γεωργακίλας Αλέξανδρος, καθηγητής ΕΜΠ

Κόκκορης Μιχαήλ, καθηγητής ΕΜΠ

Διακάκη Μαρία, επίκουρη καθηγήτρια ΕΜΠ

Αθήνα, 2022

Στον πολυαγαπημένο μου πατέρα.

Pierre Curie voluntarily exposed his arm to the action of radium for several hours. This resulted in damage resembling a burn that developed progressively and required several months to heal. Henri Becquerel had by accident a similar burn as a result of carrying in his vest pocket a glass tube containing radium salt. He came to tell us of this evil effect of radium, exclaiming in a manner at once delighted and annoyed: "I love it, but I owe it a grudge."

MARIE CURIE, 1867 TO 1934

Chemist, Physicist

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη	v
Abstract	vii
Ευχαριστίες	viii
Κεφάλαιο 1ο Ραδιενέργεια & ιοντίζουσα ακτινοβολία	1
1.1 Εισαγωγή	1
1.2 Ραδιενέργεια	2
1.3 Ενεργότητα	3
1.4 Νόμος ραδιενεργών διασπάσεων	4
1.5 Ακτινοβολία	5
1.5.1 Ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία (EM)	5
1.5.2 Ιοντίζουσα ακτινοβολία	5
1.5.3 Σωματιδιακή ακτινοβολία	6
1.6 Είδη ιοντίζουσας ακτινοβολίας	7
1.7 Διεσδυτικότητα των ακτινοβολιών	9
1.8 Σωματίδια Άλφα	9
1.9 Η διάσπαση άλφα	10
Κεφάλαιο 2. Επίδραση ιοντίζουσας ακτινοβολίας με την ύλη	13
2.1 Εισαγωγή	13
2.2 Αλληλεπίδραση φωτονίων με την ύλη	13
2.3 Σκέδαση Rayleigh (κλασσική σκέδαση) –	15
2.4 Φωτοηλεκτρικό φαινόμενο	16
2.5 Φαινόμενο Compton	17
2.6 Δίδυμη γένεση	18
2.7 Αλληλεπίδραση φορτισμένων σωματιδίων και ύλης	19
2.8 Απώλεια ενέργειας λόγω συγκρούσεως σωματιδίων με ηλεκτρόνια	20
2.9 Εμβέλεια και ενέργεια σωματιδίων εντός της ύλης	22
2.10 Γραμμική μεταφορά ενέργειας (Linear Energy Transfer-LET)	23
Κεφάλαιο 3. Βασική Κυτταρική Θεωρία	24
3.1 Εισαγωγή	24
3.2 Κυτταρική δομή	24
3.3 Το γενετικό υλικό	25

3.4 Ο κυτταρικός κύκλος	28
Κεφάλαιο 4. Επίδραση ιοντίζουσας ακτινοβολίας με βιολογικό υλικό	30
4.1 Εισαγωγή	30
4.2 Στάδια βιολογικής δράσης	30
4.3 Τροποποιητικοί μηχανισμοί	31
4.4 Άμεση και έμμεση δράση ακτινοβολίας	32
4.5 Βλάβες στο γενετικό υλικό	33
4.6 Επιδιορθωτικοί μηχανισμοί	35
4.7 Χρωμοσωμικές και χρωματιδικές αλλοιώσεις	37
4.8 Κυτταρικός θάνατος	39
4.9 Αλληλεπίδραση α σωματίων και ύλης	39
Κεφάλαιο 5. Φαρμακοκινητική, καρκίνος και ακτινοβολία άλφα	42
5.1 Ράδιο-223	42
5.2 Φαρμακοκινητική και δοσιμετρία	43
5.3 Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμική	46
5.4 Καρκίνος	47
5.5 Σχέση DNA και καρκίνου	48
5.6 Ακτινοβολία και καρκίνος	49
Ειδικό Μέρος Β	52
Κεφάλαιο 6	52
6.1 Πρωτόκολλο μελέτης	52
6.2 Υπολογισμοί	53
6.3 Monte Carlo N-Particle Transport MCNP	55
6.3.1 Είσοδος MCNP	56
6.3.2 Έξοδος MCNP	58
6.4 MCDS	63
6.4.1 Είσοδος MCDS	65
6.4.2 Έξοδος MCDS	66
6.5 E-STAR	68
6.6 SRIM	69
6.6.1 SRIM Water	69
6.6.2 SRIM Bone	70
Συμπεράσματα-Συζήτηση	72

Προοπτικές	76
Παράρτημα Α	77
Βιβλιογραφία	82

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΣΧΕΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

Σχ. 1.	Διεσδυτικότητα και υλικά θωράκισης για τις ακτινοβολίες α, β, γ και νετρόνια	9
Σχ. 2	Σχηματική αναπαράσταση της σκέδασης <i>Rayleigh</i> (σύμφωνη σκέδαση)	15
Σχ. 3	Φωτοηλεκτρικό φαινόμενο	16
Σχ. 4.	Σχηματική αναπαράσταση του φαινομένου <i>Compton</i>	17
Σχ. 5	Δίδυμη γένεση	18
Σχ. 6	Οι τύποι αλληλεπιδράσεων συναρτήσει του ατομικού αριθμού <i>Z</i>	18
Σχ. 7	Μέτρηση απώλειας ενέργειας με ανιχνευτή αερίου	21
Σχ. 8	Απώλεια Ενέργειας σε διαφορετικά υλικά	21
Σχ. 9	Σχηματική αναπαράσταση της καμπύλης <i>Bragg</i>	22
Σχ. 10.	Καμπύλες – <i>Bragg</i> . Τροχίες από σωματίδια α σε ανιχνευτή <i>micro-strip</i> αερίου	22
Σχ. 11	Η δομή και τα οργανίδια ενός ευκαρυωτικού ζωικού κυττάρου	25
Σχ. 12	Η δομή της διπλής έλικας του DNA	27
Σχ. 13	Ο κυτταρικός κύκλος ενός ευκαρυωτικού κυττάρου	28
Σχ. 14	Οι βασικές αντιδράσεις που συμβαίνουν κατά την διάρκεια της ραδιόλυσης	33
Σχ. 15	Σχηματική αναπαράσταση των βλαβών που επάγει η ιοντίζουσα ακτινοβολία στο DNA	35
Σχ. 16	Σχηματική αναπαράσταση των βλαβών DNA όπου διακρίνεται το είδος τους, η επιδιόρθωσή τους	36
Σχ. 17	Σχηματική αναπαράσταση της τροχιάς σωματιδίων μέσα σε κύτταρο	39
Σχ. 18	Σχηματική παράσταση σωματιδίων α που ανιχνεύονται σε απορροφητικό υλικό	40
Σχ. 19	Η δράση του ραδιοφαρμάκου (ράδιο-223) σε καρκινικά κύτταρα	42
Σχ. 20	Σχηματική απεικόνιση της δράσης του ραδίου-223 στον καρκινικό πλέον προστάτη	43
Σχ. 21	Αναπαράσταση της διάσπασης του Ra_{223} έως την σταθεροποίηση του σε ^{207}Pb .	44
Σχ. 22	Σχηματική Αναπαράσταση μηχανισμού δράσης του ραδίου 223 στην μετάσταση	45
Σχ. 23	Σχηματική αναπαράσταση ασθενή μετά από τέσσερις συνδυαστικές θεραπείες με ράδιο 223.	46
Σχ. 24	Θεραπεία καρκίνου	47
Σχ. 25	Διάγραμμα που δείχνει ένα ραδιοφάρμακο και τη δομή του	50
Σχ. 26	Η πραγματική αζονική που πραγματοποιήθηκε στον ασθενή πριν την ακτινοθεραπεία	61
Σχ. 27	Δισδιάστατη και τρισδιάστατη απεικόνιση της κατασκευασμένης γεωμετρίας στο MCNP	62
Σχ. 28	Ποσοστό συγκέντρωσης για τις 2,5219 ώρες	64
Σχ. 29	Ποσοστό συγκέντρωσης στις 23,341 ώρες μέσω του λογισμικού <i>WebPlotDigitizer</i>	66
Σχ. 30	Γραφική παράσταση του ποσοστού συγκέντρωσης μέσω του προγράμματος <i>ORIGIN</i>	68

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πιν. 1	Πίνακας αλληλεπιδράσεων φορτισμένων σωματιδίων	19
Πιν. 2	Τυπικές τιμές της γραμμικής εναπόθεσης ενέργειας για διάφορα είδη ακτινοβολίας	23
Πιν. 3	Συγκεντρωτικός πίνακας με τις χρωμοσωμικές αλλοιώσεις	37
Πιν. 4.	Οι ενέργειες από την διάσπαση το Ra-223 από το National Nuclear Data Center	62
Πίνακας 5.	Έξοδος MCNP για την δόση προκαλούμενη από άλφα ηλεκτρόνια και φωτόνια ⁶³	63
Πίνακας 6.	Η μάζα σε γραμμάρια του εκάστοτε κελιού	63
Πίνακας 7.	Η δόση του εκάστοτε κελιού σε MeV	63
Πίνακας 8	Δόση σε Gy/Mbq στις 2,5 ώρες	66
Πίνακας 9	Δόση σε Gy/Mbq στις 24 ώρες	66
Πίνακας 10.	Η απορροφούμενη από την επιφάνεια του οστού δόση στις 2,5 ώρες	66
Πίνακας 11.	Η απορροφούμενη από την επιφάνεια του οστού δόση στις 24 ώρες	66
Πίνακας 12.	Αριθμός clusters/Gy/ κύτταρο	70
Πίνακας 13.	Σύνθεση cluster (%Sb ανά cluster)	71
Πίνακας 14.	(Αριθμός clusters ανά κύτταρο)*Gy*WT/Mbq	71
Πίνακας 15.	1 (Σύνθεση cluster (% Sb ανά cluster) * Gy*WT/Mbq	71
Πίνακας 16.	(Αριθμός cluster ανά κύτταρο) * Gy*WT/Mbq	72
Πίνακας 17.	Σύνθεση cluster (% ανά cluster) * Gy* WT/Mbq	72
Πίνακας 18.	Πίνακας υπολογισμού της εμβέλειας των ηλεκτρονίων στο νερό	73
Πίνακας 19.	Πίνακας υπολογισμού της εμβέλειας των ηλεκτρονίων στο οστό.	73
Πίνακας 20.	Υπολογισμός της απώλειας ενέργειας των σωματιδίων άλφα στο νερό	74
Πίνακας 21.	Παράγοντες πολλαπλασιασμού μετατροπών όπως δίνονται από το SRIM για το νερό	74
Πίνακας 22.	Παράγοντες πολλαπλασιασμού μετατροπών όπως δίνονται από το SRIM για το οστό	74
Πίνακας 23.	Υπολογισμός της απώλειας ενέργειας των σωματιδίων άλφα στο οστό.	75
Πίνακας 24.	Υπολογισμένες απορροφούμενες δόσεις ακτινοβολίας στα όργανα	79

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα διπλωματική παρουσιάζουμε μια προσομοίωση της επίδρασης ενός πρωτοποριακού ραδιοφαρμάκου στη θεραπεία ενός μεταστατικού όγκου στα οστά που προέρχεται από πρωτοπαθή καρκίνο του προστάτη, σε ηλικιωμένους άνδρες, σε προχωρημένο στάδιο. Η προσομοίωση *Monte Carlo (MC)* πραγματοποιήθηκε μέσω του προγράμματος *MCNP6 (version 1.0)*, αλλά και την πρόβλεψη των βλαβών του DNA που προκαλούνται μέσω ακτινοθεραπείας από το ραδιοφάρμακο, Ράδιο 223.

Ένα σωματίδιο άλφα (που περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Ernest Rutherford το 1899) είναι ένα θετικά φορτισμένο σωματίδιο που εκπέμπεται από ραδιενεργό υλικό. Αποτελείται από δύο νετρόνια και δύο πρωτόνια συνδεδεμένα μεταξύ τους, επομένως είναι ο ίδιος πυρήνας με το άτομο του ήλιου.

Το ενδιαφέρον για τα σωματίδια άλφα στη ραδιοβιολογία αυξήθηκε σημαντικά όταν το ραδόνιο βρέθηκε να είναι η κύρια πηγή ακτινοβολίας στον γενικό πληθυσμό. Η αρχική έρευνα έδειξε ότι αν ένα σωματίδιο άλφα περάσει από τον πυρήνα, αρκεί για να τον καταστρέψει. Λόγω της υψηλής αξίας της γραμμικής μεταφοράς ενέργειας (*Linear Energy Transfer-LET*) σε σύγκριση με τις πιο μελετημένες χαμηλού LET ακτίνες X ή γ, οι ραδιοβιολογικές επιδράσεις του σωματιδίου άλφα έχουν προσελκύσει εκτεταμένο ερευνητικό ενδιαφέρον.

Το *Xofigo (Xofigo® Injection, Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.)* είναι ένα πρωτοπόρο θεραπευτικό φαρμακευτικό προϊόν που εκπέμπει σωματίδια άλφα. Η δραστική του χαρακτηριστική ομάδα ράδιο-223 (ως διχλωρίδιο του ραδίου-223) μιμείται το ασβέστιο και στοχεύει επιλεκτικά τα οστά, ειδικότερα περιοχές οστικών μεταστάσεων, σχηματίζοντας σύμπλοκα με το μεταλλικό στοιχείο των οστών υδροξυαπατίτη. Η υψηλή γραμμική μεταφορά ενέργειας των εκπομπών άλφα (80 keV/μm) οδηγεί σε υψηλή συχνότητα θραύσεων δίκλωνου DNA στα παρακείμενα καρκινικά κύτταρα, με αποτέλεσμα μια ισχυρή κυτταροτοξική δράση. Η εμβέλεια των σωματιδίων άλφα από το ράδιο -223 είναι μικρότερη από 100 μm (μικρότερη από 10 κυτταρικές διαμέτρους), το οποίο ελαχιστοποιεί τη βλάβη στον περιβάλλοντα φυσιολογικό ιστό.

Εμείς στην παρούσα διπλωματική εργασία, καταφέραμε κάνοντας χρήση πραγματικών δεδομένων ενός ασθενούς, να μετρήσουμε τις διαστάσεις του όγκου, να τις καταχωρήσουμε στο πρόγραμμα *MCNP6 (version 1.0) (Monte Carlo N-Particle Transport)* και έπειτα να υπολογίσουμε την δόση που δέχεται η μετάσταση και ο γύρω υγιής ιστός από ακτινοβολίες άλφα, βήτα και γάμμα και να πραγματοποιήσουμε μία εκτίμηση των βιολογικών βλαβών των καρκινικών κυττάρων και των θραύσεων των δύο κλώνων DNA (Double Standard Break – DSB)

SUMMARY

In this thesis we will go through the simulation of the effect of a pioneering radiopharmaceutical against a metastatic bone tumor derived from an initial prostate cancer in elderly men in advanced stage. The *Monte Carlo (MC)* simulation was performed using the *MCNP6 program (version 1.0)*, but also predicting DNA damage induced by radiotherapy by the radiopharmaceutical, Radium 223.

An alpha particle (first described by Ernest Rutherford in 1899) is a positively charged particle emitted from radioactive material. It consists of two neutrons and two protons bound together, so it is the same nucleus as the sun's atom.

The interest in alpha particles in radiobiology increased significantly when radon was found to be the main source of radiation in the general population. Initial research showed that if an alpha particle passes through the nucleus, it is enough to kill it. Because of the high value of Linear Energy Transfer-LET compared to the more studied low-LET X-rays or gamma rays, the radiobiological effects of the alpha particle have attracted extensive research interest.

Xofigo (Xofigo[®] Injection, Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.) is a pioneering therapeutic pharmaceutical product that emits alpha particles. Its active characteristic group radium-223 (as radium-223 dichloride) mimics calcium and selectively targets bone, in particular areas of bone metastases, by forming complexes with the bone mineral hydroxyapatite. The high linear energy transfer of alpha emissions (80 keV/ μm) leads to a high frequency of double-stranded DNA breaks in adjacent cancer cells, resulting in a potent cytotoxic effect. The range of alpha particles from radium-223 is less than 100 μm (less than 10 cell diameters), which minimises damage to surrounding normal tissue.

In this thesis -using real data of patients examinations- we managed to measure the tumor dimensions, entered them into the *MCNP6 (version 1.0)* (Monte Carlo N-Particle Transport) program and then calculated the dose received by the metastasis and the surrounding healthy tissue from alpha, beta and gamma radiation and perform an assessment of the biological damage to the cancer cells and the double standard break (DSB) DNA strands.

Ευχαριστίες

Στην πολύμηνη αυτή συγγραφή, πολύτιμος αρωγός αποτέλεσε ο επιβλέπων καθηγητής Γεωργακίλας Αλέξανδρος, τον οποίο και θα ήθελα να ευχαριστήσω για την ανάθεση του θέματος και την καθοδήγησή του καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας εργασίας.

Την καθηγήτρια Διακάκη Μαίρη, για την άμεση ανταπόκριση και επίλυση κάθε εμποδίου κατά την διάρκεια της συγγραφής. Εν συνεχεία τον καθηγητή Κόκκορη Μιχαήλ για τη βοήθεια που μου παρείχε στην εκτέλεση του βασικού κώδικα που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα διπλωματική.

Δεν θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω την μεταδιδακτορική συνάδελφο Ανδρουλάκη Φρόσω και διδακτορικό Χασάπογλου Σωτήριο, για την μέγιστη βοήθεια και υπομονή στους υπολογισμούς και την κατασκευή των διαφόρων λογισμικών που χρησιμοποιήθηκαν.

Την ακτινοφυσικό, Μανέτου Αγγελική από το εργαστήριο του Ν.Ι.Μ.Τ.Σ. που πίστεψε σε εμένα και με ενέπνευσε για την ανάπτυξη του ενδιαφέροντος μου στο κομμάτι της ακτινοφυσικής και ακτινοθεραπείας αλλά και για όλη την βοήθεια στη συλλογή των απαραίτητων για την περάτωση αυτής της εργασίας δεδομένων.

Τον Ζαφειράκη Αθανάσιο, MD, PhD, πυρηνικό ιατρό και Δ/ντή Τμήματος Πυρηνικής και τον Λυμούρη Γεώργιο, MD, BSc, PhD, καθηγητή πυρηνικής Ιατρικής και ιατρό, για την εμπιστοσύνη τους σε εμένα να διαχειριστώ δεδομένα του τμήματος Πυρηνικής Ιατρικής του Ν.Ι.Μ.Τ.Σ αλλά και τις πολύτιμες γνώσεις που μου παρείχαν στα ζητούμενα ιατρικά ζητήματα. Την ακτινολόγο ιατρό Ελένη Παντελεάκου για την πολύτιμη βοήθειά της στην μέτρηση των διαστάσεων των όγκου που μελετήθηκαν στην διπλωματική.

Την Ζαννή Βάσω και τον Κόπανο Σωτήριο για την τεχνική υποστήριξη σε προγράμματα επεξεργασίας δεδομένων.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου που πάντοτε με στηρίζει καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου και τους φίλους μου που ήταν δίπλα μου όλη αυτή την περίοδο.

Γενικό Μέρος Α

Κεφάλαιο 1ο

1. Ραδιενέργεια και ιοντίζουσα ακτινοβολία

1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στη Φυσική η ακτινοβολία είναι η εκπομπή ή μετάδοση ενέργειας με τη μορφή κυμάτων ή σωματιδίων μέσω του χώρου ή μέσω ενός υλικού μέσου. Η ακτινοβολία περιλαμβάνει ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία όπως ραδιοκύματα, μικροκύματα, υπέρυθρο, ορατό φως, υπεριώδη ακτινοβολία, ακτίνες X και γάμμα (γ), ακτινοβολία σωματιδίων όπως ακτινοβολία άλφα (α) ακτινοβολία βήτα (β), ακτινοβολία πρωτονίων και ακτινοβολία νετρονίων (με μη - σωματίδια με μηδενική ενέργεια ηρεμίας), ακουστική ακτινοβολία όπως υπέρηχοι, ακουστικά και σεισμικά κύματα (ανάλογα με το φυσικό μέσο μετάδοσης), βαρυτική ακτινοβολία με τη μορφή βαρυτικών κυμάτων ή κυματισμοί στην καμπυλότητα του χωροχρόνου.

Ο όρος «ακτινοβολία» προέρχεται από το φαινόμενο της ακτινοβολίας όταν μια πηγή κύματος διαδίδεται προς τα έξω προς όλες τις κατευθύνσεις. Αυτή η πτυχή έχει οδηγήσει σε συστήματα μέτρησης και φυσικές μονάδες που εφαρμόζονται σε όλους τους τύπους ακτινοβολίας. Επειδή αυτή η ακτινοβολία διαστέλλεται καθώς ταξιδεύει στο διάστημα και επειδή η ενέργειά της διατηρείται (στο κενό), η ένταση όλων των τύπων ακτινοβολίας από μια σημειακή πηγή ακολουθεί έναν αντίστροφο νόμο τετραγώνων σε σχέση με την απόσταση από την πηγή της. Όπως με κάθε ιδανικό νόμο, ο νόμος του αντίστροφου τετραγώνου προσεγγίζει τις μετρήσιμες εντάσεις ακτινοβολίας καθώς η πηγή ακτινοβολίας πλησιάζει το γεωμετρικό σημείο.

Η ακτινοβολία ταξινομείται γενικά σε ιοντίζουσα ή μη ιοντίζουσα, ανάλογα με την ενέργεια των εκπεμπόμενων σωματιδίων. Η ιοντίζουσα ακτινοβολία μεταφέρει πάνω από 10 eV, αρκετά για να ιοντίσει άτομα και μόρια και να σπάσει χημικούς δεσμούς. Αυτή είναι μια σημαντική διάκριση επειδή ο κίνδυνος για τους οργανισμούς ποικίλλει ευρέως. Μια κοινή πηγή ιοντίζουσας ακτινοβολίας είναι το ραδιενεργό υλικό που εκπέμπει ακτινοβολία α (άλφα), β (βήτα) ή γ (γάμμα) η οποία αποτελείται από πυρήνες ηλίου, ηλεκτρόνια ή ποζιτρόνια και φωτόνια, αντίστοιχα. Άλλες πηγές περιλαμβάνουν ακτίνες X από ιατρικές ακτίνες X και μίονια, μίονια, ποζιτρόνια, νετρόνια και άλλα σωματίδια που αποτελούν τις κοσμικές ακτίνες που δημιουργούνται από την αλληλεπίδραση των πρωτογενών κοσμικών ακτινών με την ατμόσφαιρα της Γης. [1]

Οι περιοχές υψηλότερης ενέργειας των ακτίνων γ , X και των υπεριωδών ακτίνων είναι το ιονίζον τμήμα του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος. Ο όρος "ιονισμός" αναφέρεται στη διάσπαση ενός ή περισσότερων ηλεκτρονίων από ένα άτομο που απαιτεί τη σχετικά υψηλή

ενέργεια που παρέχεται από αυτά τα ηλεκτρομαγνητικά κύματα. Στο κάτω μέρος του φάσματος, οι μη ιοντίζουσες χαμηλότερες ενέργειες του χαμηλού υπεριώδους φάσματος δεν μπορούν να ιονίσουν άτομα αλλά μπορούν να σπάσουν τους διατομικούς δεσμούς που σχηματίζουν τα μόρια, διασπώντας έτσι μόρια αντί για άτομα. Ένα καλό παράδειγμα είναι το ηλιακό έγκαιμα που προκαλείται από την ηλιακή υπεριώδη ακτινοβολία μεγάλου μήκους κύματος. Κύματα μεγαλύτερα από τα υπεριώδη μήκη κύματος στις ορατές, υπέρυθρες και μικροκυματικές συχνότητες δεν μπορούν να σπάσουν τους δεσμούς, αλλά να τους κάνουν να δονούνται, κάτι που θεωρείται θερμότητα. Τα ραδιομήκη κύματος κάτω και κάτω δεν θεωρούνται γενικά επιβλαβή για τα βιολογικά συστήματα. Αυτά δεν είναι όρια ξαφνικής δράσης - υπάρχει κάποια επικάλυψη στα αποτελέσματα συγκεκριμένων συχνοτήτων. [2]

1.2 Ραδιενέργεια

Η σταθερότητα ενός νουκλιδίου ή ισοδύναμα η δυνατότητα του να υφίσταται αναλλοίωτο στο χρόνο, εξαρτάται από την ισορροπία της ηλεκτρικής και της ισχυρής πυρηνικής δύναμης. Μιας και ο πυρήνας όμως είναι ένα κβαντομηχανικό κατασκευάσμα, η σταθερότητα εξαρτάται και από τον τρόπο που τα νουκλεόνια κατανέμονται σε ενεργειακούς φλοιούς και από τον αριθμό των πρωτονίων και των νετρονίων του πυρήνα ή το ζευγάρισμα όμοιων νουκλεονίων και το ζευγάρισμα των ζευγών αυτών. Η Φυσική είναι κατά βάση η «λογιστική» των ανταλλαγών και μετατροπών της ενέργειας ή αλλιώς ένα συνεχές κινήγι της κατάστασης ελάχιστης ενέργειας ή ισοδύναμα της μέγιστης σταθερότητας. Έτσι έχουμε:

- Νουκλίδια με μεγάλο A (μαζικό αριθμό): Η διαδικασία μεταστοιχείωσης ονομάζεται σχάση, με αποβολή ενός νουκλιδίου του Ηλίου που καλείται άλφα.
- Νουκλίδια με μικρό A : Η διαδικασία μεταστοιχείωσης καλείται σύντηξη.
- Νουκλίδια με το ίδιο A : Οι διαδικασίες μεταστοιχείωσης ονομάζονται β^- και β^+ και σύλληψη ηλεκτρονίου.

Η ραδιενέργεια είναι η ιδιότητα ορισμένων ατομικών πυρήνων να διασπώνται αυθόρμητα ενώ εκπέμπουν ακτινοβολία η οποία δεν είναι παρά ενέργεια με τη μορφή φωτονίων ή σωματιδίων. Τα ονόματα των διαστάσεων (α , β , γ) και της ακτινοβολίας που εκπέμπεται από αυτές (ακτινοβολία α , β , γ) είναι καθαρά ιστορικά. Έχουν να κάνουν με τη διαφορά της διεισδυτικότητας της ακτινοβολίας στην ύλη. Η α είναι λιγότερο διεισδυτική από τη β που είναι λιγότερο διεισδυτική από τη γ , όπως παρατηρήθηκε την εποχή της ανακάλυψης της ραδιενέργειας, όταν οι ακτινοβολίες αυτές δεν είχαν ταυτοποιηθεί ακόμα ως πυρήνες ηλίου, ηλεκτρόνια ή ποζιτρόνια, και φωτόνια αντίστοιχα.

Οι ραδιενεργές διασπάσεις, τα διαθέσιμα μονοπάρτια προς αυξημένη σταθερότητα εφόσον είναι ενεργειακά επιτρεπτά για ένα νουκλίδιο, συνοψίζονται ως εξής:

- Η α διάσπαση μειώνει τον ατομικό αριθμό κατά 2 και τον αριθμό των νετρονίων κατά 2, οπότε μειώνει τον μαζικό αριθμό κατά 4
- Η β^- διάσπαση αυξάνει τον ατομικό αριθμό κατά 1 και μειώνει τον αριθμό των ηλεκτρονίων κατά 1, οπότε ο μαζικός αριθμός διατηρείται.
- Η β^+ και η σύλληψη ηλεκτρονίου μειώνει το ατομικό αριθμό κατά 1 και αυξάνει τον αριθμό των νετρονίων κατά 1, οπότε ο μαζικός αριθμός διατηρείται.
- Η εκπομπή πρωτονίου ή νετρονίου έχουν προφανή αποτελέσματα.

Να σημειώσουμε εδώ ότι ένα πατρικό νουκλίδιο μπορεί ενεργειακά να μπορεί να κάνει πό μία περισσότερες από μία διασπάσεις, οι οποίες μπορεί να συμβαίνουν με διαφορετικές πιθανότητες. Το θυγατρικό νουκλίδιο επίσης μπορεί κάλλιστα να είναι ραδιενεργό οπότε με τη σειρά του να διασπαστεί προς κάποιο σταθερότερο, και ούτω καθεξής ώσπου η σειρά αυτή διασπάσεων οδηγήσει σε κάποιο από τα σταθερά νουκλίδια. [3]

1.3 Ενεργότητα

Μερικοί πυρήνες είναι ραδιενεργοί και διασπώνται σε υποάτομα που εκπέμπουν ταυτόχρονα ακτινοβολία σωματιδίων ή φωτονίων. Πιο συγκεκριμένα, ο πυρήνας παραμένει αμετάβλητος μέχρι τη στιγμή στην οποία μεταβαίνει στον πιο σταθερό πυρήνα (η διαδικασία κατά την οποία ένας πυρήνας μετατρέπεται σε έναν άλλο διαφορετικού στοιχείου ονομάζεται μεταστοιχείωση), με πιθανότητα ανεξάρτητη από το χρονικό διάστημα Δt . Με άλλα λόγια, ανά πάσα στιγμή, η πιθανότητα να αποδιεγερθεί ο πυρήνας την επόμενη χρονική περίοδο Δt είναι η ίδια. Δεν μπορεί να προβλεφθεί πότε ο πυρήνας θα μεταβεί σε άλλη κατάσταση. Αυτό που μπορούμε να μελετήσουμε είναι τα στατιστικά στοιχεία ενός παρόμοιου συνόλου ασταθών πυρήνων όπου κάθε πυρήνας έχει την πιθανότητα λ να μεταστοιχειωθεί στην επόμενη μονάδα χρόνου. Αν ορίσουμε τον συνολικό αριθμό πυρήνων για το στατιστικό σύνολο N , το ποσοστό αποδιέγερσης :

$$\frac{dN}{dt}$$

θα είναι κατά μέσο όρο ίσος με λN , δηλαδή:

$$-\frac{dN}{dt} = \lambda N$$

Το αρνητικό πρόσημο στην παραπάνω σχέση εκφράζει την μείωση του αριθμού N με την πάροδο του χρόνου. Η σταθερά λ καλείται *σταθερά αποδιέγερσης* και η ποσότητα λN *ενεργότητα*. Ως βασική μονάδα ενεργότητας έχει καθιερωθεί το *Becquerel* (Bq) και ορίζεται ως μία

αποδιέγερση ανά δευτερόλεπτο. Άλλη μονάδα μέτρησης ενεργότητας είναι το 1 Curie (Ci) και ισχύει η σχέση:

$$1 Ci = 3.7 \cdot 10^{10} Bq$$

Ο αριθμός των ραδιενεργών πυρήνων όμως ελαττώνεται με την πάροδο του χρόνου καθώς αυτοί διασπώνται και μεταπίπτουν στους θυγατρικούς τους. Ο νόμος που ακολουθεί αυτή η ελάττωση του αριθμού των πυρήνων ή αντίστοιχα της ενεργότητας ενός υλικού συζητείται στην επόμενη παράγραφο. [4]

1.4 Νόμος ραδιενεργών διασπάσεων

Αν σε χρόνο t υπάρχουν N_0 αρχικοί πυρήνες στο ραδιενεργό δείγμα, τότε, με ολοκλήρωση της σχέσης

$$-\frac{dN}{dt} = \lambda N$$

έχουμε ότι ο αριθμός των ραδιενεργών πυρήνων που παραμένουν μετά από πάροδο του χρόνου t είναι:

$$N(t) = N_0 e^{-\lambda t}$$

Η διαδικασία κατά την οποία ένας πυρήνας μετατρέπεται σε έναν άλλο διαφορετικού στοιχείου ονομάζεται μεταστοιχείωση.

Η παραπάνω μαθηματική σχέση αποτελεί τον νόμο των ραδιενεργών διασπάσεων, με λ σταθερά διάσπασης κάθε πυρήνα. Ο μέσος χρόνος ζωής ενός ασταθούς πυρήνα ορίζεται ως:

$$t = \frac{1}{\lambda}$$

Εύκολα παρατηρεί κανείς ότι για $t = \tau$ οι διεγερμένοι πυρήνες που έχουν παραμείνει στο δείγμα είναι:

$$N(\tau) = \frac{N_0}{e} = 0.368N_0$$

Μέσα δηλαδή στο πρώτο χρονικό διάστημα -ίσο προς ένα χρόνο ζωής- τα 63.2% των πυρήνων του αρχικού δείγματος έχουν αποδιεγερθεί. Εναλλακτικά, μπορούμε να ορίσουμε τον χρόνο ημιζωής ή χρόνο υποδιπλασιασμού, τον χρόνο δηλαδή που απαιτείται για να αποδιεγερθούν οι μισοί πυρήνες από αυτούς που είχε αρχικά το δείγμα. Από τις παραπάνω εξισώσεις προκύπτει ότι ο χρόνος ημιζωής $\tau_{1/2}$ δίνεται από την σχέση

$$\frac{1}{2}N_0 = N_0 e^{\frac{(-\tau_{1/2})}{\tau}}$$

και καταλήγουμε:

$$\tau_{1/2} = (\ln 2)\tau = 0.693\tau$$

Οι χρόνοι ημιζωής είναι χαρακτηριστικοί για κάθε ραδιενεργό πυρήνα και κυμαίνονται από λίγα δευτερόλεπτα μέχρι εκατομμύρια χρόνια.

1.5 Ακτινοβολία

Η ακτινοβολία είναι ενέργεια που διαδίδεται σε κενό ή ύλη. Δύο τύποι ακτινοβολίας χρησιμοποιούνται στη διαγνωστική απεικόνιση: (α) ηλεκτρομαγνητική (ΗΜ) και (β) μικροσωματίδια.

1.5.1 Ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία (EM)

Η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία δεν έχει μάζα, δεν επηρεάζεται από ηλεκτρικά ή μαγνητικά πεδία και έχει σταθερή ταχύτητα (η οποία αλλάζει μόνο όταν αλλάζει το υλικό μέσο). Ταξιδεύει σε κενό και σώματα ύλης. Η πορεία του είναι ευθεία αλλά μπορεί να διασκορπιστεί όταν αλληλεπιδρά με την ύλη. Η αλληλεπίδραση ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας και ύλης συμβαίνει είτε με απορρόφηση (απόθεση ενέργειας) είτε με σκέδαση (αλλαγή φυσικά).

Η ακτινοβολία ΗΜ χαρακτηρίζεται από μήκος κύματος λ , συχνότητα ν και ενέργεια E . Όλες οι κατηγορίες ακτινοβολίας ΗΜ (κύματα ραδιοφώνου και τηλεόρασης, μικροκύματα, υπέρυθρες, ορατές, υπεριώδεις, X και γ) συνθέτουν το φάσμα ΗΜ.

Η ακτινοβολία EM που χρησιμοποιείται στη διαγνωστική απεικόνιση είναι (α) ακτίνες γάμμα από ραδιονουκλίδια (πυρηνική ιατρική), (β) ακτίνες X από άτομα (ακτινολογία), (γ) ορατές ακτίνες X και γ (με ανιχνευτές) ραδιοκύματα που εκπέμπονται και λαμβάνονται ως σήματα για παρατήρηση και ερμηνεία των (α) και (β) περιπτώσεων και (δ) σε μαγνητική τομογραφία.

Υπάρχουν δύο τρόποι για να περιγράψουμε την ακτινοβολία ΗΜ: ως κύμα (ιδιότητα συνεχούς κύματος) ή ως φωτόνιο (ιδιότητα σωματιδίου-κβαντικού). Ισχύει και στις δύο περιπτώσεις γνωστή σχέση:

$$E = h\nu = h \frac{c}{\lambda},$$

όπου h είναι η σταθερά του Planck. ενέργεια φωτονίων η οποία συνήθως εκφράζεται σε ηλεκτρονιο βολτ (eV).

1.5.2 Ιοντίζουσα ακτινοβολία

Η ιοντίζουσα ακτινοβολία είναι η ακτινοβολία που μεταφέρει αρκετή ενέργεια για να απελευθερώσει ηλεκτρόνια από άτομα ή μόρια, ιονίζοντάς τα έτσι. Η ιοντίζουσα ακτινοβολία αποτελείται από ενεργά υποατομικά σωματίδια, ιόντα ή άτομα που κινούνται με σχετικιστικές ταχύτητες και ηλεκτρομαγνητικά κύματα στο ηλεκτρομαγνητικό φάσμα υψηλής ενέργειας. Η

ΗΜ ακτινοβολία με συχνότητες υψηλότερες από το υπεριώδες φως «μεταφέρει» αρκετή ενέργεια ανά φωτόνιο ώστε να μπορεί να διασπείρει ηλεκτρόνια από τον φλοιό του ατόμου, με αποτέλεσμα να ιονίζονται άτομα και μόρια. Το ενεργειακό κατώφλι για ιονισμό εξαρτάται από το υλικό. Π.χ. Το H₂O απαιτεί 12,6 eV ενέργειας για να ιονιστεί, ενώ το C₆H₆ απαιτεί 9,3 eV ενέργειας. Η ακτινοβολία (ηλεκτρομαγνητική ή σωματιδιακή) που παράγει ιόντα καθώς διεισδύει σε ένα υλικό ονομάζεται ιονισμός.

Τα υψηλότερα τμήματα των ακτίνων C, των ακτίνων X και των υπεριωδών ακτίνων του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος είναι ιονίζοντα, ενώ το χαμηλότερο τμήμα του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος, το ορατό φως (που περιλαμβάνει σχεδόν όλους τους τύπους λείζερ), είναι υπέρυθρα, μικροκύματα και μη ραδιοϊονίζουσα ακτινοβολία. Η γραμμή μεταξύ ιοντίζουσας και μη ιοντίζουσας ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας που εμφανίζεται στο υπεριώδες φως δεν είναι καλά καθορισμένη επειδή διαφορετικά μόρια και άτομα ιονίζονται με διαφορετικές ενέργειες. Ο παραδοσιακός ορισμός περιορίζει την ενέργεια φωτονίων στο υπεριώδες φως μεταξύ 10 eV και 33 eV. [5]

Τυπικά ιονισμένα υποατομικά σωματίδια από ραδιενέργεια περιλαμβάνουν σωματίδια άλφα, σωματίδια βήτα και νετρόνια. Σχεδόν όλα τα προϊόντα ραδιενεργής διάσπασης ιονίζονται επειδή η ενέργεια της ραδιενεργής διάσπασης είναι συνήθως πολύ μεγαλύτερη από αυτή που απαιτείται για τον ιονισμό. Η ιοντίζουσα ακτινοβολία μπορεί επίσης να παραχθεί τεχνητά χρησιμοποιώντας σωλήνες ακτίνων X, επιταχυντές σωματιδίων και οποιαδήποτε από μια ποικιλία μεθόδων για την παραγωγή τεχνητών ραδιοϊσοτόπων που είναι αόρατα και δεν μπορούν να ανιχνευθούν άμεσα από τις ανθρώπινες αισθήσεις, απαιτώντας έτσι ανιχνεύσιμους ανιχνευτές, όπως ακτίνες X. Ωστόσο, η ιοντίζουσα ακτινοβολία προκαλεί δευτερογενή εκπομπή ορατού φωτός όταν αλληλεπιδρά με την ύλη. [6]

1.5.3 Σωματιδιακή ακτινοβολία

Σωματίδια που ενδιαφέρουν την ιατρική απεικόνιση είναι τα σωματίδια άλφα ($^4\text{He}^{2+}$), τα πρωτόνια (1H^+), τα ηλεκτρόνια (e^- ή β^-), τα ποζιτρόνια (e^+ ή β^+) και τα νετρόνια (n^0).

Τα πρωτόνια υπάρχουν στους πυρήνες όλων των ατόμων. Τα ηλεκτρόνια υπάρχουν στα ηλεκτρονιακά κελύφη όλων των ατόμων. Μερικοί ραδιενεργοί πυρήνες (βήτα-ακτινοβολία) εκπέμπουν επίσης ηλεκτρόνια. Τα ποζιτρόνια (θετικά φορτισμένα ηλεκτρόνια) εκπέμπονται από συγκεκριμένους ραδιενεργούς πυρήνες (βήτα⁺ ακτινοβολία). Τα νετρόνια (ουδέτερα σωματίδια) υπάρχουν στους πυρήνες σχεδόν όλων των ατόμων (εκτός του υδρογόνου), απελευθερώνονται με πυρηνική σχάση και χρησιμοποιούνται για την παραγωγή ραδιενεργών πυρήνων

(ραδιονουκλεΐδια). Τα σωματίδια άλφα εκπέμπονται από ορισμένες φυσικές ραδιενεργές ουσίες όπως το ουράνιο, το θόριο και το ραδιόφωνο.

Σε κάθε φυσική ή χημική διαδικασία, το άθροισμα της μάζας και της ενέργειας των αντικειμένων που εμπλέκονται πριν και μετά τη «συνάντηση», πρέπει να παραμένει σταθερό. Στην κλασική Φυσική, ο νόμος της διατήρησης της μάζας είναι ξεχωριστός από τον νόμο της διατήρησης της ενέργειας. Αλλά σε μια πυρηνική διαδικασία όπου οι ταχύτητες των σωματιδίων πλησιάζουν την ταχύτητα του φωτός, ο Αϊνστάιν έδειξε την ιδέα ότι η μάζα και η ενέργεια είναι ισοδύναμες (και εναλλασσόμενες). Πληροφορίες για τη σχέση:

$$E = mc^2$$

όπου E είναι η ενέργεια που αντιστοιχεί στη μάζα m και c η ταχύτητα του φωτός στο κενό.

Η επίλυση της εξίσωσης δείχνει ότι η ενέργεια αντιστοιχεί, για παράδειγμα, στη μάζα ενός ηλεκτρονίου ($m = 9,11 \times 10^{-31} \text{ kg}$) 511 KeV ή 0,511 MeV και η ποσότητα του 1 amu ($1/12$ της ατομικής μάζας του ^{12}C) αντιστοιχεί σε ενέργεια 931 MeV.

1.6 Είδη ιοντίζουσας ακτινοβολίας

Υπάρχουν διάφοροι τύποι ιοντίζουσας ακτινοβολίας με τους πιο συνηθισμένους να είναι οι ακτίνες X, οι οποίες παράγονται σε φωτογραφίες με ακτίνες X και χρησιμοποιούνται ευρέως στην ιατρική. Είναι επίσης γνωστές οι ακτινοβολίες α , β , γ και νετρονίων που εκπέμπονται από τους ασταθείς πυρήνες των ραδιενεργών ατόμων. Η ενέργεια της ιοντίζουσας ακτινοβολίας μετριέται σε ηλεκτρονιοβολτ (eV). Το 1 eV ορίζεται ως η ενέργεια που λαμβάνει ένα ηλεκτρόνιο e όταν επιταχυνθεί με διαφορά δυναμικού 1 Volt. Τα πολλαπλάσια ηλεκτρονιοβολτ (eV) είναι 1 $keV = 10^3 eV$, 1 $MeV = 10^6 eV$ και 1 $GeV = 10^9 eV$. Στο Διεθνές Σύστημα (SI), ισχύουν τα ισοδύναμα:

$$1 eV = 1.602 \times 10^{-19} J$$

• Ακτινοβολία α

Ένα σωματίδιο α αποτελείται από δύο πρωτόνια και δύο νετρόνια, δηλαδή είναι ο πυρήνας ενός ατόμου ηλίου ^4He . Καθώς το σωματίδιο άλφα ταξιδεύει μέσω της ύλης, χάνει ενέργεια διεγείροντας και κυρίως ιονίζοντας τα άτομα του υλικού μέχρι να χάσει όλη την κινητική ενέργεια. Πιο συγκεκριμένα, το σωματίδιο α χάνει κάποια ενέργεια κάθε φορά που παράγει ένα ιόν μέσω της ανελαστικής σκέδασης *Coulomb* με το ηλεκτρόνιο στόχο. Η ακτινοβολία α χαρακτηρίζεται από χαμηλή διείσδυση και μπορεί να κοπεί εύκολα με ένα φύλλο χαρτιού. Μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στον ζωντανό ιστό εάν δεν απορροφηθεί από

τον αέρα ή το εξωτερικό στρώμα των νεκρών κυττάρων του δέρματος. Η τυπική ενέργεια ακτινοβολίας του είναι περίπου 3 - 7 MeV.

• Ακτινοβολία β

Η ακτινοβολία βήτα προέρχεται από σωματίδια βήτα, τα οποία είναι είτε ηλεκτρόνια είτε ποζιτρόνια. Σε σύγκριση με τα σωματίδια άλφα, η απόδοση ιονισμού τους είναι χαμηλότερη. Αυτό οφείλεται στη μικρότερη μάζα τους και επομένως στην υψηλότερη ταχύτητα, ενώ το χαμηλότερο φορτίο τους παίζει σημαντικό ρόλο καθώς φέρουν μόνο θετικό ή αρνητικό φορτίο (ηλεκτρόνια ή ποζιτρόνια, αντίστοιχα). Τα σωματίδια βήτα έχουν μεγαλύτερη εμβέλεια από τα σωματίδια άλφα τα οποία μπορεί να έχουν μήκος αρκετά μέτρα. Κόβεται εύκολα από πλαστικό ή λαμαρίνα. Ο βαθμός διείσδυσης καθορίζεται από την ενέργεια και την ταχύτητα των σωματιδίων βήτα αλλά περιορίζεται στους βαθύτερους ιστούς και όργανα του σώματος. Ωστόσο, αυτός είναι ένας κίνδυνος έκθεσης σε εξωτερικά μάτια. Χαρακτηρίζεται από μια τυπική ενέργεια ακτινοβολίας 0,2 - 3 MeV.

• Ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία

Η ιονίζουσα ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία (φωτόνια) είναι κυρίως ακτίνες γ και ακτίνες X, η πρώτη από πυρηνικές αντιδράσεις και η δεύτερη από εξωπυρηνικές αντιδράσεις. Και οι δύο τύποι ακτινοβολίας είναι ηλεκτρομαγνητικές, με την ακτινοβολία γ να τοποθετείται στην κορυφή του φάσματος από το X. Ενώ οι ακτίνες X είναι της τάξης του eV, η νέα τεχνολογία μας επιτρέπει να παράγουμε ακτίνες X με την ίδια σειρά με τις ακτίνες γ, που είναι keV. Είναι πιο διεισδυτικές από την ακτινοβολία άλφα και βήτα και μπορούν να προκαλέσουν τόσο εξωτερικούς όσο και εσωτερικούς κινδύνους. Για το λόγο αυτό η θωράκισή τους απαιτεί χάλυβα, μόλυβδο και σκυρόδεμα ή και πιθανούς συνδυασμούς των παραπάνω.

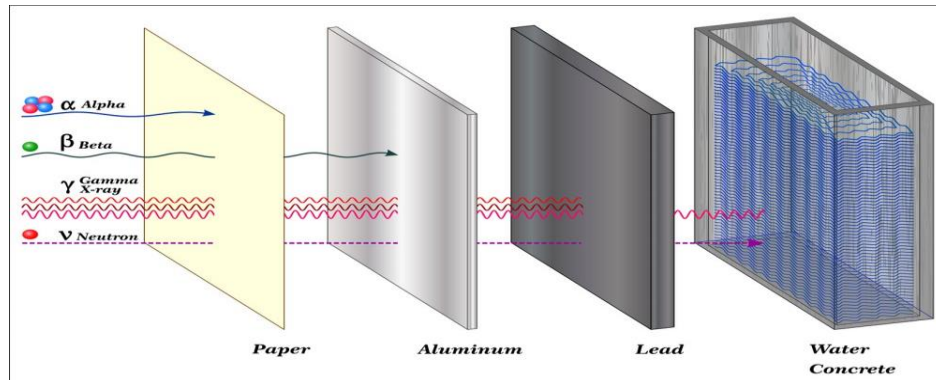
• Ακτινοβολία νετρονίων

Η ακτινοβολία νετρονίων ανήκει στην κατηγορία της έμμεσης ιονίζουσας ακτινοβολίας ατόμων ύλης. Αυτή η ακτινοβολία αποτελείται από ελεύθερα νετρόνια που δεν αλληλεπιδρούν με την ύλη, όπως πρωτόνια ή ηλεκτρόνια επειδή τα νετρόνια έχουν ουδέτερο φορτίο. Αυτά τα γρήγορα σωματίδια αλληλεπιδρούν με πρωτόνια υδρογόνου, προκαλώντας τον ιονισμό της ύλης. Επειδή είναι αφόρτιστα, η ακτινοβολία νετρονίων είναι πιο διεισδυτική από την ακτινοβολία άλφα και βήτα, και σε πολλές περιπτώσεις ακόμη και γ. Απαιτούνται ελαφροί πυρήνες για τη θωράκισή τους, και επομένως υλικά πλούσια σε υδρογόνο, καθώς τα νετρόνια μειώνονται λόγω ελαστικής σκέδασης αργής ταχύτητας. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στο γεγονός ότι είναι πιθανό να υπάρχει εκπομπή γ, οπότε απαιτείται πρόσθετη θωράκιση.

1.7 Διεσδυτικότητα των ακτινοβολιών

Οι διαφορετικοί τύποι ακτινοβολίας που αναφέρονται παραπάνω έχουν διαφορετικές φυσικές ιδιότητες. Αυτές οι ιδιότητες καθορίζουν επίσης πώς συμπεριφέρονται όταν αλληλεπιδρούν με την ύλη. Όσο μεγαλύτερη είναι η διεσδυση οποιουδήποτε είδους ακτινοβολίας σε ένα δεδομένο υλικό, τόσο μικρότερη είναι η μάζα και το φορτίο της ακτινοβολίας.

Οι ονομασίες άλφα, βήτα και γάμμα για τις προαναφερθείσες ραδιενεργές διασπάσεις είναι ιστορικές σε σχέση με τη διεσδυση της ακτινοβολίας που τις συνοδεύει. Πιο συγκεκριμένα, η ακτινοβολία α χαρακτηρίζεται από πολύ χαμηλή διεσδυση, αρκετά μικρή ώστε να τη θωρακίζει με ένα λεπτό απορροφητή όπως ένα κομμάτι χαρτί. Η ακτινοβολία β χαρακτηρίζεται από περιορισμένη διεσδυση και μπορεί να θωρακιστεί με υλικά μικρού ατομικού αριθμού επαρκούς πάχους, όπως φύλλα πλεξιγκλάς. Η ακτινοβολία γ χαρακτηρίζεται από την αξιοσημείωτη διεσδυτική της δύναμη. Μπορεί να θωρακιστεί μόνο με υλικά υψηλού ατομικού αριθμού όπως μόλυβδο κατάλληλου πάχους ή άλλα υλικά σχετικά μεγάλου πάχους (μπετόν). Η ακτινοβολία νετρονίων χαρακτηρίζεται από ισχυρή διεσδυση, και η θωράκισή της γίνεται με υλικά χαμηλού ατομικού αριθμού όπως νερό, παραφίνη, σκυρόδεμα.



Σχ. 1. Διεσδυτικότητα και υλικά θωράκισης για τις ακτινοβολίες α, β, γ και νετρόνια. Όπως φαίνεται στο σχήμα, η ακτινοβολία άλφα μπορεί να αποκοπεί από ένα φύλλο χαρτί, η ακτινοβολία β από ένα κομμάτι αλουμινίου ενώ τέλος η γάμμα ακτινοβολία αποκόπτεται από μόλυβδο (Burns, 2002) ^[46]

1.8 Σωματίδια άλφα

Τα σωματίδια α είναι η σύζευξη δύο πρωτονίων και δύο νετρονίων. Αυτή η δομή είναι ίδια με αυτή του πυρήνα ^4He . Η μάζα του σωματιδίου είναι $6,644656 \times 10^{-27}$ kg, που αντιστοιχεί σε ενέργεια 3,72738 GeV.

Συνήθως παράγονται κατά τη διάσπαση α αλλά μπορούν επίσης να παραχθούν με άλλα μέσα. Η εκπομπή σωματιδίων α παρατηρείται στην Πυρηνική Φυσική όταν ασταθείς ατομικοί πυρήνες εκπέμπουν σωματίδια α για να τα μετατρέψουν σε ελαφρύτερα σωματίδια. Η «επιλογή» να απελευθερωθούν σωματίδια α αντί για κάποιους άλλους ελαφρούς πυρήνες όπως πυρήνες υδρογόνου ή $^3\text{H}_2$ οφείλεται στο γεγονός ότι τα σωματίδια άλφα έχουν την υψηλότερη ενέργεια δέσμευσης ανά νουκλεόνιο σε σύγκριση με άλλους ελαφρούς πυρήνες. Έτσι, για να κατευθυνθεί σε μια πιο ενεργειακά σταθερή κατάσταση, ένας βαρύς πυρήνας εξαλείφει ένα σωματίδιο άλφα και μετατρέπεται σε έναν ελαφρύτερο, άρα πιο ενεργειακά σταθερό πυρήνα. Αυτό το φαινόμενο, γνωστό ως *διάσπαση άλφα*, είναι ένας από τους τρεις τρόπους με τους οποίους τα ραδιενεργά νουκλεόνια μπορούν να απελευθερώσουν μέρος της πυρηνικής τους ενέργειας (οι άλλοι δύο: διάσπαση β και ακτινοβολία γ). Η ακτινοβολία σωματιδίων άλφα μπορεί εύκολα να κατευθυνθεί γιατί έχουν θετικό φορτίο, επομένως η χρήση της βρίσκει πολλές εφαρμογές. Ωστόσο, τα σωματίδια άλφα χαρακτηρίζονται από χαμηλή διείσδυση, με μέση διαδρομή μόνο μερικών εκατοστών στον αέρα πριν ακινητοποιηθούν.

Τα σωματίδια άλφα έχουν μηδενικό καθαρό σπιν. Λόγω του μηχανισμού με τον οποίο δημιουργούνται κατά τη διάρκεια της κανονικής ραδιενεργής διάσπασης άλφα, τα σωματίδια άλφα έχουν συνήθως κινητική ενέργεια περίπου 5 MeV και ταχύτητα κοντά στο 4% της ταχύτητας του φωτός. είναι μια εξαιρετικά ιοντίζουσα μορφή σωματιδιακής ακτινοβολίας που όταν παράγεται από ραδιενεργό διάσπαση άλφα, έχει τυπικά χαμηλό βάθος διείσδυσης αποκλεισμένο από ίντσες αέρα ή δέρματος.

Τα ραδιονουκλεΐδια που εκπέμπουν άλφα χρησιμοποιούνται επί του παρόντος με τρεις διαφορετικούς τρόπους για την εκκρίωση καρκινικών όγκων:

- ως έγχυση ακτινοθεραπείας που στοχεύει συγκεκριμένους ιστούς (Radio-223),
- με άμεση εισαγωγή σε συμπαγείς όγκους (Radio-224) και όγκους
- με πηγές ακτινοβολίας που στοχεύουν μόρια, όπως αντισώματα έναντι αντιγόνων που σχετίζονται με όγκους.

1.9 Η διάσπαση άλφα

Κατά την α διάσπαση ένας πατρικός πυρήνας διασπάται αυθόρμητα σε ένα θυγατρικό και ένα σωματείο α (ένα πυρήνα ηλίου $^4\text{He}_2$ όπως είπαμε και στα προηγούμενα) με παράλληλη απελευθέρωση ενέργειας:



Η αρχή διατήρησης της ενέργειας υποθέτοντας ότι ο πατρικός πυρήνας βρίσκεται σε ηρεμία δίνει:

$$m_x c^2 + K_x = m_\gamma c^2 + K_\gamma + m_\alpha c^2 + K_\alpha \quad (3.2)$$

όπου m οι μάζες ηρεμίας των νουκλιδίων. Από αυτή τη σχέση εύκολα προκύπτει από την παραπάνω σχέση προκύπτει:

$$m_x c^2 - m_\gamma c^2 - m_\alpha c^2 = K_\gamma + K_\alpha \quad (3.3)$$

Από την παραπάνω σχέση προκύπτει ότι για να είναι αυθόρμητη η α διάσπαση του νουκλιδίου θα πρέπει η συνολική μάζα να ελαττώνεται και η ελάττωση αυτή θα ισούται με την ενέργεια που εκλύεται υπό τη μορφή κινητικής ενέργειας των παραγόμενων από τη διάσπαση νουκλιδίων.

Αν ονομάσουμε Q την τιμή τη διαφορά της συνολικής μάζας ηρεμίας πριν και μετά την αντίδραση, η συνθήκη πραγματοποίησης της α διάσπασης γράφεται κομψά ως:

$$Q_\alpha = m_x c^2 - m_\gamma c^2 - m_\alpha c^2 > 0 \quad (3.4)$$

Τη συνθήκη $Q > 0$ που προκύπτει από την αρχή διατήρησης ενέργειας (και σημαίνει απλά ότι η συνολική μάζα μειώνεται και συνεπώς το πλεόνασμα πρέπει να μετατρέπεται σε κινητική ενέργεια των παραγομένων σωματιδίων) θα τη χρησιμοποιήσουμε σε όλες τις διαστάσεις που θα μελετήσουμε.

Για την α διάσπαση χρησιμοποιώντας τη σχέση :

$$m_{nucleus}(Z, A)c^2 = m_{atom}(Z, A)c^2 - Zx m_e c^2 + b_e \quad (3.4)$$

όπου $b_e = 15.73 \times Z^{7/3}$ eV και θεωρείται αμελητέα αφού σε σχέση με την μάζα του ατόμου που είναι σε GeV, μπορεί να δείξει κάποιος ότι ισοδύναμα μπορούν να χρησιμοποιηθούν και οι μάζες των ατόμων μιας και οι μάζες των ηλεκτρονίων απλοποιούνται. Δεδομένου ότι στην α διάσπαση δεν μεταβάλλεται ούτε ο συνολικός αριθμός των πρωτονίων ούτε ο συνολικός αριθμός των νετρονίων, η ενέργεια που απελευθερώνεται ισούται με τη διαφορά της ενέργειας σύνδεσης του πατρικού πυρήνα από την ενέργεια σύνδεσης των προϊόντων της διάσπασης :

$$Q_\alpha = B_\gamma + B_\alpha - B_\chi > 0 \quad (3.5)$$

Η παραπάνω σχέση εξηγεί έμμεσα και το λόγο που είναι πιθανότερη διάσπαση α παρά η διάσπαση με εκπομπή κάποιου άλλου νουκλιδίου. Καθώς ο πυρήνας ήλιου είναι άρτιος-άρτιος και μάλιστα δίπλα μαγικός είναι εξαιρετικά σταθερός και παρουσιάζει εξαιρετικά μεγάλη ενέργεια σύνδεσης, διευκολύνοντας έτσι την εκπλήρωση της συνθήκης (3.5).

Η ενέργεια που απελευθερώνεται λοιπόν, θα μοιραστεί σε κινητική ενέργεια του θυγατρικού πυρήνα και του σωματιδίου α.

$$Q_\alpha = K_\gamma + K_\alpha \quad (3.6)$$

Η διατήρηση της ορμής επιβάλλει ότι η ορμή του σωματίου α και του θυγατρικού πυρήνα θα πρέπει να είναι ίσες σε μέτρο (μιας και ο πατρικός πυρήνας διασπάται σε ηρεμία):

$$\overline{p_x} = 0 = \overline{p_\gamma} + \overline{p_\alpha} \quad (3.7)$$

και χρησιμοποιώντας την κλασική έκφραση της ορμής $p^2=2mK$ που ισχύει για τις ενέργειες που απελευθερώνονται στην α διάσταση προκύπτει ότι:

$$\frac{K_\alpha}{K_\gamma} = \frac{m_\gamma}{m_\alpha} \cong \frac{(A-4)}{4} \quad (3.8)$$

Έτσι οι κινητικές ενέργειες του σωματίου α και του θυγατρικού πυρήνα θα είναι περίπου ίσες με έτσι κινητικές ενέργειες του σωματιδίου α και του θυγατρικού πυρήνα θα είναι περίπου ίσες με:

$$K_\alpha \cong Q_\alpha \text{ και } K_\gamma \cong Q_\alpha \quad (3.9)$$

Σημειώνεται ότι σε περίπτωση που ο θυγατρικός πυρήνας δεν σχηματιστεί στη θεμελιώδη ενεργειακή του στάθμη αλλά σε κάποια διεγερμένη στάθμη E^* , η μάζα ηρεμίας του θα είναι μεγαλύτερη κατά E^* (ισοδύναμα η ενέργεια σύνδεσης θα είναι μικρότερη κατά E^*) και άρα Σύμφωνα με τις σχέσεις(3.3 και 3.4) η ενέργεια που απελευθερώνεται θα είναι $Q_\alpha - E^*$. Ο διεγερμένος πυρήνας που σχηματίζεται θα αποδιεγερθεί στη βασική στάθμη με εκπομπή ενός φωτονίου (γ διάσπαση).

Το πλέον κλασικό παράδειγμα α διάστασης αποτελεί αυτό του ραδίου σε ραδόνιο:

Το παράδειγμα αυτό είναι κλασικό γιατί το ράδιο είναι φυσικό ραδιενεργό (αποτελεί το έκτο μέλος της ραδιενεργούς σειράς του ουρανίου) που ανακαλύφθηκε από το ζεύγος Κιουρί το 1898 δίνοντας το όνομα ραδιενέργεια στο φυσικό φαινόμενο της αυθόρμητης διάσπασης. Σχεδόν αμέσως μετά την ανακάλυψη του χρησιμοποιήθηκε σε ιατρικές εφαρμογές που θα συζητηθούν στο επόμενο κεφάλαιο δηλαδή την ακτινοθεραπεία.

Κεφάλαιο 2ο

2. Επίδραση ιοντίζουσας ακτινοβολίας με την ύλη

2.1 Εισαγωγή

Όπως συζητήθηκε στο Κεφάλαιο 1, η ιοντίζουσα ακτινοβολία ορίζεται ως η ακτινοβολία που μεταφέρει αρκετή ενέργεια για να ιοντίσει την ύλη, δηλαδή να μεταφέρει αυτή την ενέργεια στα ηλεκτρόνια και να τα εξαναγκάσει να κινηθούν μακριά από τα άτομα. Για να κατανοήσουμε καλύτερα την αλληλεπίδραση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας με βιολογικά υλικά, η ενότητα αυτή θα εισαγάγει τον μηχανισμό της αλληλεπίδρασής της με την ύλη.

2.2 Αλληλεπίδραση φωτονίων με την ύλη

Εισαγωγικά στοιχεία

Είναι γνωστό από τις αρχές του 20ου αιώνα ότι η ενέργεια της εκπεμπόμενης ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας είναι κβαντισμένη. Κάθε κβάντο ενέργειας ονομάζεται φωτόνιο. Οι μόνες επιτρεπόμενες τιμές ενέργειας είναι ακέραια πολλαπλάσια της ποσότητας:

$$E = h f$$

όπου h είναι η σταθερά του Planck και f η συχνότητα ακτινοβολίας, ισχύουν τα ακόλουθα:

$$h = 6.626 \cdot 10^{-34} \text{ J} \cdot \text{sec} \text{ και}$$

$$f = \frac{c}{\lambda}$$

όπου $c = 3 \cdot 10^8 \text{ m/s}$ η ταχύτητα του φωτός στο κενό και

λ το μήκος κύματος της ακτινοβολίας. [7]

Το Quanta δεν έχει μάζα ηρεμίας και είναι ηλεκτρικό ουδέτερο.

Επομένως, η αλληλεπίδραση των ακτίνων X με την ύλη συμβαίνει μέσω των ακόλουθων φαινομένων:

1. Σκέδαση Rayleigh
2. Φωτοηλεκτρικό φαινόμενο
3. Φαινόμενο Compton
4. Δίδυμη γέννηση

Η αλληλεπίδραση των φωτονίων με την ύλη εάν σχηματίσουν δέσμη, την προκαλεί αποσύνθεση.

Η εξασθένηση των φωτονίων είναι η μείωση του αριθμού των φωτονίων στη δέσμη καθώς προσπαθούν να διεισδύσουν στην ύλη. Συμβαίνει μέσω δύο διεργασιών, της αλληλεπίδρασης, της απορρόφησης και της διασποράς. [7]

Η πιο θεμελιώδης ποσότητα που μπορεί να χαρακτηρίσει μια δέσμη φωτονίων είναι η ροή. Η ροή ορίζεται ως το πηλίκο του αθροίσματος των φωτονίων dN που διέρχονται από ένα σωματίδιο da και δίνεται από:

$$\Phi = \frac{dN}{da}$$

Ο γραμμικός συντελεστής εξασθένησης ορίζεται ως ο αριθμός των φωτονίων που χάνονται από μια μονοενεργειακή δέσμη X ή γ ανά μονάδα πάχους υλικού που προσπαθεί να διαπεράσει η δέσμη. Έτσι, αν dN είναι ο αριθμός των φωτονίων που συγκρατούνται από ένα υλικό πάχους Δx και N_0 είναι ο αριθμός των φωτονίων που πέφτουν σε αυτό το υλικό, η σχέση ισχύει:

$$dN = \mu N_0 \Delta x$$

όπου μ είναι ο γραμμικός συντελεστής εξασθένησης, μετρημένος σε cm^{-1}

Ωστόσο, καθώς αυξάνεται το πάχος του υλικού, η σχέση δεν είναι πλέον γραμμική, επειδή η διαδικασία διάσπασης είναι συνεχής και ο αριθμός των φωτονίων που προσπίπτουν μειώνεται για κάθε επόμενο χιλιοστό υλικού. Δίνει μια συνάρτηση του αριθμού των φωτονίων που δεν θα αλληλεπιδράσουν με το υλικό από το οποίο περνούν με έναν εκθετικό παράγοντα εάν N_0 αριθμός φωτονίων προσγειωθεί σε αυτό, δηλαδή:

$$N = N_0 e^{-\mu x}$$

Επομένως, ελλείψει αλληλεπίδρασης με το υλικό, η ένταση της ακτινοβολίας που εκπέμπεται από ένα υλικό δίνεται από την ακόλουθη εξίσωση και αποτελεί τον νόμο της εκθετικής διάσπασης της ακτινοβολίας:

$$I(x) = I_0 e^{-\mu x}$$

Το πάχος του υλικού που απαιτείται για να μειωθεί η δέσμη στο μισό της αρχικής της τιμής ονομάζεται στρώμα μισής τιμής (HVL) εάν θέσουμε $I(x)$ σε $I_0 / 2$ στην παραπάνω σχέση, δηλαδή $HVL = \ln 2 / \mu$. [8]

Συνοπτικά, ο συντελεστής γραμμικής διάσπασης είναι ένα μέτρο της πιθανότητας ενός φωτονίου μιας δεδομένης ενέργειας να αλληλοεπιδράσει με ένα συγκεκριμένο υλικό ανά μονάδα της διαδρομής του. Εξαρτάται από την ενέργεια της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας αλλά και από την πυκνότητα και τον ατομικό αριθμό του υλικού. Υπάρχουν πάρα πολλές τιμές για τον γραμμικό συντελεστή για το ίδιο υλικό ανάλογα με την πυκνότητά του. Ορίζεται Συντελεστής διάσπασης μάζας μ/ρ με μονάδες επιφάνειας ανά μονάδα μάζας ($cm^2 g$). Ο νόμος της εκθετικής αποσύνθεσης θα έχει τώρα τη μορφή:

$$I = I_0 e^{-\left(\frac{\mu}{\rho}\right)x\rho}$$

Λόγω της τυχαίας φύσης αυτού του φαινομένου, το βάθος στο οποίο το φωτόνιο αλληλοεπιδρά με το υλικό μπορεί να είναι άγνωστο. Για το λόγο αυτό, ορίζουμε τη μέση ελεύθερη διαδρομή λ . Η μέση ελεύθερη διαδρομή είναι η μέση απόσταση που διανύει ένα φωτόνιο πριν αλληλοεπιδράσει με το υλικό και είναι ίση με το αντίστροφο του γραμμικού συντελεστή απορρόφησης: $\lambda = \frac{1}{\mu}$

2.3 Σκέδαση Rayleigh (κλασική σκέδαση)

Κατά τη διάρκεια της σκέδασης *Rayleigh*, τα προσπίπτοντα φωτόνια αλληλοεπιδρούν και διεγείρουν ολόκληρο το άτομο. Αυτό μπορεί να συμβεί για μικρές ενέργειες φωτονίων μικρότερες από 20 keV . Πιο συγκεκριμένα, τα φωτόνια μπορούν να αλληλοεπιδράσουν με ανθρώπους με σταθερή σκέδαση, προκαλώντας μικρές αλλαγές στην κατεύθυνση της διάδοσής τους χωρίς να αλλάζουν την ενέργειά τους. Δηλαδή, η ενέργεια ηλεκτρικού πεδίου του προσπίπτοντος φωτονίου προκαλεί συντονισμένες (σε φάση) ταλαντώσεις όλων των ηλεκτρονίων του ατόμου σκέδασης. Το ηλεκτρονιακό νέφος αυτού του ατόμου εκπέμπει αμέσως ξανά την ενέργεια που απορρόφησε προσωρινά με τη μορφή φωτονίων της ίδιας ενέργειας με το προσπίπτον αλλά σε ελαφρώς διαφορετική κατεύθυνση. Δεν εκπέμπονται ηλεκτρόνια και δεν συμβαίνει ιονισμός κατά τη σκέδαση *Rayleigh*. [9] Αυτή η διασπορά είναι διαδεδομένη σε ακτινολογικά διαγνωστικά πολύ χαμηλής ενέργειας όπως η μαστογραφία ($15\text{-}30\text{ keV}$).



Σχ 2 Σχηματική αναπαράσταση της σκέδασης *Rayleigh* (σύμφωνη σκέδαση) όπου το φωτόνιο σκεδάζεται από το άτομο του υλικού αλλάζοντας τη διεύθυνση του έως και 20° ενώ η τελική του ενέργεια E_c διατηρείται ίση με την αρχική E_a . (EEAE, 2012) [2]

2.4 Φωτοηλεκτρικό φαινόμενο

Το φωτοηλεκτρικό φαινόμενο ανακαλύφθηκε από τον *Heinrich Hertz* το 1887 στο διάσημο πείραμά του για τα ηλεκτρομαγνητικά κύματα και χρησιμοποιούμε αυτόν τον όρο για να περιγράψουμε την εκπομπή ηλεκτρονίων ενός μετάλλου η οποία προκαλείται από τη συχνότητα της ορατής ή υπεριώδους ακτινοβολίας στην επιφάνειά του. [7, 10] Σήμερα ο όρος έχει ευρύτερη σημασία και σημαίνει την απομάκρυνση ηλεκτρονίων από οποιοδήποτε φυσικό σύστημα (άτομα, μόρια ή στερεά) στο οποίο παγιδεύονται ηλεκτρόνια.

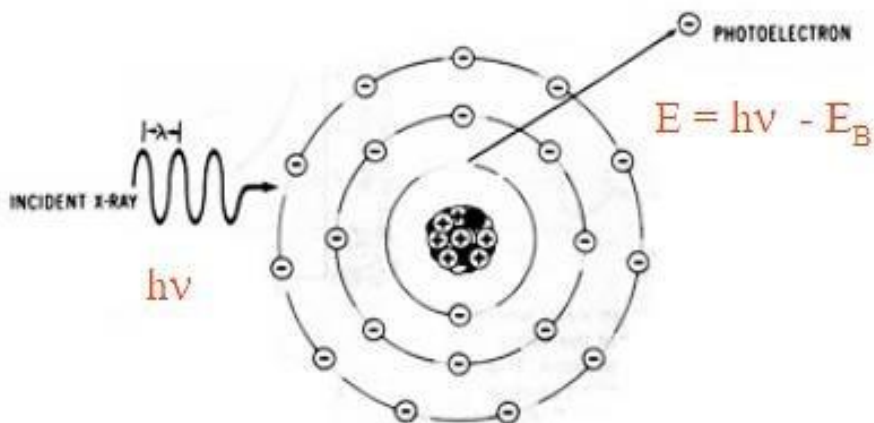
Το φωτοηλεκτρικό φαινόμενο εμφανίζεται σε χαμηλές ενέργειες φωτονίων (λιγότερες από 50 keV) και είναι μια αλληλεπίδραση μεταξύ φωτονίων και ατόμων. Γίνεται πλήρης

απορρόφηση φωτονίων από άτομα και παράλληλη εκπομπή ηλεκτρονίων τα οποία ονομάζονται φωτοηλεκτρόνια. Για να συμβεί αυτό το φαινόμενο, το προσπίπτον φωτόνιο πρέπει να έχει αρκετή ενέργεια για να υπερνικήσει την ενέργεια δέσμευσης E_b και για να εκπέμψει ηλεκτρόνια. Τα φωτόνια ακτίνων γάμμα σχεδόν πάντα ικανοποιούν αυτήν την προϋπόθεση, καθώς οι ενέργειές τους είναι συνήθως μεγαλύτερες από 100 keV ενώ οι ενέργειες δέσμευσης των ηλεκτρονίων σε διάφορα άτομα κυμαίνονται από λίγα eV έως 100 keV.

Σύμφωνα με το νόμο της διατήρησης της ενέργειας, η κινητική ενέργεια ενός ηλεκτρονίου που φεύγει από ένα άτομο είναι ίση με:

$$T_e = E - E_b$$

όπου $E = h\nu$ η ενέργεια του φωτονίου και E_b η ενέργεια για τη σύνδεση του ηλεκτρονίου με τον πυρήνα.



Σχ. 3 Φωτοηλεκτρικό φαινόμενο (<http://www.physics4u.gr/articles/2002/photoelectric.html>)

Ο πομπός είναι συνήθως ένα ηλεκτρόνιο του οποίου η ενέργεια δέσμευσης είναι ελαφρώς μικρότερη από την ενέργεια του προσπίπτοντος φωτονίου. Τα κενά που εκπέμπουν ηλεκτρόνια γεμίζουν με εξωτερικά ηλεκτρόνια με μικρότερες ενέργειες δέσμευσης. Με τη σειρά του, η δεύτερη κενή θέση θα καλυφθεί με ένα άλλο πιο εξωτερικό ηλεκτρόνιο και ούτω καθεξής. Οι μεταπτώσεις ηλεκτρονίων συνοδεύονται από εκπομπή ενέργειας με τη μορφή χαρακτηριστικών ακτίνων X ή την κινητική ενέργεια των ηλεκτρονίων Auger. Τα ηλεκτρόνια του Auger είναι ηλεκτρόνια που απορροφούν τη χαρακτηριστική ακτινοβολία που εκπέμπεται και αφήνουν το άτομο με ειδική ενέργεια ίση με τη χαρακτηριστική ενέργεια ακτινοβολίας, η οποία μειώνεται τόσο όσο η ενέργεια σύνδεσης της στιβάδας από την οποία προέρχονται.

2.5 Φαινόμενο Compton

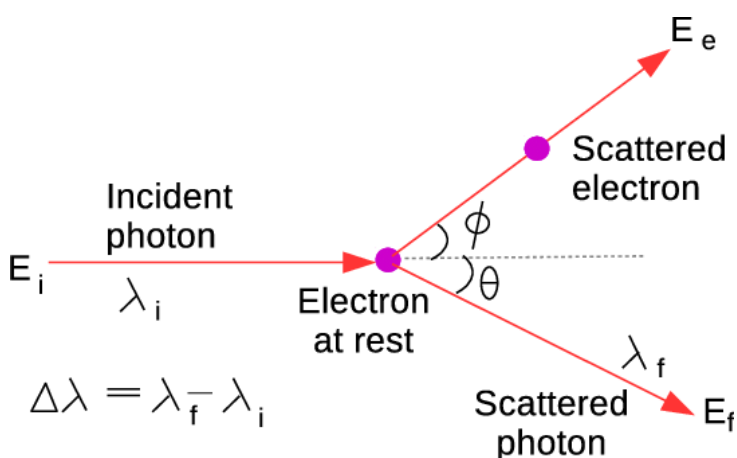
Το φαινόμενο *Compton* αναφέρεται στην ανελαστική σκέδαση μεταξύ ενός φωτονίου και ενός ελεύθερου ηλεκτρονίου ή ασθενώς δέσμευμένου ηλεκτρονίου. Είναι ο κυρίαρχος μηχανισμός αλληλεπίδρασης με την ύλη για φωτόνια ενέργειας από $100 \text{ KeV} - 10 \text{ MeV}$. Πιο αναλυτικά, το βασικό συμπέρασμα του πειράματος *Compton* (φαινόμενο *Compton*) είναι ότι η σκέδαση ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας μικρού μήκους κύματος πάνω σε ελεύθερα ή ασθενώς δέσμευμένα ηλεκτρόνια συνοδεύεται από αύξηση του μήκους κύματός της. Η αύξηση αυτή είναι τόσο μεγαλύτερη όσο μεγαλύτερη είναι η γωνία σκέδασης θ . Καθώς το δευτερογενές φωτόνιο εκπέμπεται σε μία διαφορετική κατεύθυνση από την αρχική, η αρχή διατήρησης της ορμής επιβάλλει στο αρχικά ακίνητο ηλεκτρόνιο να κινηθεί αποκτώντας έτσι μια κινητική ενέργεια. [7]

Αυτό σημαίνει ότι η ενέργεια του δευτερογενούς φωτονίου θα είναι μειωμένη σε σχέση με την αρχική, κατά ποσό ίσο με την κινητική ενέργεια που απέκτησε το ηλεκτρόνιο. Έτσι, αν E και E' και f και f' είναι οι αρχικές και τελικές τιμές ενέργειας και συχνότητας του φωτονίου, θα έχουμε:

$$E < E' \Rightarrow hf' < hf \Rightarrow f' < f$$

Η αλλαγή στο μήκος κύματος εξαρτάται από την γωνία εκπομπής θ του δευτερογενούς φωτονίου και βρίσκεται εύκολα μέσω εξισώσεων διατήρησης ορμής και ενέργειας ελαστικής κρούσης, όπου και προκύπτει : $\Delta\lambda = \frac{h}{mc}(1 - \cos\theta)$

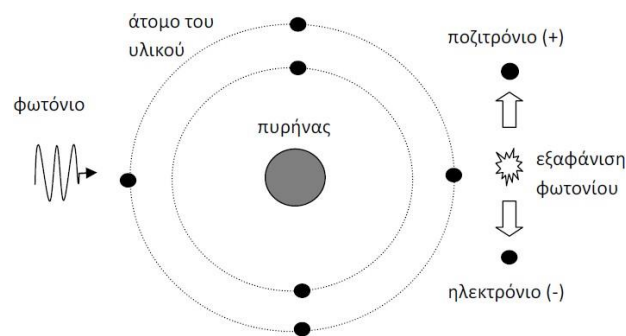
Η ποσότητα h/mc συμβολίζεται με λ_c και είναι γνωστή ως μήκος κύματος Compton του ηλεκτρονίου. [7]



Σχ. 4. Σχηματική αναπαράσταση του φαινομένου Compton (Singh, 2018) ^[47]

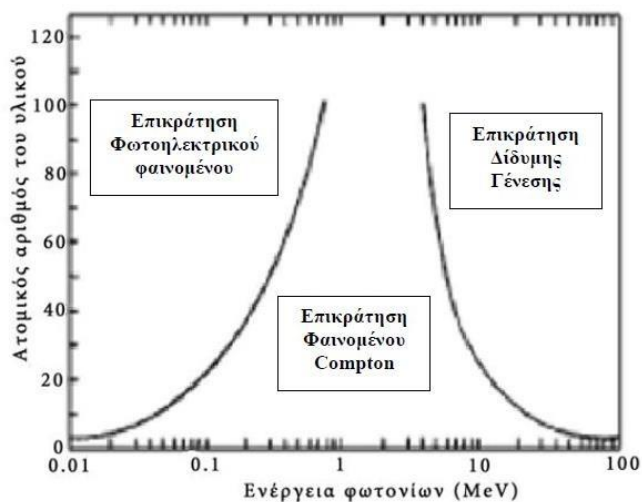
2.6 Δίδυμη γένεση

Ένας μηχανισμός δίδυμης γένεσης παρατηρείται όταν ένα φωτόνιο έχει ενέργεια τουλάχιστον $1,02 \text{ MeV}$ (1022 keV) η οποία είναι ίση με τη μάζα ηρεμίας του ζεύγους ηλεκτρονίων-ποζιτρονίων ($0,511 \text{ MeV}$) και εισέρχεται σε ένα τέτοιο πεδίο Coulomb, σαν αυτό που υπάρχει σε έναν πυρήνα ατόμου. Οι αλληλεπιδράσεις που περιγράφηκαν μέχρι τώρα έχουν συμβεί μεταξύ φωτονίων και ηλεκτρονίων ατόμων υλικού. Σε αυτή την περίπτωση, τα φωτόνια μετατρέπονται σε ένα ζεύγος e^- και e^+ , το καθένα κινείται προς την άλλη κατεύθυνση για να διατηρήσει την ορμή του συστήματος. Όταν ένα ποζιτρόνιο συναντά ένα άλλο ηλεκτρόνιο και χάνει όλη την ενέργεια κατά τη σύγκρουση εξαφανίζεται και εκπέμπει ακτινοβολία γ .



Σχ. 5 Δίδυμη γένεση. Το φωτόνιο αλληλεπιδρά με τον πυρήνα του ατόμου και εξαφανίζεται. Στη θέση του εμφανίζονται ένα ηλεκτρόνιο, ένα ποζιτρόνιο τα οποία κινούνται σε αντίθετες κατευθύνσεις. (EEAE, 2012)^[2]

Συνοψίζοντας, κάθε μηχανισμός έχει τη δική του πιθανότητα αλληλεπίδρασης η οποία εξαρτάται από την ενέργεια της ακτινοβολίας και την πυκνότητα και τον ατομικό αριθμό του



Σχ. 6 Οι τύποι αλληλεπιδράσεων συναρτήσει του ατομικού αριθμού Z του απορροφητή και της ενέργειας την ακτινοβολίας φωτονίων (Health Physics, 1988)^[37]

υλικού στόχου. Για χαμηλές ενέργειες φωτονίων, κάτω από 300 keV , η πιο πιθανή αλληλεπίδραση είναι το φωτοηλεκτρικό φαινόμενο, ανεξάρτητα από το υλικό. Σε ενδιάμεσες ενέργειες μεταξύ περίπου 300 keV και 1000 Com , η σκέδαση *Compton* είναι ο πιο πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης. Το ενεργειακό όριο για τη γέννηση δίδυμων είναι 1.022 MeV . Έτσι, για ενέργειες μεγαλύτερες από λίγες MeV γίνεται ο κυρίαρχος μηχανισμός αλληλεπίδρασης και είναι μοναδικός για ενέργειες μεγαλύτερες από 100 MeV . Το παρακάτω σχήμα δείχνει την εξάρτηση του ατομικού αριθμού Z από την προσπίπτουσα ενέργεια φωτονίου και τη σχέση τους με τον μηχανισμό αλληλεπίδρασης φωτονίου-ύλης.

2.7 Αλληλεπίδραση φορτισμένων σωματιδίων και ύλης

Όταν φορτισμένα σωματίδια περνούν μέσα από την ύλη αλληλοεπιδρούν ηλεκτρομαγνητικά με τους αρνητικούς και θετικούς πυρήνες, ανταλλάσσοντας φωτόνια. Το αποτέλεσμα αυτών των αλληλεπιδράσεων των φορτισμένων σωματιδίων είναι:

- απώλεια ενέργειας
- αλλαγή διαδρομής κατεύθυνσης
- διακοπή πορείας και απορρόφηση

Οι διάφοροι μηχανισμοί με τους οποίους τα φορτισμένα σωματίδια αλληλεπιδρούν με τα ατομικά σωματίδια, τα άτομα στο σύνολό τους και τα πεδία που δημιουργούνται γύρω από φορτισμένα σωματίδια ύλης φαίνονται στον ακόλουθο πίνακα:

	Αλληλεπιδράσεις φορτισμένων σωματιδίων		
Περιφερειακά ηλεκτρόνια	Ιονισμό	Διέγερση	
Πυρήνα	Πυρηνικές αντιδράσεις	Πυρηνική σκέδαση	Σκέδαση Rutherford
Ολικό άτομο	Πυρηνικές συγκρούσεις		
Αλληλεπιδράσεις με πεδία	Ακτινοβολία πέδησης	Ακτινοβολία Cherenkov	

Πιν. 1 Πίνακας αλληλεπιδράσεων φορτισμένων σωματιδίων

Για μερικές από τις παραπάνω αλληλεπιδράσεις εν συντομία έχουμε:

Ιονισμός: η φυσική διεργασία ή φαινόμενο με την οποία ένα άτομο ή μόριο αποκτά θετικό ή αρνητικό ηλεκτρικό φορτίο χάνοντας ή κερδίζοντας ένα ή περισσότερα ηλεκτρόνια συχνά σε συνδυασμό με άλλες χημικές μεταβολές

Διέγερση: η μεταφορά μέρους της ενέργειας του προσπίπτοντος σωματιδίου σε ηλεκτρόνιο στιβάδας ατόμου της ύλης με τρόπο ώστε το ηλεκτρόνιο αυτό να μεταπηδήσει σε εξωτερικότερη στιβάδα

Πυρηνικές αντιδράσεις: χαρακτηρίζουν την αναδιάταξη των συστατικών των πυρήνων μετά από την επίδραση σωματιδιακής ή ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας. Διακρίνονται σε αντιδράσεις χαμηλών, μέσων και υψηλών ενεργειών

Σκέδαση Rutherford: ελαστική σκέδαση φορτισμένων σωματιδίων από αλληλεπίδραση Coulomb

Ακτινοβολία πέδησης: Ως ακτινοβολία πέδησης (ή πέδησης) ονομάζεται η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία που παράγεται από την επιβράδυνση προκαλείται στα ηλεκτρικά φορτισμένα σωματίδια από την άπωση του ηλεκτρικού πεδίου των ατόμων. Το κινούμενο σωματίδιο χάνει κινητική ενέργεια η οποία μετατρέπεται σε φωτόνιο ικανοποιώντας έτσι τον νόμο διατήρησης της ενέργειας

Ακτινοβολία Cherenkov: είναι ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία που εκπέμπεται όταν ένα ηλεκτρικά φορτισμένο σωματίδιο περνά μέσα από ένα διηλεκτρικό μέσο με ταχύτητα μεγαλύτερη από την ταχύτητα φάσης του φωτός στο συγκεκριμένο μέσο. [11, 37]

2.8 Απώλεια ενέργειας λόγω συγκρούσεως σωματιδίων με ηλεκτρόνια

Η απώλεια της ενέργειας ενός φορτισμένου σωματιδίου (εκτός e και μ) μέσω ιονισμών και διεγέρσεων ανά μονάδα διαδρομής του σωματιδίου δίνεται από τον τύπο *Bethe-Bloch* σύμφωνα με τον οποίον: [12]

$$-\frac{dE}{dx} = N_A \frac{Z^2 4\pi\alpha^2 (hc)^2 Z_i^2}{A m_e c^2 \beta^2} \left[\ln \left(\frac{2m_e c^2 \gamma^2 \beta^2}{I(1-\beta^2)} \right) - \beta^2 - \delta \right]$$

όπου έχουμε για τον κάθε όρο:

$E = \eta$ κινητική ενέργεια του σωματιδίου

$\beta = v/c$ η ταχύτητα του σωματιδίου

m_e η μάζα ηρεμίας του ηλεκτρονίου

I η μέση ενέργεια ιονισμού

Z ο ατομικός αριθμός του υλικού

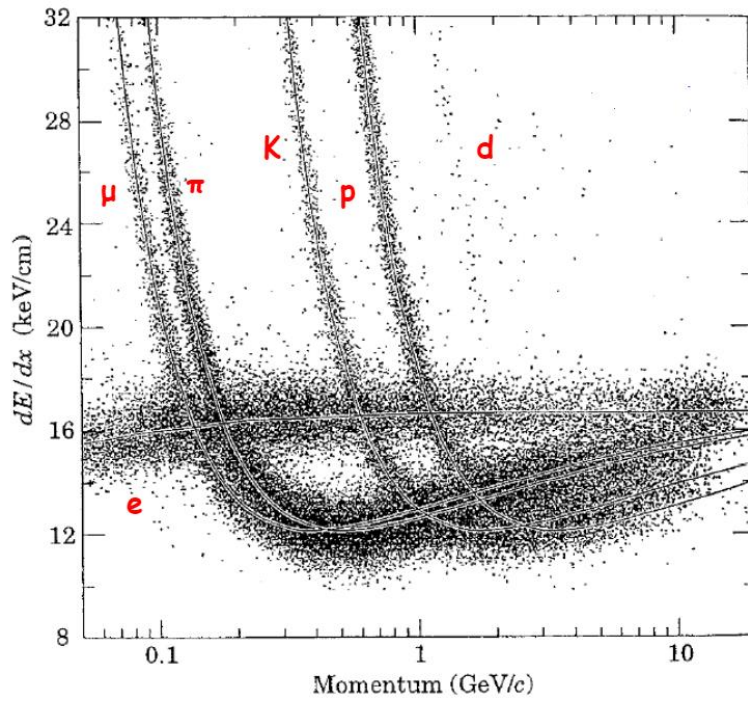
$\gamma = (1 - \beta^2)^{-1/2}$ ο παράγοντας Lorentz του σωματιδίου

A η ατομική μάζα του υλικού (σε $g/mole$)

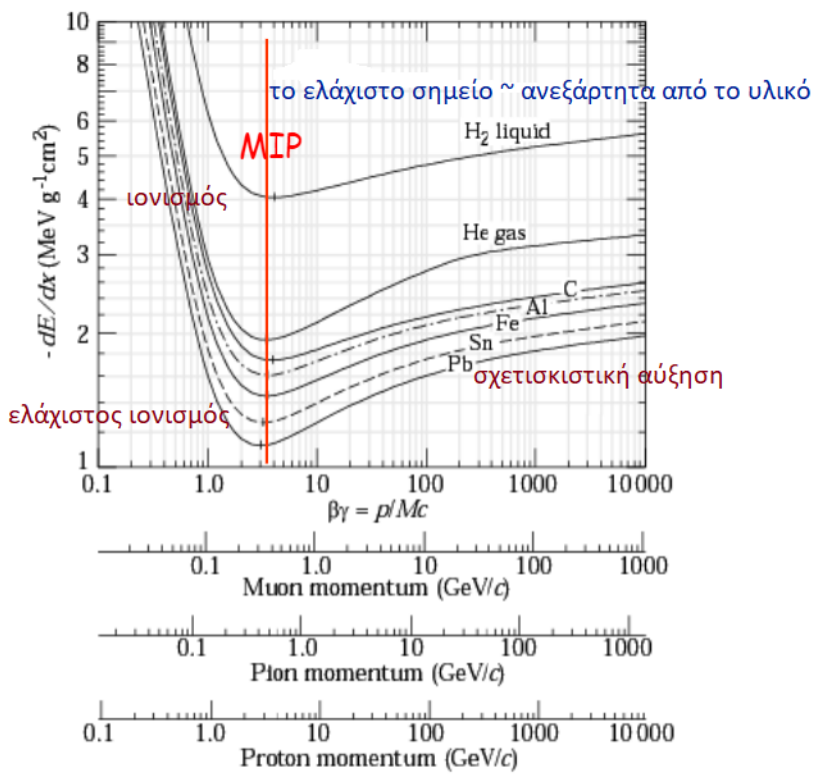
δ ο διορθωτικός όρος σχετικά με την πυκνότητα

$\alpha = 1/137$ η σταθερά της λεπτής υφής

Z_i το φορτίο του σωματιδίου



Σχ. 7 Μέτρηση απώλειας ενέργειας με ανιχνευτή αερίου (Τσιπολίτης, <https://docplayer.gr/35518255-G-tsipolitis.html>)^[13]



Σχ. 8 Απώλεια Ενέργειας σε διαφορετικά υλικά (Τσιπολίτης, <https://docplayer.gr/35518255-G-tsipolitis.html>)^[13]

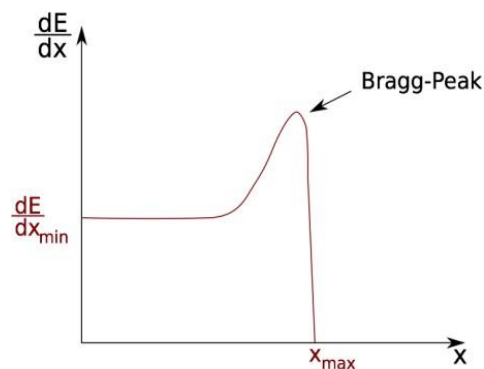
2.9 Εμβέλεια και ενέργεια σωματιδίων εντός της ύλης

Ως εμβέλεια (R) ορίζουμε την απόσταση που διανύει ένα σωματίδιο μέσα στην ύλη εφόσον έχει συνεχή απώλεια ενέργειας. Υπολογίζεται ως

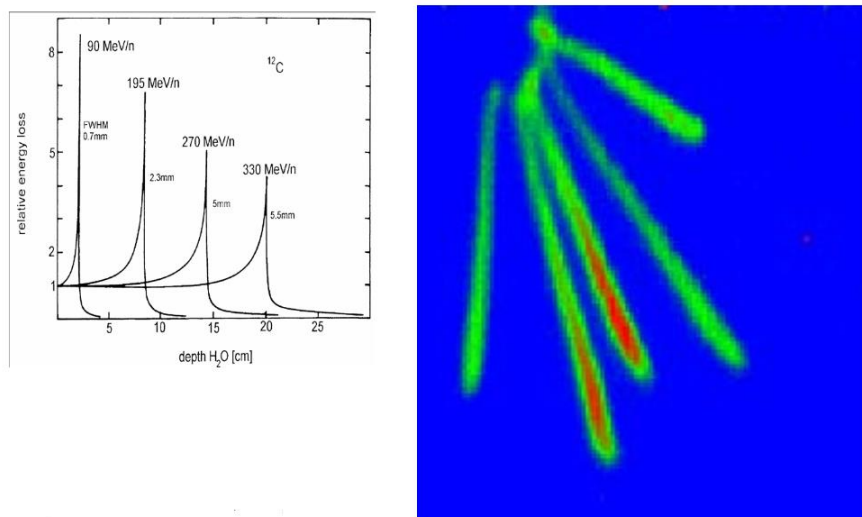
$$R = \int_E^0 \frac{dE}{dE/dx}$$

Η εμβέλεια εξαρτάται από την κινητική ενέργεια, το φορτίο και τη μάζα των σωματιδίων, καθώς και από το είδος του υλικού. Συχνά αναφερόμαστε στην εμβέλεια με μονάδες μάζας ανά επιφάνεια. [13]

Ο *William Henry Bragg* το 1903 ανακάλυψε πως κοντά στο τέλος της διαδρομής ενός σωματιδίου μέσα στην ύλη, το dE/dx για το σωματίδιο αυτό είναι μέγιστο. Το σωματίδιο εναποθέτει δηλαδή το μεγαλύτερο ποσοστό της ενέργειάς του λίγο πριν χάσει όλη του την ενέργεια. Η κορυφή αυτή ονομάστηκε *Bragg peak* και βρίσκει μεγάλη εφαρμογή στην θεραπεία του καρκίνου.



Σχ. 9 Σχηματική αναπαράσταση της καμπύλης Bragg [13]



Σχ. 10. Καμπύλες – Bragg. Τροχιές από σωματίδια α σε ανιχνευτή *micro-strip* αερίου CF_4 όπου καταγράφονται με τη βοήθεια φθορισμού (*scintillation*) (Τσιπολίτης Γ, <https://docplayer.gr/35518255-G-tsipolitis.html>) [13]

2.10 Γραμμική μεταφορά ενέργειας (Linear Energy Transfer-LET)

Το φυσικό μέγεθος που χαρακτηρίζει τον τρόπο με τον οποίο η ενέργεια εναποτίθεται στην ύλη είναι ένα φυσικό μέγεθος που μετρά τον κίνδυνο της ακτινοβολίας και είναι ο γραμμικός συντελεστής μεταφοράς ενέργειας LET (Γραμμική Μεταφορά Ενέργειας). Μια δεδομένη ενέργεια LET αντιπροσωπεύει την απορρόφηση ενέργειας ή την ισοδύναμη πυκνότητα ιονισμού στο υλικό κατά μήκος των τροχιών των σωματιδίων που ακτινοβολούν. Είναι ανάλογο με το τετράγωνο του φορτίου του σωματιδίου και αντιστρόφως ανάλογο με την κινητική ενέργεια του σωματιδίου. Η μονάδα μέτρησης για το LET είναι η αναλογία $keV/\mu m$.

$$LET = \frac{dE}{dx}$$

Τα φορτισμένα σωματίδια έχουν υψηλότερα LET από τις ακτίνες X και τις ακτίνες γάμμα επειδή έχουν μεγαλύτερη εναπόθεση ενέργειας κατά μήκος των τροχιών τους στην ύλη. Με βάση αυτό, η ακτινοβολία χωρίζεται σε ακτινοβολία υψηλής LET και χαμηλή LET.

Τα φορτισμένα σωματίδια ανήκουν στην πρώτη κατηγορία και οι ακτίνες X και οι ακτίνες γάμμα ανήκουν στη δεύτερη κατηγορία. Η υψηλή ακτινοβολία LET είναι πιο επιβλαβής από την ακτινοβολία χαμηλής LET. Εάν οι ακτινοβολίες α , β , γ (ή X) μεταφέρουν την ίδια ενέργεια και επηρεάζουν τον ίδιο ανθρώπινο ιστό, αντίστοιχα η ακτινοβολία α με μεγαλύτερο LET θα προκαλέσει μεγάλη ζημιά τοπικά. Η βήτα-ακτινοβολία αντίστοιχα, θα καταθέσει την ίδια ποσότητα ενέργειας, ωστόσο η μεγαλύτερη διαδρομή (μικρότερη LET) στον ιστό προκαλεί σημαντικά μικρότερη τοπική βλάβη από την ακτινοβολία άλφα. Τέλος, οι ακτίνες γάμμα και οι ακτίνες X, λόγω της υψηλής διείσδυσής τους (χαμηλό LET), αποθέτουν μέρος της ενέργειάς τους σε μεγάλες διαδρομές στον ιστό, προκαλώντας πολύ μικρότερη τοπική βλάβη από την ακτινοβολία βήτα. [6, 11, 45]

Ακτινοβολία	LET ($keV/\mu m$)
100- 250 kVp X rays	1-2
γ -rays	~1
protons	1 – 50
neutrons	1 – 50
α -particles	100 – 200
Heavy ions	500 – 1000 +

Πιν. 2 Τυπικές τιμές της γραμμικής εναπόθεσης ενέργειας (LET) για διάφορα είδη ακτινοβολίας (Γεωργακίλιας, 2018) ^[15]

Κεφάλαιο 3ο

3. Βασική Κυτταρική Θεωρία

3.1 Εισαγωγή

Η κυτταρική θεωρία είναι μια θεωρία που εστιάζει στην περιγραφή της δομής και των ιδιοτήτων της ζωντανής ύλης. Διατυπώθηκε από τους Γερμανούς *M. Schleiden* και *Th. Schwann* το 1838-1839 και σύμφωνα με αυτούς, «η βασική δομική και λειτουργική μονάδα όλων των ζωντανών οργανισμών είναι το κύτταρο». Είναι ένα μοριακό σύστημα που είναι οργανωμένο με τη δυνατότητα να αλληλεπιδράσει. [16] Τα κύτταρα ενός οργανισμού έχουν παρόμοια χημική σύνθεση αλλά αποθηκεύουν και μεταφράζουν πληροφορίες. Η εντυπωσιακή διαφορά μεταξύ των διαφόρων τύπων κυττάρων είναι στο πώς μετασχηματίζονται αυτές οι πληροφορίες από το γενετικό υλικό. Κάθε κύτταρο προκύπτει μέσω διαίρεσης και η τελική λειτουργία ενός οργανισμού εξαρτάται από τη συνολική λειτουργία κάθε κυττάρου και τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους. Στο τέλος, όλη η ζωτική ενέργεια ενός οργανισμού προέρχεται από τις μεταβολικές και βιοχημικές διεργασίες που λαμβάνουν χώρα μέσα στα κύτταρα.

3.2 Κυτταρική δομή

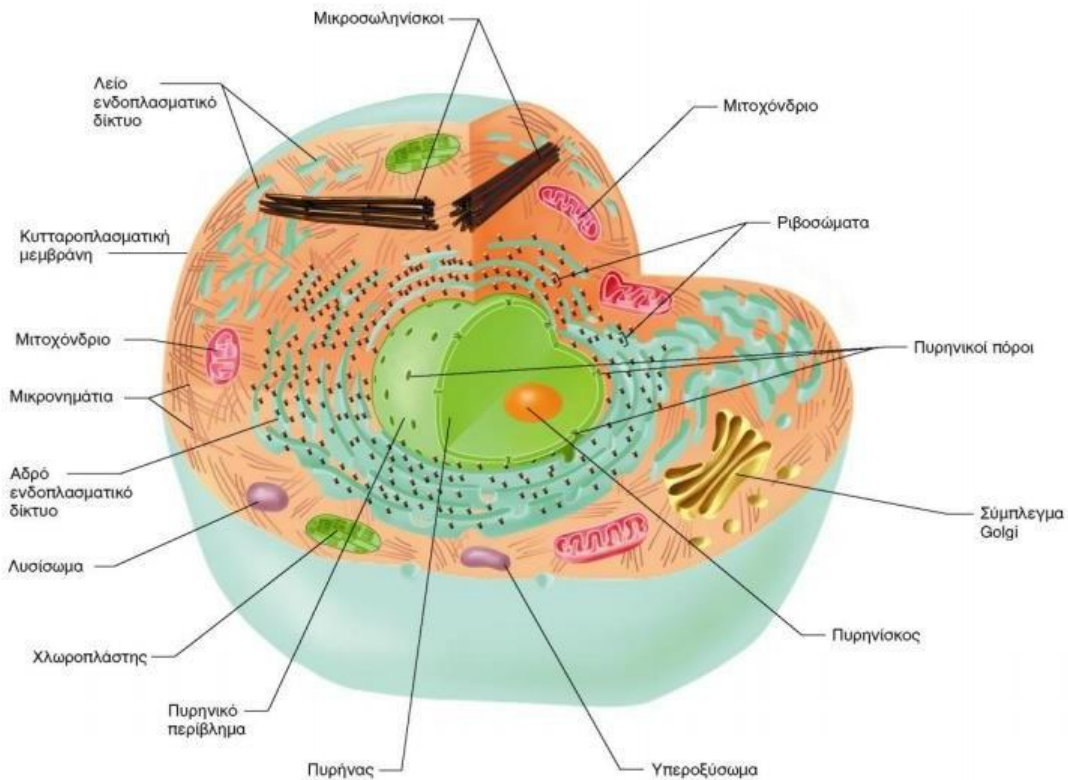
Τα κύτταρα μπορούν να χωριστούν σε προκαρυώτες και ευκαρυώτες με βάση την πολυπλοκότητα της δομής τους και την παρουσία ή απουσία μεμβρανών που περιβάλλουν το γενετικό τους υλικό. Τα ευκαρυωτικά κύτταρα, δηλαδή ορισμένα μονοκύτταρα και πολυκύτταροι οργανισμοί, είναι πιο πολύπλοκα στη δομή. Οι μεμβράνες που περιβάλλουν το γενετικό υλικό μαζί σχηματίζουν τον πυρήνα. Αντίθετα, στα πιο απλά προκαρυωτικά κύτταρα, το γενετικό υλικό δεν περιβάλλεται από μεμβράνη άρα δεν υπάρχει πυρήνας.

Όλα τα κύτταρα έχουν παρόμοια χημική σύσταση, περίπου: νερό (75 - 85%), πρωτεΐνη (10 - 20%), λιπίδια (2 - 3%), υδατάνθρακες (1%) και μέταλλα - οξέα, βάσεις, άλατα - (1 %). Αν και τα ανόργανα υλικά βρέθηκαν σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις, συνέβαλαν σε μεγάλο βαθμό στην ομαλή λειτουργία των κυττάρων.

Ένα τυπικό κύτταρο περιέχει στο κυτταρόπλασμα του: έναν πυρήνα, ο οποίος περιβάλλεται από μια πυρηνική μεμβράνη και φέρει γενετικό υλικό μέσα. Ενδομεμβρανικά συστήματα, συμπεριλαμβανομένων των οργανιδίων:

Ενδοπλασματικό δίκτυο, σύμπλεγμα *Golgi*, λυσοσώματα, υπεροξισώματα και κενά (πέψη ζωικών κυττάρων και αποχυμωτών στα φυτά). Τα μιτοχόνδρια είναι ιδιαίτερα σημαντικά όργανα για τα κύτταρα επειδή εμπλέκονται στην αναπνοή και την παροχή ενέργειας. Στα φυτικά κύτταρα, οι χλωροπλάστες εκτελούν επίσης φωτοσύνθεση για να παρέχουν ενέργεια. Τα φυτικά κύτταρα διαφέρουν από τα ζωικά κύτταρα στο ότι τα πρώτα

περιέχουν χλωροπλάστες και παχύφυτα, που περιβάλλονται από κυτταρικά τοιχώματα χωρίς κεντροσώματα.



Σχ. 11 Η δομή και τα οργάνια ενός ευκαρυωτικού ζωικού κυττάρου

3.3 Το γενετικό υλικό

Ο γενετικός κώδικας ενός οργανισμού αντανακλάται στο χημικό μόριο δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ, γνωστό και ως DNA, από τα αρχικά του αντίστοιχου αγγλικού όρου. Τόσο το DNA όσο και το RNA (ριβονουκλεϊκό οξύ) είναι μεγάλα μόρια που αποτελούνται από νουκλεοτίδια. Κάθε νουκλεοτίδιο DNA αποτελείται από ένα σάκχαρο πεντόζης, σάκχαρο δεοξυριβόζης, συνδεδεμένο με μια φωσφορική ομάδα και μια αζωτούχα βάση. Το DNA περιέχει τέσσερις τύπους αζωτούχων βάσεων: αδείνη (A) και γουανίνη (G) (δικλωνικές πουρίνες), θυμίνη (T) και κυτοσίνη (C) (μονόκλωνες πυριμιδίνες). Πότε δημιουργείται η πολυνουκλεοτιδική αλυσίδα;

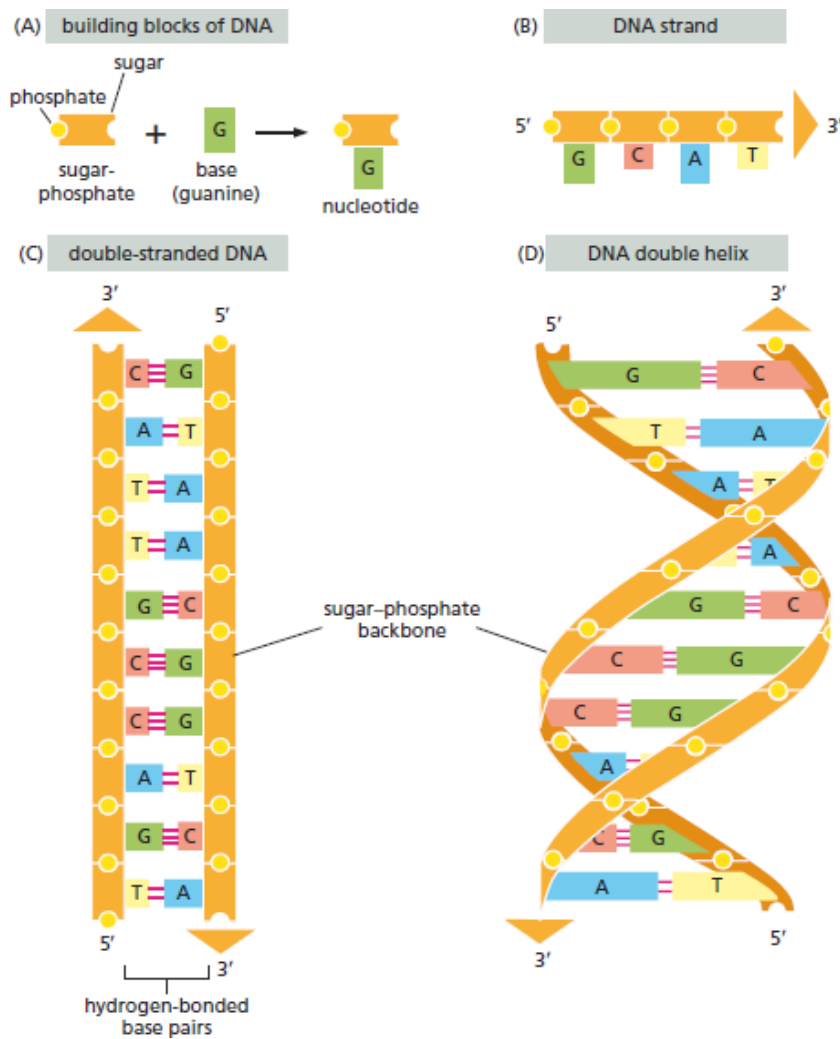
Σχηματίστηκαν πολλαπλά νουκλεοτίδια μεταξύ της ομάδας υδροξυλίου στον άνθρακα 3' του σακχάρου πεντόζης του πρώτου νουκλεοτιδίου και της φωσφορικής ομάδας (3'-) που συνδέεται με τον άνθρακα 5' του σακχάρου πεντόζης του επόμενου νουκλεοτιδίου ομοιοπολικά συνδεδεμένο.

Η διπλή έλικα του DNA, που ανακαλύφθηκε το 1953, είναι η μεγαλύτερη βιολογική ανακάλυψη του 20ου αιώνα. Οι *J. Watson* και *F. Franklin* προτείνουν την τρισδιάστατη δομή

του DNA με βάση ένα μοντέλο που αναπτύχθηκε από τους *M. Wilkins* και *R. Franklin* ως αποτέλεσμα ανάλυσης ακτίνων X των ινών DNA. Οι τρεις πρώτοι ερευνητές τιμήθηκαν με το Νόμπελ Ιατρικής και Φυσιολογίας το 1962 και ο *R. Franklin* πέθανε το 1958 σε ηλικία 37 ετών.

Σύμφωνα με το μοντέλο της διπλής έλικας, το DNA αποτελείται από δύο πολυνουκλεοτιδικούς κλώνους που σχηματίζουν μια δεξιόστροφη διπλή έλικα στο διάστημα. Η απόσταση της έλικας είναι 34 Å και περιέχει 10 νουκλεοτίδια. Η διπλή έλικα έχει μια σταθερή ραχοκοκαλιά που αποτελείται από επαναλαμβανόμενες φωσφορικές ομάδες-μόρια δεοξυριβόζης που συνδέονται με φωσφοδιεστερικούς δεσμούς. Η ραχοκοκαλιά είναι υδρόφιλη και βρίσκεται στο εξωτερικό του μορίου ενώ το εσωτερικό της ραχοκοκαλιάς είναι μια υδρόφοβη αζωτούχα βάση. Σύμφωνα με τον κανόνα της συμπληρωματικότητας, οι αζωτούχες βάσεις του ενός κλώνου συνδέονται με τις αζωτούχες βάσεις του άλλου κλώνου με δεσμούς υδρογόνου. Η αδενίνη συνδέεται μόνο με τη θυμίνη και αντίστροφα ενώ η κυτοσίνη συνδέεται μόνο με τη γουανίνη και το αντίστροφο. Οι δεσμοί υδρογόνου που σχηματίζονται μεταξύ των βάσεων είναι υπεύθυνοι για τη σταθεροποίηση της δευτερογενούς δομής του μορίου. Πιο συγκεκριμένα, δημιουργούν ζεύγη ίδιου μεγέθους, ώστε το μακρομοριακό DNA να έχει σταθερή διάμετρο σε όλο το μήκος του, περίπου ίση με 20 Å. Δύο δεσμοί υδρογόνου σχηματίζονται μεταξύ αδενίνης και θυμίνης, ενώ τρεις δεσμοί υδρογόνου μεταξύ γουανίνης και κυτοσίνης. Οι δύο κλώνοι ενός μορίου DNA είναι συμπληρωματικοί, πράγμα που σημαίνει ότι η αλληλουχία του ενός κλώνου καθορίζει την αλληλουχία του άλλου. Αυτή η συμπληρωματικότητα είναι απαραίτητη για την αναπαραγωγή του DNA, καθιστώντας το έτσι το πιο κατάλληλο μόριο για την αποθήκευση και τη μετάδοση γενετικών πληροφοριών. Κάθε κλώνος μπορεί να λειτουργήσει ως καλούπι για το σχηματισμό συμπληρωματικών κλώνων,

Τελικά σχηματίζονται δύο δίκλινα μόρια DNA πανομοιότυπα με το μητρικό μόριο. Οι δύο αλυσίδες είναι αντίστροφες, δηλαδή το 3' άκρο της μιας είναι απέναντι από το 5' άκρο της άλλης. [17]



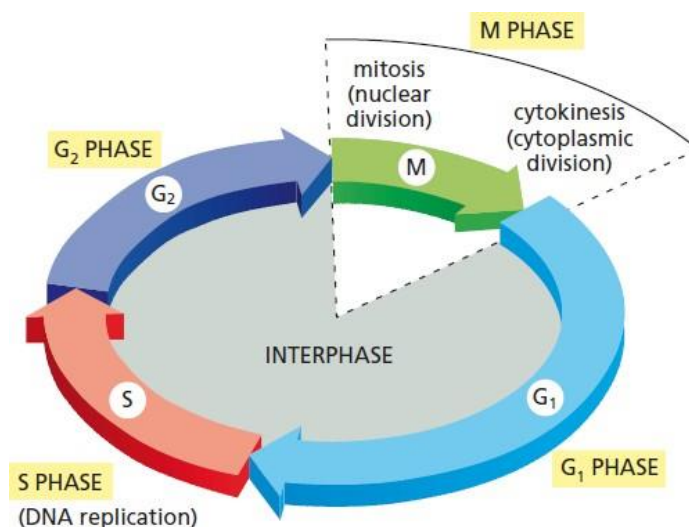
Σχ. 12 Η δομή της διπλής έλικας του DNA (Alberts, 2013) ^[17]

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, τα μόρια DNA βρέθηκαν να είναι σε δίκλωνη μορφή λόγω της μεγαλύτερης ευρωστίας τους στο υδατικό περιβάλλον από τα μονόκλινα μόρια ενώ τα μόρια RNA τα οποία θα έπρεπε να είναι πιο εύκαμπτα, αποτελούνται από κλώνους. Η αποσυμπυκνωμένη μορφή ενός μορίου δίκλωνου DNA έχει διάμετρο 2 nm, ενώ κάθε περιστροφή της έλικας περιέχει περίπου 10 ζεύγη βάσεων (w/w), αφού κάθε 3,4 nm και η απόσταση μεταξύ δύο διαδοχικών βάσεων σχηματίζουν μια πλήρη περιστροφή είναι 0,34 nm (Albers). Το κατάλληλο για τον πυρήνα DNA είναι τυλιγμένο γύρω από 146 ζεύγη βάσεων και παράγεται γύρω από πρωτεϊνικά οκταμερή, ιστόνες και νουκλεοσώματα. Τα νουκλεοσωμικά σύμπλοκα συντήκονται για να σχηματίσουν ινίδια χρωματίνης τα οποία μετά από περαιτέρω αναδίπλωση με τη βοήθεια πρωτεϊνών μη ιστόνης, σχηματίζουν την πιο συμπυκνωμένη μορφή χρωμοσωμάτων. [16, 17]

Το σύνολο των πληροφοριών που αποθηκεύονται στα χρωμοσώματα ενός κυττάρου είναι το γονιδίωμά του. Το ανθρώπινο γονιδίωμα περιέχει $3 \cdot 10^9$ ζεύγη νουκλεοτιδίων οργανωμένα σε 24 χρωμοσώματα (22 αυτοσώματα και 2 φύλες).

3.4 Ο κυτταρικός κύκλος

Αν παρατηρήσουμε το γενετικό υλικό ενός ευκαρυωτικού κυττάρου, θα δούμε ότι εμφανίζεται με διαφορετικές χαρακτηριστικές μορφές, ανάλογα με το στάδιο του κυτταρικού κύκλου. Ένας κυτταρικός κύκλος είναι η σειρά των γεγονότων από ένα στάδιο του κυττάρου μέχρι το αντίστοιχο στάδιο στο θυγατρικό κύτταρο. Περιλαμβάνει την μίτωση (M) και την περίοδο μεταξύ δύο διαδοχικών μιτωτικών διαιρέσεων που ονομάζεται ενδιάμεση φάση (μεσόφαση). Η τελευταία με την σειρά της διαιρείται σε τρεις περιόδους: G₁ (gap1), S (Synthesis) και G₂ (gap2), όπως απεικονίζεται σχηματικά παρακάτω. Κατά την διάρκεια των τριών αυτών περιόδων παρατηρείται έντονη μεταβολική δραστηριότητα, αύξηση του κυττάρου και κυτταρική διαφοροποίηση. [18]



Σχ. 13 Ο κυτταρικός κύκλος ενός ευκαρυωτικού κυττάρου (Alberts, 2013) [17]

Πιο συγκεκριμένα, στη φάση S, τα κύτταρα υφίστανται πολύπλοκες βιοχημικές διεργασίες. Αυτή η περίοδος είναι ιδιαίτερα σημαντική από την άποψη του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, λόγω της σύνθεσης πολλών κυτταροπλασματικών συστατικών, συμπεριλαμβανομένων των ριβοσωμάτων, των ενζύμων και πολλών μεμβρανικών οργανιδίων. Ακόμα άλλα κύτταρα - όπως τα ανθρώπινα νευρικά κύτταρα - περνούν σε μόνιμη κατάσταση G₀. Κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης του κυτταρικού κύκλου (φάση ηρεμίας), τα

διαιρούμενα κύτταρα μπορούν να εισέλθουν μετά μίτωση, όχι G1.¹⁸ Η φάση στην οποία θα εισέλθει ένα κύτταρο εξαρτάται από διάφορους εξωτερικούς παράγοντες που είναι ικανοί να μεταφέρουν την ήρεμη φάση G0 σε G1 προετοιμάζοντας το κύτταρο που πρόκειται να διαιρεθεί. Αυτοί οι εξωτερικοί παράγοντες μπορεί να είναι η επάρκεια εξωγενών μιτογόνων, η ανάπτυξη ή άλλοι παράγοντες. [19] Τα μη διαιρούμενα κύτταρα μπορούν να εξέλθουν από τον κυτταρικό κύκλο και να εισέλθουν στη φάση G0 (κατάσταση ηρεμίας), η οποία χαρακτηρίζεται από μια φάση γενικής αδράνειας. Από τη φάση G0 μπορούν να εισέλθουν ξανά στον κυτταρικό κύκλο παρουσία κατάλληλων αυξητικών παραγόντων (μιτογόνα).

Συμπερασματικά, τα κύτταρα που εισέρχονται σε λήθαργο G0 είναι μεταβολικά ενεργά, δεν πολλαπλασιάζονται καθόλου. Η μετάβαση από τη φάση G1 στη φάση S ρυθμίζεται από το σημείο ελέγχου G1, ένα σημείο ελέγχου πριν από το τέλος του G1. Η σύνθεση του DNA συμβαίνει κατά τη φάση S του κυτταρικού κύκλου. Το γενετικό υλικό αντιγράφεται εκεί για να διπλασιαστεί κάθε χρωμόσωμα. Αυτό το στάδιο ακολουθείται από ένα άλλο αναπτυξιακό και συνθετικό στάδιο, το G2 που προηγείται της μίτωσης. Αυτή η μετάβαση διαμεσολαβείται από ένα δεύτερο σημείο ελέγχου (γνωστό και ως σημείο ελέγχου G2) στο τέλος της περιόδου G2. Τα διαιρούμενα κύτταρα συνεχίζουν να επαναλαμβάνουν τον κυτταρικό κύκλο (G1, S, G2, M). Η μίτωση M (συμπεριλαμβανομένης της πρόφασης, της πρόφασης, της μετάφασης, της ανάφασης και της τελόφασης) είναι η συντομότερη φάση που συνήθως αντιπροσωπεύει το 5-10% του συνολικού μήκους του κυτταρικού κύκλου και ποικίλλει ευρέως μεταξύ διαφορετικών τύπων κυττάρων στον ίδιο ιστό.

Για τη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου τα κύτταρα έχουν βρεθεί ότι χρησιμοποιούν δύο τύπους μορίων: πρωτεϊνικές κινάσες και κυκλίνες. Το πρώτο είναι μια ομάδα ενζύμων που ελέγχονται από γονίδια που ονομάζονται μεταλλάξεις Cdc (μεταλλάξεις του κύκλου διαίρεσης κυττάρων) που φωσφορυλιώνουν ορισμένα αμινοξέα συγκεκριμένων πρωτεϊνών μεταφέροντας φωσφορικές ομάδες από το ATP. Η κυκλίνη είναι μια ομάδα πρωτεϊνών που εμπλέκονται στον έλεγχο της εξέλιξης του κυτταρικού κύκλου και ονομάστηκε έτσι επειδή οι πρωτεΐνες συντίθενται και αποικοδομούνται με τακτικό, συγχρονισμένο τρόπο κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου.

Κεφάλαιο 4ο

4. Επίδραση ιοντίζουσας ακτινοβολίας με βιολογικό υλικό

4.1 Εισαγωγή

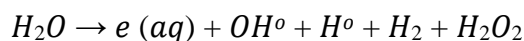
Δεδομένου ότι η βιολογική ύλη αποτελείται και αυτή από άτομα και υποατομικά σωματίδια όπως τα πρωτόνια, τα νετρόνια και τα ηλεκτρόνια, η αλληλεπίδρασης της ιοντίζουσας ακτινοβολίας με την βιολογική ύλη ακολουθεί τους ίδιους μηχανισμούς. Στις επόμενες ενότητες θα παρουσιαστούν αναλυτικά τα στάδια της αλληλεπίδρασης αυτής.

4.2 Στάδια βιολογικής δράσης

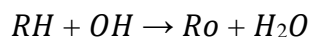
Όταν η ιοντίζουσα ακτινοβολία έχει επίδραση στα κύτταρα είναι λογικό να διαιρεθεί η αλληλουχία της διαδικασίας σε τέσσερα διαδοχικά στάδια.

1. *Φυσική φάση*: Αυτή η φάση διαρκεί 10^{-18} - 10^{-16} sec, και η κινητική ενέργεια της ακτινοβολίας μεταφέρεται στο άτομο, προκαλώντας τη διέγερση ή τον ιονισμό του. [19] Η κατανομή ενέργειας στο διάστημα εξαρτάται από τον τύπο και την ενέργεια της ιοντίζουσας ακτινοβολίας. Επιπλέον, ορίσαμε την απορροφούμενη δόση ως τη μέση τιμή της ενέργειας που παρέχεται στο βιοϋλικό. [15]

2. *Φυσικοχημικό στάδιο*: Η διάρκεια αυτού του σταδίου κυμαίνεται από 10^{-15} έως 10^{-9} sec, τα διεγερμένα και ιονισμένα άτομα/μόρια αντιδρούν, σπάζοντας τους χημικούς τους δεσμούς και παράγοντας ελεύθερες ρίζες. Οι ελεύθερες ρίζες είναι πολύ ενεργές και ασταθείς και το εύρος είναι μικρότερο από 100 Angstrom . Αυτό συμβαίνει επειδή είναι ηλεκτρικά ουδέτερα με τον ίδιο αριθμό πρωτονίων και ηλεκτρονίων αλλά τα εξωτερικά ηλεκτρόνια δεν είναι ζευγαρωμένα. Αξίζει να σημειωθεί σε αυτό το σημείο ότι τα βιολογικά υλικά αποτελούνται κυρίως από νερό, άρα αυτό το μόριο είναι αυτό που επηρεάζεται από την ακτινοβολία. Η ραδιόλυση του νερού περιγράφεται από:



Εάν ένα οργανικό μόριο (RH) βρεθεί σε τροχιά ελεύθερων ριζών - ακριβώς όπως το DNA, θα συμβεί μια αντίδραση της ακόλουθης μορφής:



Μεταξύ αυτών *Ro*: οργανικές ελεύθερες ρίζες, ασταθείς, με υψηλή περιεκτικότητα σε ενέργεια, υπεύθυνες για τη διάσπαση της δομής των οργανικών μορίων. [15, 21]

3. *Χημική φάση*: Η διάρκεια αυτής της φάσης είναι 10^{-9} - 10^{-3} sec. Εδώ, οι ελεύθερες ρίζες αντιδρούν μεταξύ τους ή με άλλα μόρια και παθαίνουμε ζημιές από βιολογικά μακρομόρια και δραστικές βιολογικές ελεύθερες ρίζες.

4. *Βιολογικό στάδιο*: Αυτό το στάδιο μπορεί να διαρκέσει για ένα χρονικό διάστημα

Ή έως αρκετά χρόνια χωρίζεται σε βιοχημική, κυτταρική και συστηματική. Στο βιοχημικό στάδιο, η εισβολή σημαντικών βιομορίων του κυτταρικού μεταβολισμού οδηγεί σε φαινόμενα όπως η αναστολή της πρωτεϊνσύνθεσης. Παράλληλα, μέσω διαφόρων ενζύμων ξεκινά η διαδικασία αναγνώρισης και αποκατάστασης της βλάβης που προκαλεί το χημικό στάδιο. Σε κυτταρικό επίπεδο, η κυτταρική διαίρεση αναστέλλεται και προκαλείται βλάβη στους ιστούς και τα κύτταρα με βλάβες μπορεί να οδηγηθούν σε μεταλλάξεις και σε κυτταρικό θάνατο (απόπτωση ή νέκρωση). Αυτές οι βλάβες προκαλούν σημαντική λειτουργική, ορμονική, αγγειακή δυσλειτουργία και καρκινογένεση σε συστηματικό επίπεδο. [22]

4.3 Τροποποιητικοί μηχανισμοί

Στην προηγούμενη ενότητα αναφέρθηκε η φάση της αλληλεπίδρασης της ιοντίζουσας ακτινοβολίας με βιολογικά υλικά, ενώ παράλληλα υπάρχουν πολλοί παράγοντες που επηρεάζουν τα αποτελέσματα αυτά. Πιο συγκεκριμένα, ορισμένοι από τους φυσικούς παράγοντες που επηρεάζουν την επίδραση της ακτινοβολίας είναι ο τύπος της ακτινοβολίας, το κλάσμα δόσης και ο ρυθμός δόσης μιας συγκεκριμένης ακτινοβολίας στον ιστό. Ειδικότερα, η υψηλή ακτινοβολία LET είναι πιο πιθανό να προκαλέσει θραύσματα διπλής αλυσίδας σε κλώνους DNA. Επιπλέον, ορίζεται ένα νέο μέγεθος, το μέγεθος της σχετικής βιολογικής απόδοσης. Η σχετική βιολογική αποτελεσματικότητα (RBE) εκφράζεται ως το πηλίκο της δόσης μιας ακτινοβολίας αναφοράς (συνήθως μιας δέσμης ακτίνων X) και της σχετικής δόσης ακτινοβολίας που απαιτείται για την παραγωγή του ίδιου βιολογικού αποτελέσματος.

$$RBE = \frac{D (\text{reference radiation})}{D (\text{examined radiation})}$$

Αξίζει να αναφέρουμε ότι πολύ σημαντικό ρόλο στη δράση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας έχει η φάση του κυτταρικού κύκλου κατά την οποία ακτινοβολούνται τα κύτταρα η οποία θα αναφερθεί στο επόμενο κεφάλαιο. Η ευαισθησία των κυττάρων στην ακτινοβολία ποικίλλει ανάλογα με το στάδιο, καθώς είναι πιο ευαίσθητη στην τελοφάση G2 και M φάση της μίτωσης. Μια εξήγηση για αυτό είναι ότι ο μηχανισμός επισκευής του κυττάρου ενώ είναι ενεργός σε όλες τις φάσεις του κυτταρικού κύκλου, βρίσκεται στη φάση S, γι' αυτό και είναι λιγότερο ευαίσθητος.

Τέλος, διάφοροι χημικοί παράγοντες φαίνεται να ενισχύουν ή αναστέλλουν τις βιολογικές επιδράσεις της ιοντίζουσας ακτινοβολίας. Ένα από αυτά είναι η ενισχυμένη βλάβη λόγω της παρουσίας οξυγόνου στα κύτταρα. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η υποξία

παίζει σημαντικό ρόλο στις επιδράσεις της ακτινοβολίας στα κύτταρα και στον τύπο και την πολυπλοκότητα των βλαβών, αν και απαιτείται περαιτέρω έρευνα. [21]

4.4 Άμεση και έμμεση δράση ακτινοβολίας

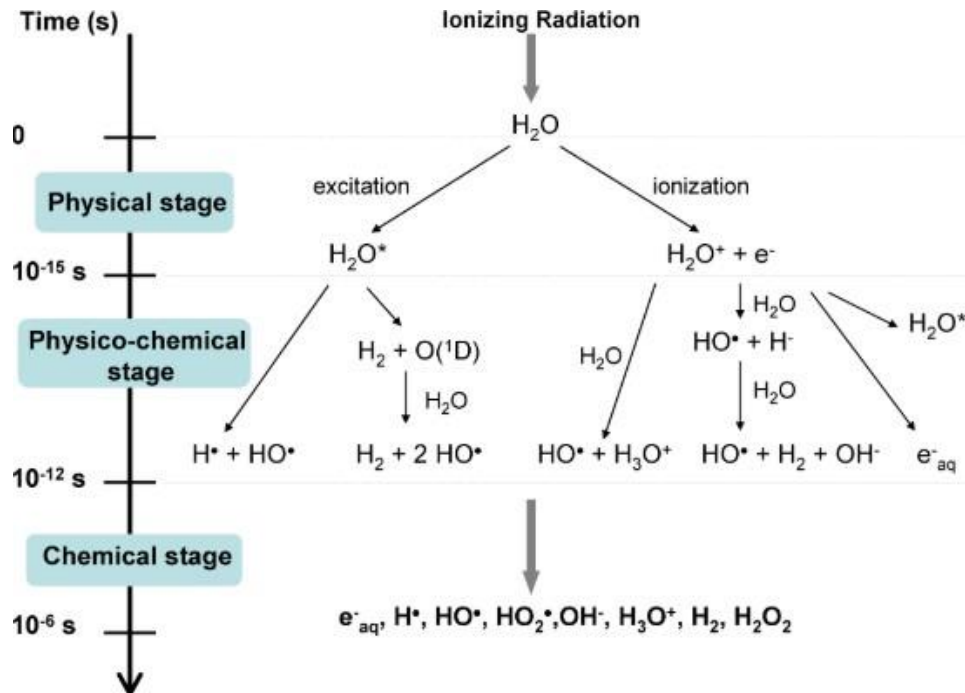
Σε μοριακό επίπεδο, η ακτινοβολία έχει αναφερθεί ότι προκαλεί διέγερση ή ιονισμό βιομορίων, με αποτέλεσμα τις βιοχημικές τους αλλαγές. Αυτό χαρακτηρίζεται ως άμεση επίδραση της ακτινοβολίας. Πιο συγκεκριμένα, αυτά τα βιομόρια μπορεί να είναι ένζυμα, πρωτεΐνες και νουκλεϊκά οξέα κυττάρων. Αντίθετα, χαρακτηρίζουμε την επίδραση της ακτινοβολίας ως έμμεση επίδραση όταν το χημικά αλλαγμένο μόριο δεν δέχεται απευθείας ακτινοβολία αλλά υφίσταται δευτερεύουσα αντίδραση. Η στοχευμένη βλάβη είναι η βλάβη που προκαλείται από την άμεση και έμμεση έκθεση των κυττάρων στην ακτινοβολία ενώ η μη στοχευμένη βλάβη είναι η βλάβη που προκαλείται από έμμεση ακτινοβολία μέσω διαφόρων παραγόντων που παράγονται από τα κύτταρα. [23]

Για υψηλή ακτινοβολία LET (νετρόνια, σωματίδια άλφα: $LET > 20 \text{ keV}/\mu\text{m}$), η άμεση δράση είναι ο κύριος μηχανισμός δράσης στα κύτταρα, ενώ για ακτινοβολία με χαμηλό LET η έμμεση δράση είναι πιο σημαντική.

Εν ολίγοις, θα αναφέρουμε ότι υπάρχουν δύο τρόποι έκφρασης της άμεσης δράσης. Το πρώτο περιλαμβάνει την απώλεια ατόμων υδρογόνου ή μεθυλίου και το σχηματισμό μακρομοριακών ριζών. Αυτές οι ρίζες μπορούν στη συνέχεια να ενωθούν για να σχηματίσουν ένα νέο μακρομόριο με διαφορετικές ιδιότητες από το αρχικό. Το δεύτερο περιλαμβάνει τη διάσπαση ενός μακρομορίου σε δύο ξεχωριστά και σταθερά μόρια με διαφορετικές φυσικές και βιοχημικές ιδιότητες από το πρώτο.

Οι έμμεσες επιδράσεις της ιονίζουσας ακτινοβολίας αναφέρονται σε βιολογικές βλάβες λόγω χημικών αντιδράσεων σημαντικών οργανικών μορίων

Τα κύτταρα σχηματίζουν αντιδραστικές ελεύθερες ρίζες κατά τη διάρκεια της ραδιόλυσης του νερού. Οι ελεύθερες ρίζες που παράγονται είναι πολύ δραστικές και εάν προκαλέσουν οποιαδήποτε βλάβη στα βιομόρια, αυτό θα γίνει σε πολύ σύντομο χρονικό διάστημα (5 - 10 sec) από την παραγωγή τους. Ορισμένοι φορείς έμμεσης δράσης λόγω κατιόντων H_2O^+ και διεγερμένα H_2O^* μόρια νερού, ή ελεύθερα ηλεκτρόνια, είναι ρίζες υδρογόνου H^\cdot υδροξυλίου OH^\cdot και τα λεγόμενα ενυδατωμένα ηλεκτρόνια e_{aq} . Η παραπάνω αντίδραση φαίνεται σχηματικά στο παρακάτω σχήμα.



Σχ. 14 Οι βασικές αντιδράσεις που συμβαίνουν κατά την διάρκεια των τριών σταδίων της ραδιόλυσης (Le Caer, 2011) [48]

4.5 Βλάβες στο γενετικό υλικό

Κατά την κυτταρική διαίρεση, η κυτταρική μεμβράνη αποσυντίθεται και ο πυρήνας διπλασιάζεται. Επομένως, το DNA σε αυτή τη φάση του κυτταρικού κύκλου είναι πιο πιθανό να αλλοιωθεί από άμεση ή έμμεση ακτινοβολία. Αυτές οι βλάβες μπορεί να είναι:

1. Αποσύνθεση μορίων DNA
2. θραύση μονού κλώνου (SSB)
3. θραύση διπλού κλώνου (Double Strand Break - DSB)
4. Αλλαγές στις βάσεις όπως οξείδωση, απαμίνωση, αλκυλίωση, μεθυλίωση
5. απώλεια βάσεις (αβασικά σημεία – ap sites)
6. Ενδοκλωνική, διακλωνική και ακόμη και διαμοριακή σύνδεση με άλλα μόρια DNA και πρωτεΐνη
7. Σύνθετες ή ομαδοποιημένες βλάβες που σχηματίζονται από συνδυασμό των παραπάνω σε μια πυκνή συστάδα

Για μεγάλες δόσεις ιοντίζουσας ακτινοβολίας, το σπάσιμο του κλώνου του γενετικού υλικού παρατηρείται κυρίως μετά τη διάσπαση του δεσμού της φωσφοδιεστεράσης μεταξύ του μορίου της δεοξυριβόζης και της φωσφορικής ομάδας. Εάν αυτό το φαινόμενο συμβεί σε έναν κλώνο, τότε έχουμε SSB. Ξεχωριστά, αν παρατηρηθεί διαταραχή και στους δύο κλώνους, τότε

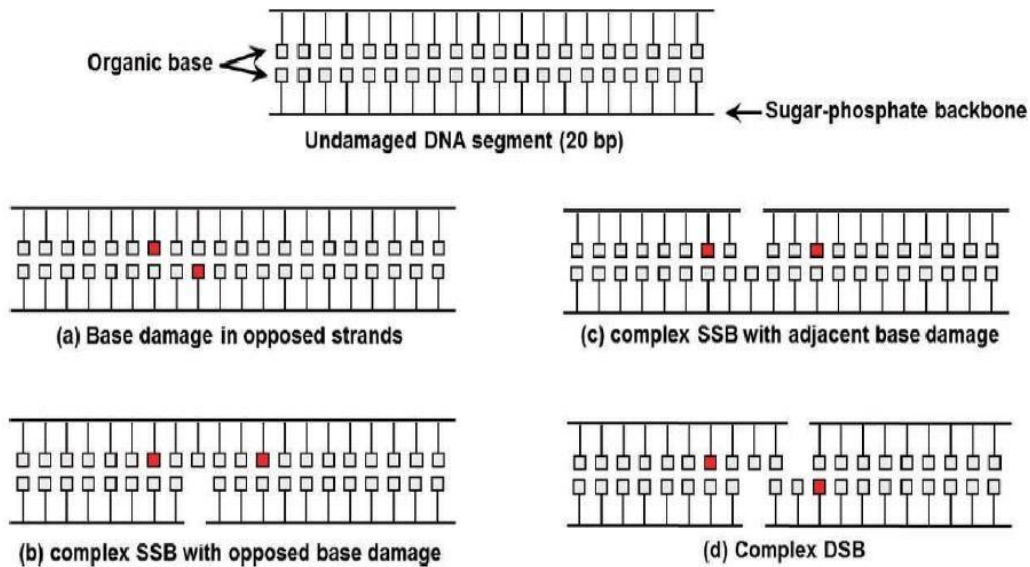
έχουμε DSB. Στην πραγματικότητα, εάν η ακτινοβολία όχι μόνο επηρεάζει και τους δύο κλώνους αλλά και σπάσει στο ίδιο σημείο, οι μηχανισμοί κυτταρικής επιδιόρθωσης δεν λειτουργούν με ακρίβεια. Τέτοιες διακοπές, ακολουθούμενες από λανθασμένες αντικαταστάσεις βάσεων, μπορούν να μεταδώσουν μεταλλάξεις σε άτομα σε απογόνους ή να προκαλέσουν καρκίνο. [15]

Αντίθετα, μικρές δόσεις ακτινοβολίας συχνά οδηγούν σε αλλαγές ή απώλεια βάσεων. Τέλος, πρέπει να σημειωθεί ότι όταν ένας πληθυσμός κυττάρων ακτινοβολείται με μέση θανατηφόρα δόση ανά κύτταρο, το 63% του πληθυσμού των κυττάρων σκοτώνεται ενώ το 37% παραμένει βιώσιμο, λόγω στατιστικής *Poisson* και της κατανομής των δόσεων των κυττάρων.

Τα τελευταία χρόνια, μελέτες έχουν δείξει ότι τόσο η υψηλή όσο και η χαμηλή ακτινοβολία LET μπορούν να προκαλέσουν βιολογικά σημαντικές βλάβες. Οι βιολογικά σημαντικές αλλοιώσεις είναι οι λεγόμενες *Clustered/Complex DNA Lesions*, οι οποίες παρατηρούνται κυρίως μετά από έκθεση σε ακτινοβολία υψηλής LET. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η ακτινοβολία καταστρέφει το DNA μέσω της εναπόθεσης της ενέργειάς του και έμμεσα μέσω δραστικών χημικών ουσιών κοντά στο γενετικό υλικό. Η έμμεση βλάβη οφείλεται κυρίως στη ραδιόλυση του νερού κοντά στο DNA για να σχηματιστούν αντιδραστικές ρίζες υδροξυλίου (*OH) (<10 nm). Δεδομένου ότι αυτές οι ελεύθερες ρίζες έχουν μικρό εύρος δράσης και ταυτόχρονα σχηματίζουν βλάβη στο DNA σε μικρές αποστάσεις, για να προκληθούν σύνθετες βλάβες, πρέπει να συμβούν τουλάχιστον 2 έως 5 ιονισμοί σε απόσταση 1–4° από μια έκταση DNA. [15]

Ο αριθμός, η φύση, η θέση και η απόσταση των μεμονωμένων βλαβών που αποτελούν τις ομαδοποιημένες βλάβες είναι μερικοί από τους παράγοντες που επηρεάζουν την έκβασή τους. Οι ομαδοποιημένες βλάβες αποτελούνται από δύο ή περισσότερες βλάβες DNA σε κοντινή απόσταση. Η οξειδωτική ομαδοποιημένη βλάβη DNA χωρίζεται σε DSB και μη DSB.-OCDL). Πιο συγκεκριμένα, το OCDL περιλαμβάνει διάφορες πολυπλοκότητες

Τα SSBs, οι οξειδωμένες βάσεις και οι οξειδωμένες κουκκίδες βάσεων, κατανέμονται επ' αόριστον σε μόρια DNA σε αποστάσεις 1-10 ζευγών βάσεων.²³ Επιπλέον, οι ενδογενείς κυτταρικές διεργασίες προκαλούν συχνά μεμονωμένες βλάβες στο γενετικό υλικό και είναι συνήθως λιγότερο περίπλοκες. Τέλος, σύνθετες βλάβες μέσα σε μία ή δύο στροφές της έλικας του γενετικού υλικού έχει αποδειχθεί ότι είναι πιο δύσκολο να επιδιορθωθούν με μηχανισμούς κυτταρικής επιδιόρθωσης από τις βλάβες που είναι πολύ πιο μακριά μεταξύ τους. [15]



Σχ 15 Σχηματική αναπαράσταση των βλαβών που επάγει η ιοντίζουσα ακτινοβολία στο DNA: (a) Αλλοίωση βάσης ή αβασικό σημείο σε απέναντι κλώνους (b) Σύνθετη SSB βλάβη με αλλοιώσεις στις βάσεις ή αβασικό σημείο σε απέναντι κλώνους (3 βλάβες) (c) Σύνθετη SSB βλάβη με γειτονική αλλοίωση βάσεων στον ίδιο κλώνο (3 βλάβες) (d) σύνθετη DSB σε απέναντι κλώνους σε απόσταση 10 ζευγών βάσεων και αλλοίωση βάσεων ή αβασικό σημείο (4 βλάβες) (Georgakilas, 2013) ^[15]

4.6 Επιδιορθωτικοί μηχανισμοί

Μια ομάδα πρωτεϊνών που λειτουργούν στα κύτταρα ανταποκρίνονται στην αναγνώριση της βλάβης που προκαλείται από την ακτινοβολία και των σφαλαμάτων σε διάφορες κυτταρικές διεργασίες (αντιγραφή, μεταγραφή, μετάφραση). Ανάλογα με τον τύπο και τη σοβαρότητα της βλάβης, τα κύτταρα μπορεί να εισέλθουν σε προσωρινή ή μόνιμη αναστολή του κυτταρικού κύκλου, κυτταρικό θάνατο λόγω απόπτωσης ή ενεργοποίηση μηχανισμών κυτταρικής επιδιόρθωσης. Περιγράψτε συνοπτικά τους ακόλουθους μηχανισμούς επιδιόρθωσης DNA::

α) Μηχανισμός επιδιόρθωσης αταίριαστου ζεύγους βάσεων - Mismatch Repair (MMR)

Διορθώνει λάθη που εμφανίζονται κατά την αντιγραφή του DNA όπως αυτό της τοποθέτησης λάθος νουκλεοτιδίου. Προσθέτει/αφαιρεί 1-4 βάσεις ή τοποθετεί μία μη συμπληρωματική.

β) Μηχανισμός επιδιόρθωσης εκτομής νουκλεοτιδίου- Nucleotide Excision Repair (NER)

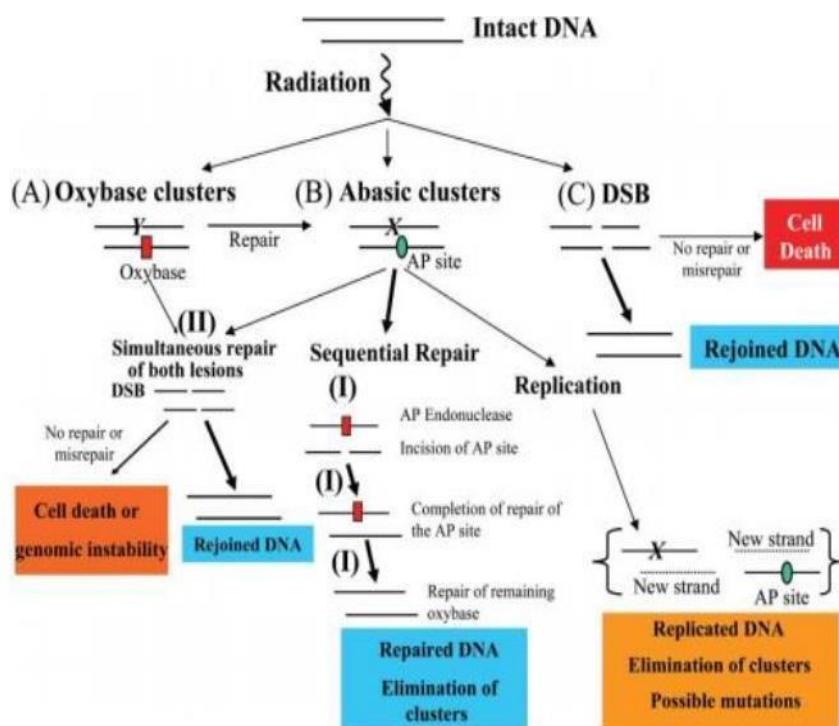
Διορθώνει βλάβες που παραμορφώνουν το σχήμα του DNA. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε σχηματισμό διμερών πυριμιδινών ή σε ομοιοπολική πρόσδεση ογκωδών χημικών ομάδων.

γ) Μηχανισμός Εκτομής Βάσης - Base excision repair (BER)

Αποτελεί κύριο μηχανισμό για ιοντίζουσες ακτινοβολίες καθώς διορθώνει αλλοιώσεις μίας μόνο βάσης και μονόκλωνες θραύσεις.

Σε αυτό το σημείο, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι στην περίπτωση των δίκλωνων DSB, τα κύτταρα έχουν συγκεκριμένους μηχανισμούς επιδιόρθωσης. Οι δύο μηχανισμοί που χρησιμοποιεί είναι ανεξάρτητοι αλλά δεν αλληλοαποκλείονται. Ο πρώτος, ομόλογος ανασυνδυασμός (HR), είναι ένας πιο αργός αλλά πιο αξιόπιστος μηχανισμός επισκευής. Είναι ενεργό στο τέλος των φάσεων S και G2 του κυτταρικού κύκλου. Λειτουργεί μεταφέροντας πληροφορίες από ομόλογες αλληλουχίες και συνθέτοντας τα κατάλληλα νουκλεοτίδια. Το μη ομόλογο άκρο που ενώνει το NHEJ είναι ο δεύτερος μηχανισμός. Είναι πιο επιρρεπές σε σφάλματα από το προηγούμενο, αλλά λειτουργεί σε όλες τις φάσεις του κυτταρικού κύκλου (κυρίως στο G1 και στο S). Στην περίπτωση του NHEJ, οι πολυμεράσες και οι νουκλεάσες DNA καθαρίζουν και διαμορφώνουν σωστά τα άκρα για να ενώσουν τα δύο μέρη.

Τέλος, όσον αφορά τους μηχανισμούς επιδιόρθωσης σύνθετων βλαβών του DNA, αξίζει να σημειωθεί ότι σε σύγκριση με τους αντίστοιχους μηχανισμούς που περιγράφηκαν παραπάνω, υπάρχουν λίγες μελέτες που αφορούν οξειδωμένες βάσεις ή ρήγματα στους κλώνους του γενετικού υλικού. Οι σύνθετες αστοχίες φαίνεται να είναι πιο δύσκολο να επιδιορθωθούν από αυτούς τους μηχανισμούς. Αυτό συμβαίνει γιατί η επιδιόρθωση των επιμέρους βλαβών που απαρτίζουν το συγκρότημα φαίνεται να καθυστερεί. Έτσι, τα βιολογικά αποτελέσματα αυξάνονται με αυξημένη πιθανότητα να πολλαπλασιαστούν τα κατεστραμμένα κύτταρα πριν από την επιδιόρθωσή τους. [21,24]



Σχ. 16 Σχηματική αναπαράσταση των βλαβών DNA όπου διακρίνεται το είδος τους, η επιδιόρθωσή τους ή η μετατροπή τους σε βιολογικά επικίνδυνες

4.7 Χρωμοσωμικές και χρωματιδικές αλλοιώσεις

Οι μη επισκευασμένες βλάβες DSB, εκτός από τις γενετικές μεταλλάξεις που μπορεί να προκαλέσουν, μπορεί επίσης να προκαλέσουν χρωμοσωμικές ανωμαλίες που θα γίνουν εμφανείς κατά την επόμενη κυτταρική διαίρεση στη μετάφαση. Οι αλλαγές στη δομή ή τον αριθμό των χρωμοσωμάτων μπορούν να φανούν με κατάλληλο μικροσκόπιο. Ένα μικρό τμήμα χρωμοσώματος μπορεί να χαθεί (έλλειψη), να αντιγραφεί στο αρχικό χρωμόσωμα (διπλασιασμός), να μεταφερθεί σε ένα σημείο σε άλλο χρωμόσωμα (μετατόπιση) ή να αναστραφεί στο ίδιο το χρωμόσωμα (αναστροφή). Το τελικό αποτέλεσμα είναι η δημιουργία χρωμοσωμάτων με τροποποιημένες ιδιότητες.

Πιο συγκεκριμένα, οι χρωμοσωμικές βλάβες χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: τις χρωμοσωμικές και τις χρωματιδικές. Η χρωμοσωμική βλάβη συμβαίνει στα κύτταρα πριν διπλασιαστεί το DNA, όταν το χρωμόσωμα τυχαίνει να είναι ένα μόνο χρωμόσωμα. Τέτοιες βλάβες είναι: ελαττώματα ή ελαττώματα, αναστροφές, μετατοπίσεις, κυκλικά χρωμοσώματα και δικεντρικά χρωμοσώματα. Μεταξύ αυτών των τύπων φαίνεται ότι οι μετατοπίσεις (translocations) και τα δικεντρικά (dicentric) συμπεριλαμβάνουν και χρωμοσωμικές ανταλλαγές. Η συχνότητα των βλαβών σε κύτταρα κινέζικου χάμστερ που ακτινοβολήθηκαν σε διαφορετικά στάδια του κυτταρικού κύκλου έδειξε ότι τα κύτταρα στη φάση G2 ήταν πιο επιρρεπή σε βλάβες από τα αντίστοιχα κύτταρα που ακτινοβολήθηκαν στη φάση S.

Οι χρωματιδικές βλάβες είναι πιο συχνές στα κύτταρα της φάσης G2 και λιγότερο συχνά στα ακτινοβολημένα κύτταρα στη φάση G1. [25, 26]

ΤΥΠΟΙ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΙΚΩΝ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ						
ΣΕ ΕΝΑ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ	ΤΕΛΙΚΟ ΤΜΗΜΑ	ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΤΜΗΜΑ	ΔΑΚΤΥΛΙΟΣ ΜΕ ΚΕΝΤΡΟΜΕΡΕΙΔΙΟ	ΔΑΚΤΥΛΙΟΣ ΧΩΡΙΣ ΚΕΝΤΡΟΜΕΡΕΙΔΙΟ	ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΕΠΙΚΟΛΛΗΣΗ
ΜΕΤΑΞΥ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΩΝ	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ		ΔΙΚΕΝΤΡΙΚΟ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ + ΑΚΕΝΤΡΙΚΟ ΤΜΗΜΑ		ΣΥΜΜΕΤΡΙΚΗ ΑΝΤΑΛΛΑΓΗ	

Πιν. 3 Συγκεντρωτικός πίνακας με τις χρωμοσωμικές αλλοιώσεις

Για τους τύπους αλλοιώσεων που αναφέρθηκαν -και που θα μας απασχολήσουν στην συνέχεια- έχουμε:

Δικεντρικά χρωμοσώματα (dicentrics): Είναι μια ανταλλαγή κεντρομερών κομματιών μεταξύ δύο σπασμένων χρωμοσωμάτων, η οποία στην πλήρη μορφή της συνοδεύεται από ένα τουλάχιστον ακεντρικό θραύσμα (acentric fragment) που συντίθεται από ακεντρικά κομμάτια από αυτά τα χρωμοσώματα. Ιδιαίτερα μετά από υψηλές δόσεις, πολυ-κεντρικές διαμορφώσεις μπορεί να εμφανιστούν. Οι τρικεντρικές συνοδεύονται από δύο ακεντρικά θραύσματα, οι τετρακεντρικές από τρία κ.ο.κ.

Δακτυλιοειδές χρωμόσωμα (centric rings): Σχηματίζεται από μια ανταλλαγή ανάμεσα σε δύο σπασίματα σε διαφορετικά τμήματα του ίδιου χρωμοσώματος, φέρει κεντρομερίδιο και συνοδεύεται επίσης από ένα ακεντρικό θραύσμα.

Αλλοιώσεις triradials: Τα χρωμοσώματα που χαρακτηρίζονται με τον αγγλικό όρο triradials είναι πιο σπάνιες μορφές αλλοιώσεων όπου ένα μέρος του χρωμοσώματος μόνο έχει διπλασιαστεί. Μερικοί μηχανισμοί δημιουργίας τους είναι ο μερικός διπλασιασμός του χρωμοσώματος, ένα κομμάτι του χρωμοσώματος να παραμείνει συνδεδεμένο με μία αδελφή χρωματίδα στην ανάφαση ή ένα σπασμένο χρωμόσωμα να εισέλθει σε ένα κενό που έχει δημιουργηθεί από αλλοίωση χρωμοσώματος

4.8 Κυτταρικός θάνατος

Γενικά, ο όρος κυτταρικός θάνατος αναφέρεται σε μια κατάσταση κατά την οποία ένα κύτταρο χάνει εντελώς την ικανότητά του να αναπαραχθεί. Οι διάφοροι γνωστοί τύποι κυτταρικού θανάτου είναι:

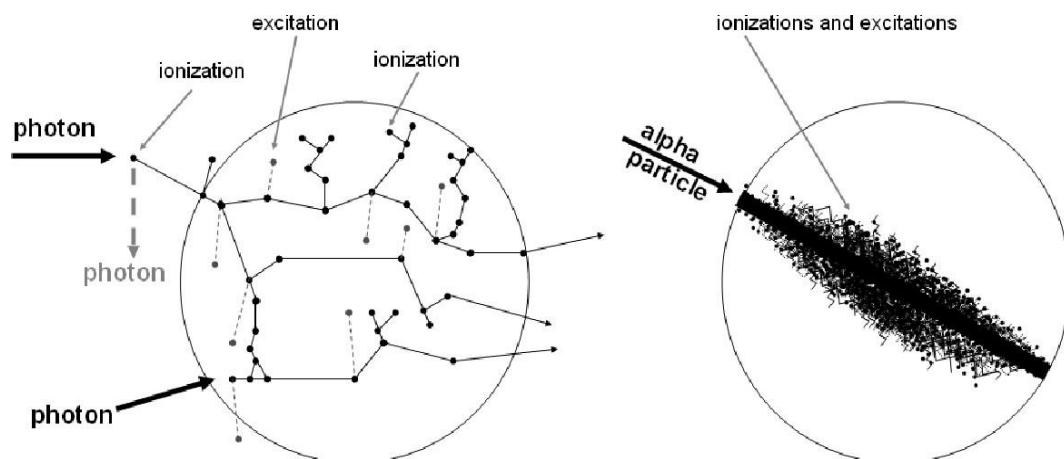
- **Απόπτωση:** Η προγραμματισμένη διαδικασία κυτταρικού θανάτου. Ενεργοποιείται από διάφορους παράγοντες όπως η ιοντίζουσα ακτινοβολία και η υπεριώδης ακτινοβολία και όταν εμφανίζεται φυσιολογικά, επηρεάζει θετικά τον οργανισμό αποφεύγοντας μεταλλάξεις και καρκινογένεση.
- **Νέκρωση:** Η ανεξέλεγκτη διαδικασία του πρόωρου κυτταρικού θανάτου. Εμφανίζεται κυρίως μετά από έκθεση σε υψηλές δόσεις ιοντίζουσας ακτινοβολίας, προκαλώντας συστηματική βλάβη και δυσμενείς επιπτώσεις στους ιστούς και στο σώμα.
- **Μιτωτική καταστροφή:** Εμφανίζεται μετά από πολλές κυτταρικές διαιρέσεις εάν ένα κύτταρο υποστεί ανεπανόρθωτη βλάβη και ως αποτέλεσμα το κύτταρο πεθάνει.

4.9 Αλληλεπίδραση α σωματίων και ύλης

Όπως αναφέρθηκε στο Κεφάλαιο 1, η ακτινοβολία άλφα είναι σωματιδιακή ακτινοβολία. Εκπέμπεται από ραδιενεργούς πυρήνες και μπορεί να παραχθεί σε επιταχυντές

σωματιδίων. Το σωματίδιο α είναι ένα σχετικά βαρύ σωματίδιο με μάζα ηρεμίας ίση με $6,64424 \cdot 10^{-27} \text{ kg}$ ή $3,7273 \cdot 10^9 \text{ eV}$. Αποτελείται από δύο πρωτόνια και δύο νετρόνια, δηλαδή είναι ο πυρήνας του στοιχείου ηλίου που είναι τέσσερις φορές βαρύτερος από τον πυρήνα του υδρογόνου και έχει μεγαλύτερο ηλεκτρικό φορτίο (+2). Η ενέργεια του σωματιδίου-α κυμαίνεται μεταξύ 3 MeV και 9 MeV . Οι υψηλότερες ενέργειες παρατηρούνται στα σωματίδια άλφα που προέρχονται από βαρύτερους πυρήνες.

Όταν τα σωματίδια άλφα εισέρχονται στην ύλη, επιβραδύνουν δραματικά επειδή αλληλεπιδρούν με τα ισχυρά ηλεκτρομαγνητικά πεδία που περιβάλλουν τα άτομα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την άμεση απορρόφησή τους στο αρχικό ελάχιστο πάχος του υλικού που συναντάται. Το αποτέλεσμα είναι μια πολύ υψηλή πυκνότητα ιονισμού σε αυτές τις μικρές διαστάσεις, όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα.



Σχ. 17 Σχηματική αναπαράσταση της τροχιάς σωματιδίων μέσα σε κύτταρο. αριστερά: ενός πρωτονίου και δεξιά: ενός σωματίου α. (Staaf, 2012) ^[49]

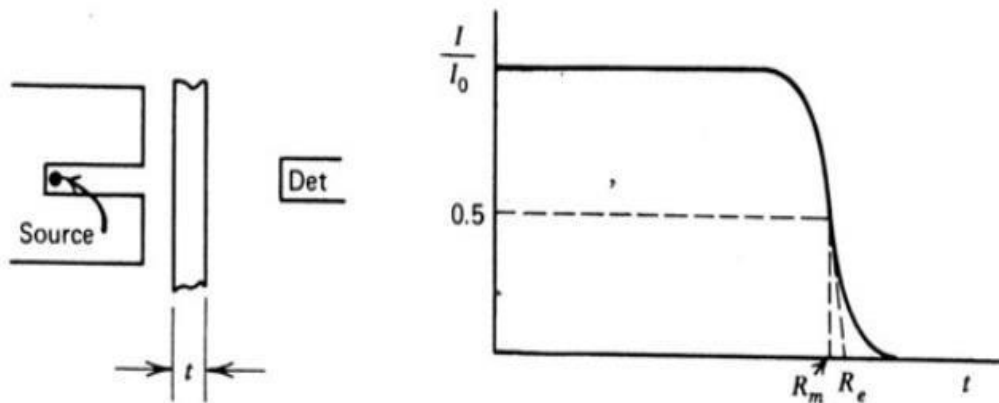
Η αλληλεπίδραση *Coulomb* μεταξύ των σωματιδίων άλφα και των παγιδευμένων ηλεκτρονίων του υλικού είναι ο κύριος μηχανισμός που ευθύνεται για την απώλεια ενέργειας άλφα. Η απόκλιση του σωματιδίου από τον αρχικό του προσανατολισμό είναι σχεδόν αμελητέα. Αυτό συμβαίνει γιατί η μάζα του α είναι πολύ μεγαλύτερη από αυτή του ηλεκτρονίου. Εκτός από τις αλληλεπιδράσεις *Coulomb*, υπάρχουν επίσης πυρηνικές αντιδράσεις που μπορούν να οδηγήσουν σε απώλεια ενέργειας των σωματιδίων άλφα. Η απώλεια ενέργειας ανά μονάδα μήκους του ενεργειακού σωματιδίου E που διέρχεται μέσω του

υλικού εξαρτάται από τις ενέργειες του σωματιδίου και του υλικού, που δίνονται από τη σχέση *Beth-Bloch*:

$$-\frac{dE}{dx} = N_A \frac{Z4\pi\alpha^2 (hc)^2 Z_i^2}{A m_e c^2 \beta^2} \left(\ln \frac{2m_e c^2 \gamma^2 \beta^2}{I} - \beta^2 - \delta \right)$$

Σε αυτό το σημείο πρέπει να σημειωθεί ότι για το μονοενεργητικό σωματίδιο α, δεν παρατηρούν όλα τα σωματίδια το ίδιο εύρος R. Η παρατηρούμενη «διασπαρμένη» διασπορά οφείλεται στη στατιστική φύση του μηχανισμού ιονισμού και προσεγγίζεται από μια στατιστική κατανομή Gauss. Ιστορικά, ο *Bohr* ήταν ο πρώτος που μελέτησε τα σωματίδια άλφα, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι το τετράγωνο της τυπικής ενεργειακής απόκλισης του άλφα που διέρχεται από ένα υλικό είναι ανάλογο με τον αριθμό των σωματιδίων στο υλικό με ενέργειες μεγαλύτερες από 2 MeV. Αργότερα, οι *Livingstone-Beth* και *Williams* μελέτησαν την απώλεια ενέργειας λόγω ιονισμού και πρότειναν την Gaussian κατανομή. [27]

Για μεγάλο αριθμό σωματιδίων α που προσπίπτουν, το εύρος είναι γύρω από την τιμή R0 που είναι το μέσο εύρος. Για το μέσο εύρος 0 (σε εκατοστά) στον αέρα και τις κανονικές συνθήκες πίεσης και θερμοκρασίας, ισχύει η εμπειρική σχέση $R = 0,32E^{3/2}$ για την ενέργεια των σωματιδίων άλφα σε MeV. Όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα, στην προέκταση της εφαπτομένης της καμπύλης, σημειώνεται το εύρος R_{ex} . Το πάχος στο οποίο έχουν απορροφηθεί όλα τα σωματίδια, δηλαδή το πάχος στο οποίο η καμπύλη φτάνει στο επίπεδο του υποστρώματος, αντιστοιχεί στο εύρος επέκτασης R_{ex} .



Σχ. 18 I είναι ο αριθμός των α σωματιδίων που ανιχνεύονται μέσα από έναν απορροφητικό υλικό πάχους t , ενώ I_0 είναι ο αριθμός των α σωματιδίων χωρίς την παρεμβολή του απορροφητικού υλικού. Ως R_m συμβολίζεται η μέση εμβέλεια και ως R_e η προεκτεινόμενη εμβέλεια. (LIU Yi-Bao) [50]

Ο κανόνας *Bragg-Kleeman* μας επιτρέπει να βρούμε το εύρος των σωματιδίων άλφα σε οποιοδήποτε άλλο υλικό, γνωρίζοντας το εύρος R_{ex} στον αέρα.

$$\frac{R_{material}}{R_{ex,air}} = \frac{\rho_{air}}{\rho_{material}} \cdot \frac{\sqrt{A_{material}}}{\sqrt{A_{air}}}$$

όπου ρ είναι η πυκνότητα και A το μέσο μοριακό βάρος

Η ακτινοβολία άλφα χαρακτηρίζεται από υψηλό LET και μπορεί να αφαιρεθεί πλήρως από ένα μόνο φύλλο. Τα σωματίδια άλφα δεν μπορούν να διεισδύσουν στο στρώμα των κυττάρων του δέρματος καθώς μπορούν να φτάσουν μόνο σε βάθος 40 μm σε αυτή την περίπτωση. Ωστόσο, μπορεί να προκαλέσουν βλάβη στα μάτια και μπορεί να είναι πολύ επικίνδυνα σε περίπτωση κατάποσης και εισπνοής. Η ακτινοβολία άλφα εκτιμάται ότι προκαλεί 10 έως 1.000 φορές μεγαλύτερη ζημιά στα χρωμοσώματα από την αντίστοιχη ακτινοβολία γάμμα και βήτα. Όσον αφορά τις σύνθετες αστοχίες, μελέτες έχουν δείξει ότι όσο υψηλότερη είναι η τιμή των LET, τόσο μεγαλύτερη είναι η ποσότητα τους. Ενδεικτικά αναφέρουμε ότι για ακτινοβολία γάμμα με ^{60}Co ($LET = 0,24 \text{ keV}$), ο μέσος όρος όλων των αστοχιών ανά σύμπλεγμα είναι ίσος με 1,4. Αντίθετα, για ενέργεια 3,5 MeV και $LET = 114,8 \text{ keV} / \mu m$ με μέσο όρο 3,6 αποτυχίες ανά ομάδες. [21]

Τα κύτταρα που ακτινοβολήθηκαν με σωματίδια άλφα υπέστησαν σημαντική βιολογική βλάβη. Η κύρια ζημιά που μπορούν να προκαλέσουν είναι ένας μεγάλος αριθμός σπασίματος διπλού κλώνου στο γενετικό υλικό (DSB). Στην πραγματικότητα, λίγα μόνο σωματίδια είναι αρκετά για να αδρανοποιήσουν τα κύτταρα. Η ακτινοβολία άλφα - όπως και άλλα υψηλά LET - δεν απαιτεί υψηλές συγκεντρώσεις οξυγόνου στα κύτταρα επειδή η βιολογική τους σημασία δεν είναι αδιαχώριστη από τις ελεύθερες ρίζες. Για το λόγο αυτό, τα τελευταία χρόνια έχουν διεξαχθεί πολλές μελέτες σχετικά με τη χρήση τους στη θεραπεία του καρκίνου, καθώς τα καρκινικά κύτταρα χαρακτηρίζονται από χαμηλές συγκεντρώσεις οξυγόνου (υποξία). Τα κύτταρα που σχηματίζουν καρκίνο ήταν τόσο ευαίσθητα στην ακτινοβολία άλφα όσο και τα κύτταρα με φυσιολογικά επίπεδα οξυγόνου. Για χαμηλή ακτινοβολία LET (ηλεκτρόνια και φωτόνια), η δόση που απαιτείται για την πρόκληση της ίδιας βιολογικής βλάβης στα υποξικά κύτταρα αυξάνεται κατά 2 ή 3 φορές σε σύγκριση με κύτταρα με νορμοξικά επίπεδα. Επίσης κατά την ακτινοβολήση των κυττάρων με σωματίδια άλφα, το στάδιο στο οποίο βρίσκεται το κύτταρο στον κυτταρικό κύκλο δεν είναι τόσο σημαντικό όσο είναι με χαμηλή ακτινοβολία LET. Τέλος, οι μηχανισμοί κυτταρικής επιδιόρθωσης δεν λειτουργούν αποτελεσματικά μετά την ακτινοβολήση των σωματιδίων επειδή η βλάβη DSB σε συνδυασμό με την υψηλή σύνθετη βλάβη που προκαλείται από το LET είναι πιο επιζήμια για τα κύτταρα. [28, 29]

Κεφάλαιο 5 ο

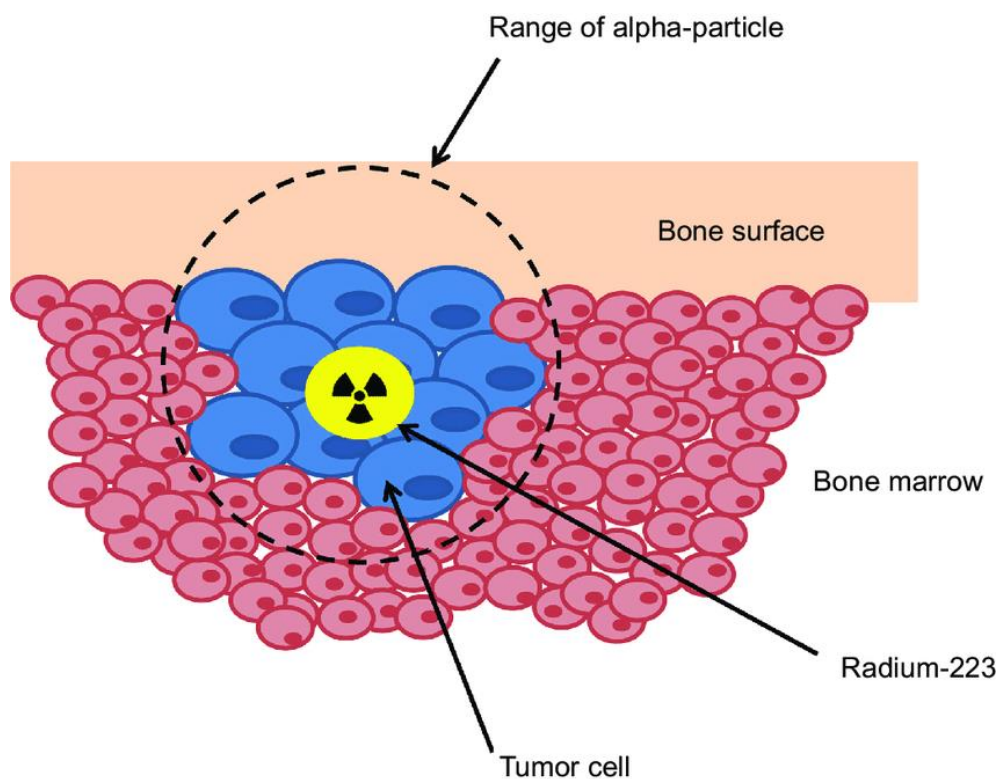
5. Φαρμακοκινητική, καρκίνος και ακτινοβολία άλφα

5.1 Ράδιο-223

Το Radio-223 είναι ένας πομπός άλφα, και επειδή μιμείται το ασβέστιο, έλκεται φυσικά από τα οστά. Το Radio-223 (με τη μορφή $^{223}\text{RaCl}_2$) μπορεί να εγχυθεί στις φλέβες ασθενών με καρκίνο όπου μεταναστεύει σε μέρη του οστού που ανανεώνουν ταχέως κύτταρα λόγω της παρουσίας μεταστατικών όγκων. Αυτό σημαίνει ότι όταν εγχυθεί, το Radio-223 θα κυκλοφορήσει στο σώμα και θα σχηματίσει ένα σύμπλεγμα με το ορυκτό των οστών υδροξυαπατίτη σε περιοχές με αυξημένη οστική ανανέωση, όπως οι οστικές μεταστάσεις.

Επομένως, η ραδιενέργεια του Radium-223 μπορεί να στοχεύσει μοναδικά τις σκληρωτικές οστικές μεταστάσεις, προκαλώντας βλάβη στο DNA των καρκινικών κυττάρων, ενώ το σχετικά φυσιολογικό οστό διατηρείται λόγω του μικρού εύρους ακτινοβολίας.

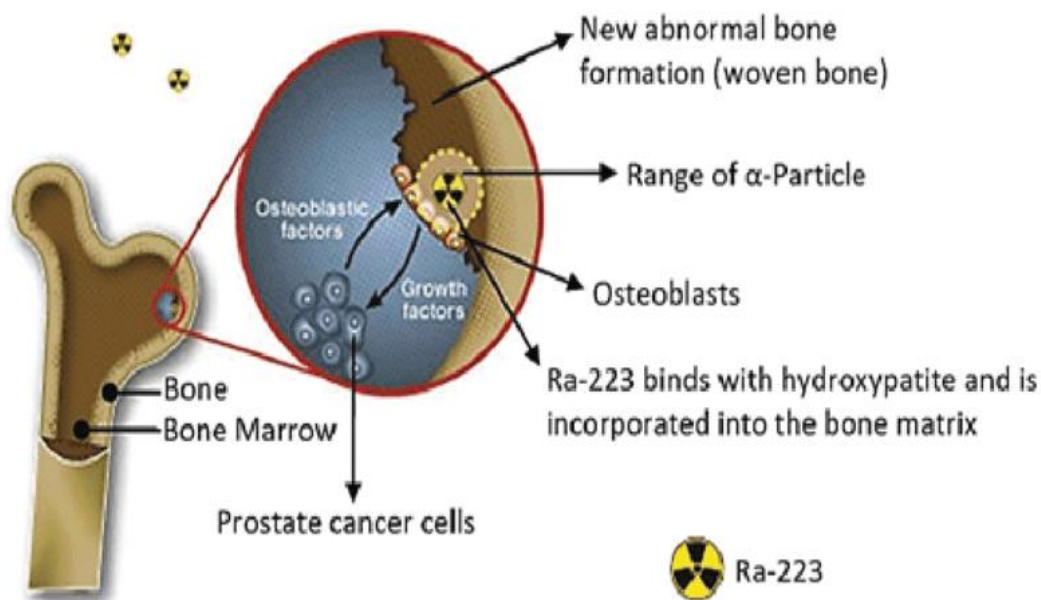
Μόλις εισέλθει στο οστό, το Ra-223 εκπέμπει ακτινοβολία άλφα που μπορεί να σκοτώσει καρκινικά κύτταρα εντός 100 μικρών. Ένα φάρμακο που ονομάζεται χημικά διχλωρίδιο Radio-223 και διατίθεται στο εμπόριο ως Xofigo® [54] χρησιμοποιήθηκε πρόσφατα για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη που έχει δώσει μετάσταση στα οστά.



Σχ. 19 Η δράση του ραδιοφαρμάκου (ράδιο-223) σε καρκινικά κύτταρα. (Mukherji, 2014) [51]

Τα ραδιονουκλεΐδια που εγχέονται στην κυκλοφορία μπορούν να φτάσουν εκεί που μπορούν να φτάσουν τα αιμοφόρα αγγεία. Ωστόσο, αυτό σημαίνει ότι το εσωτερικό των μεγάλων όγκων χωρίς αιμοφόρα αγγεία, δηλαδή περιοχές με μικρή ή καθόλου αιμάτωση του όγκου μπορεί να μην ακτινοβοληθούν και να μην καταστραφούν αποτελεσματικά από τη ραδιενέργεια.

Οι α-εκπομποί έχουν υψηλή γραμμική μεταφορά ενέργειας και οδηγούν σε υψηλή συχνότητα θραύσεων διπλών αλυσίδων του DNA, οι οποίες οδηγούν σε ισχυρή δράση θανάτωσης των καρκινικών κυττάρων. Το μικρό μήκος τροχιάς των 2-10 διαμέτρων κυττάρων ελαχιστοποιεί το αποτέλεσμα της κυτταρικής βλάβης στον περιβάλλοντα υγιή ιστό, αλλά μειώνει επίσης το αποτέλεσμα θανάτωσης του όγκου σε πολύ μικρή απόσταση στο οστό. [52]

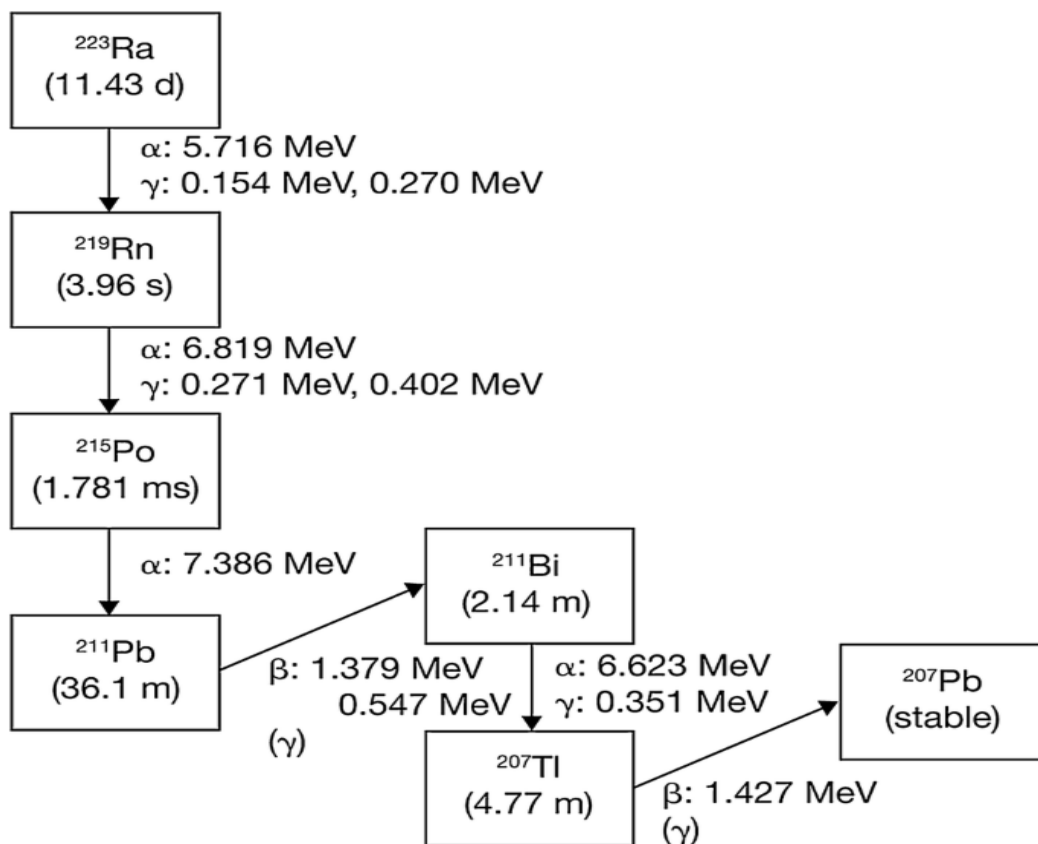


Σχ. 20 Σχηματική απεικόνιση της δράσης του ραδίου-223 στον καρκινικό πλέον προστάτη (Tai-Lung, 2017) [52]

5.2 Φαρμακοκινητική και δοσιμετρία

Το $^{223}\text{RaCl}_2$ έχει φυσικό χρόνο ημιζωής 11,4 ημέρες. Υποβάλλεται σε διάσπαση έξι βημάτων για την παραγωγή του ^{207}Pb μέσω μιας σειράς θυγατρικών α-, β- και γ-εκπομπής (94% ως α-εκπομπή, 4% ως β-εκπομπή και 2% ως γ-εκπομπή). [30] Φαρμακοκινητικές μελέτες σε 10 ασθενείς με εφαρμοζόμενες δραστηριότητες από 50 έως 200 kBq του $^{223}\text{RaCl}_2$ τεκμηρίωσαν ταχεία κάθαρση από το αγγειακό διαμέρισμα, με μόνο 14% (εύρος 9-34%), 2% (εύρος 1,3-3,9%) και 0,5% (εύρος 0,4-1,0%) να παραμένουν στο πλάσμα αμέσως, 4 ώρες και 24 ώρες μετά τη χορήγηση, αντίστοιχα. [31] Η απέκκριση γίνεται κυρίως μέσω του εντέρου

(13% ID) και ένα σημαντικά μικρότερο ποσοστό μέσω των ούρων (2% ID). Το μεγαλύτερο μέρος της χορηγούμενης δραστηρότητας απορροφήθηκε γρήγορα από τα οστά, με ενσωμάτωση άνω του 60 % της χορηγούμενης δραστηρότητας έως τις 4 ώρες. [32]

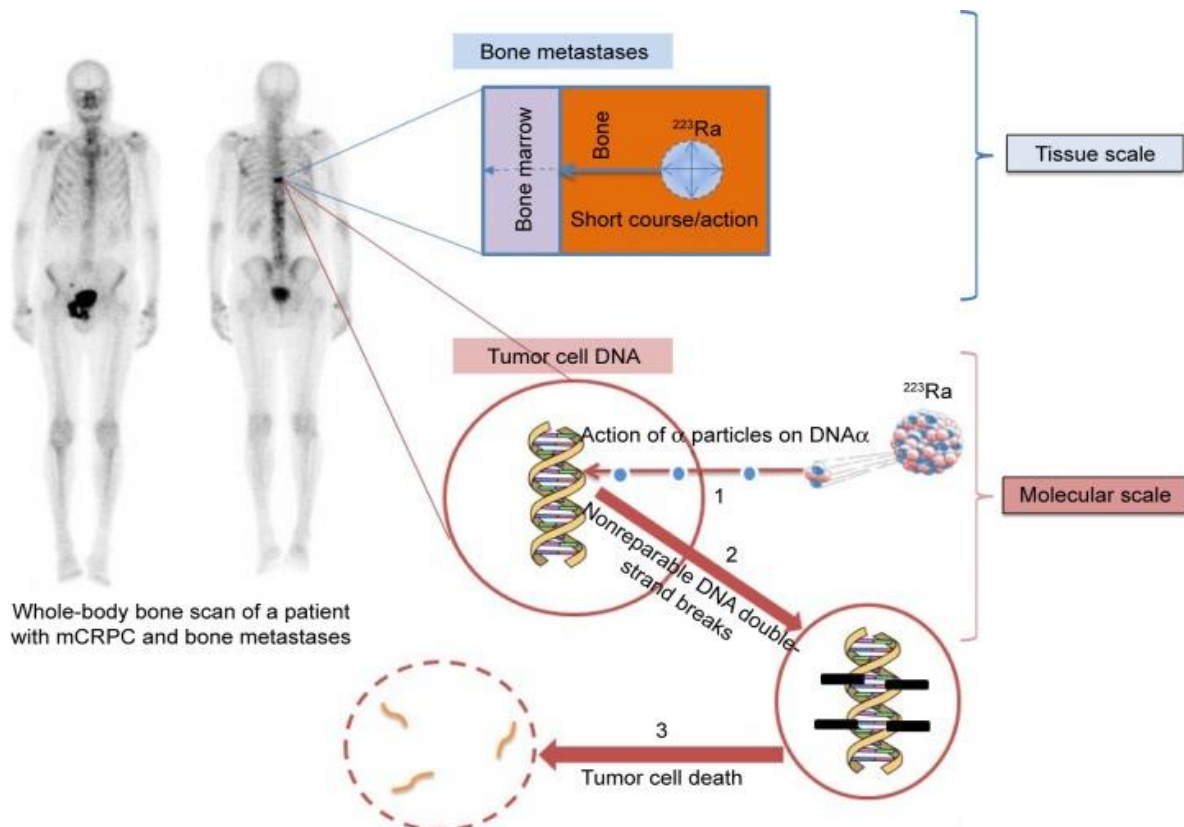


Σχ. 21 Αναπαράσταση της διάσπασης του Ra223 έως την σταθεροποίηση του σε ²⁰⁷Pb. (Simoes, 2018) [53]

Το εξαιρετικά χαμηλό εύρος των α-εκπομπών οδήγησε σε ετερογενή κατανομή της απορροφούμενης από τα κύτταρα δόσης, η οποία εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την απόσταση από το σταθερό ²²³RaCl₂ στις φυσιολογικές οστικές δομές έως τις οστικές μεταστάσεις. Η κύρια ακτινοβολία στον μυελό των οστών προέρχεται από το σταθερό ²²³RaCl₂ στο τραπεζοειδές σύστημα που γειτνιάζει με τα ερυθρά κύτταρα του μυελού των οστών. Συνεπώς, η πρόσληψη στο φλοιώδες οστό δεν συμβάλλει σημαντικά στην τοξικότητα του μυελού. Λαμβάνοντας υπόψη αυτό το σημείο, το τραπεζοειδές μοντέλο χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της δόσης που απορροφάται από τον ερυθρό μυελό σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν αυτή τη θεραπεία. Αυτό το μοντέλο υποθέτει δύο σενάρια: ότι το ραδιοφάρμακο βρίσκεται στη μήτρα του μυελού των οστών που οδηγεί σε χαμηλότερη δόση απορρόφησης ακτινοβολίας- ή ότι ο εντοπισμός είναι στο ενδοοστικό στρώμα που με τη σειρά του οδηγεί σε σημαντικά υψηλότερη δόση. Τα αποτελέσματα από τα τραπεζοειδή μοντέλα διαφέρουν

σημαντικά από τις συνήθειες μεθόδους απορροφούμενου κλάσματος. Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η αύξηση της ποσότητας ραδιενέργειας μπορεί να μην αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο τοξικότητας του μυελού σε αντίθεση με τη μέθοδο υπολογισμού της δόσης απορροφούμενου κλάσματος για έναν β-πομπό. [33] Μετά από ένα πρόγραμμα θεραπείας έξι χορηγήσεων με 0,05 MBq/kg σωματικού βάρους $^{223}\text{RaCl}_2$, η απορροφούμενη δόση *άλφα* στα ενδοστικά κύτταρα των οστών είναι περίπου 16 Gy και η αντίστοιχη απορροφούμενη δόση στον ερυθρό μυελό των οστών είναι περίπου 1,5 Gy. [34, 35, 36] Δοσιμετρικές μελέτες οστικών μεταστάσεων έδειξαν απορροφούμενη δόση 0,7 Gy (εύρος 0,2-1,9 Gy) μετά την πρώτη χορήγηση 50 kBq/kg σωματικού βάρους $^{223}\text{RaCl}_2$. [37]

Πρέπει να σημειωθεί ότι κατά τη χρήση του $^{223}\text{RaCl}_2$, αυτό που θα μπορούσε να είναι πιο σημαντικό είναι η σχετική βιολογική αποτελεσματικότητα (RBE) των α-πολλαπλασιαστών (RBE=5), η οποία είναι περίπου 899 mGy/MBq (εύρος 340-2450 mGy/MBq). Έτσι, η υπολογιζόμενη δόση σχετικής βιολογικής αποτελεσματικότητας (DRBE) για έξι κύκλους $^{223}\text{RaCl}_2$ είναι περίπου 18,9 Gy, η οποία είναι συγκρίσιμη με DRBE 10,4 Gy κατά τη χρήση Σαμαρίου-153-EDTMP ($^{153}\text{SmEDTMP}$) ή 34,0 Gy με τη χρήση $^{89}\text{SrCl}_2$. [38, 39, 40]



Σχ. 22 Σχηματική Αναπαράσταση μηχανισμού δράσης του ραδίου 223 στην μετάσταση (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5593411/>)

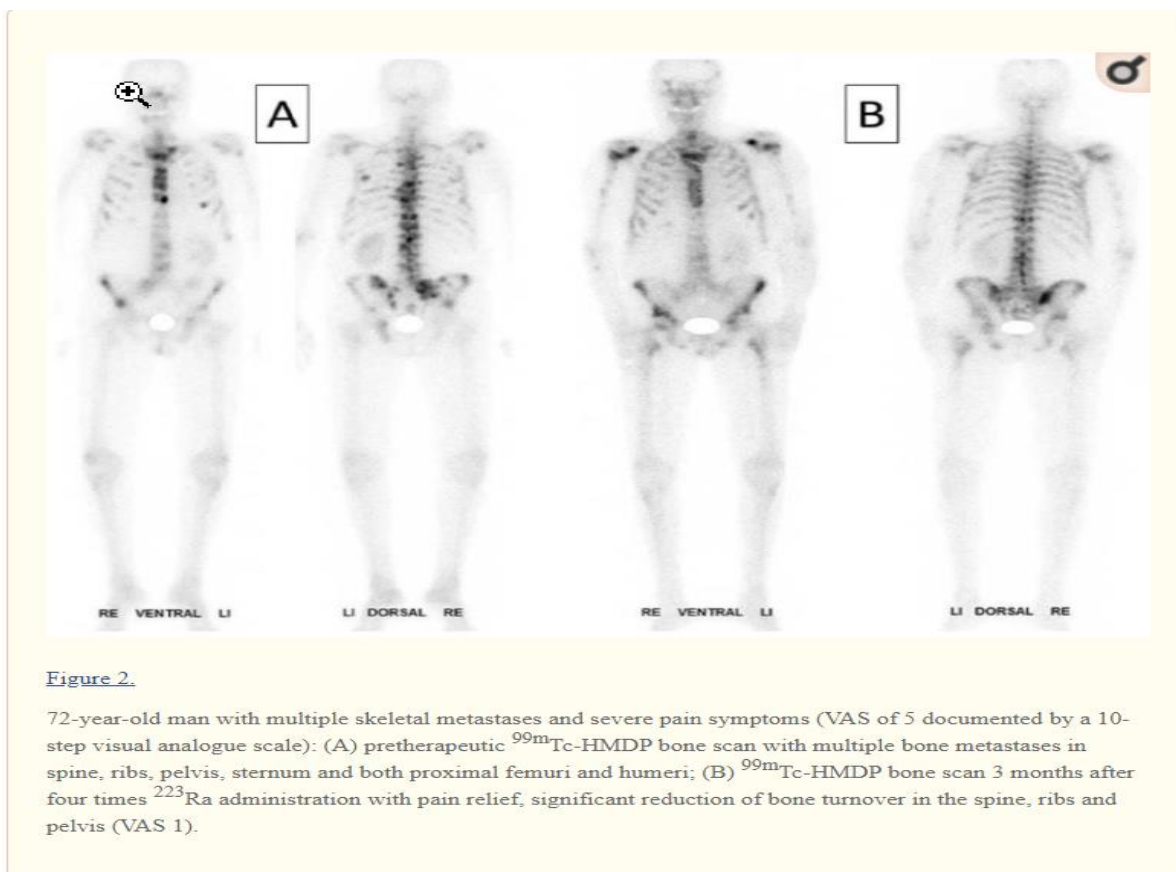


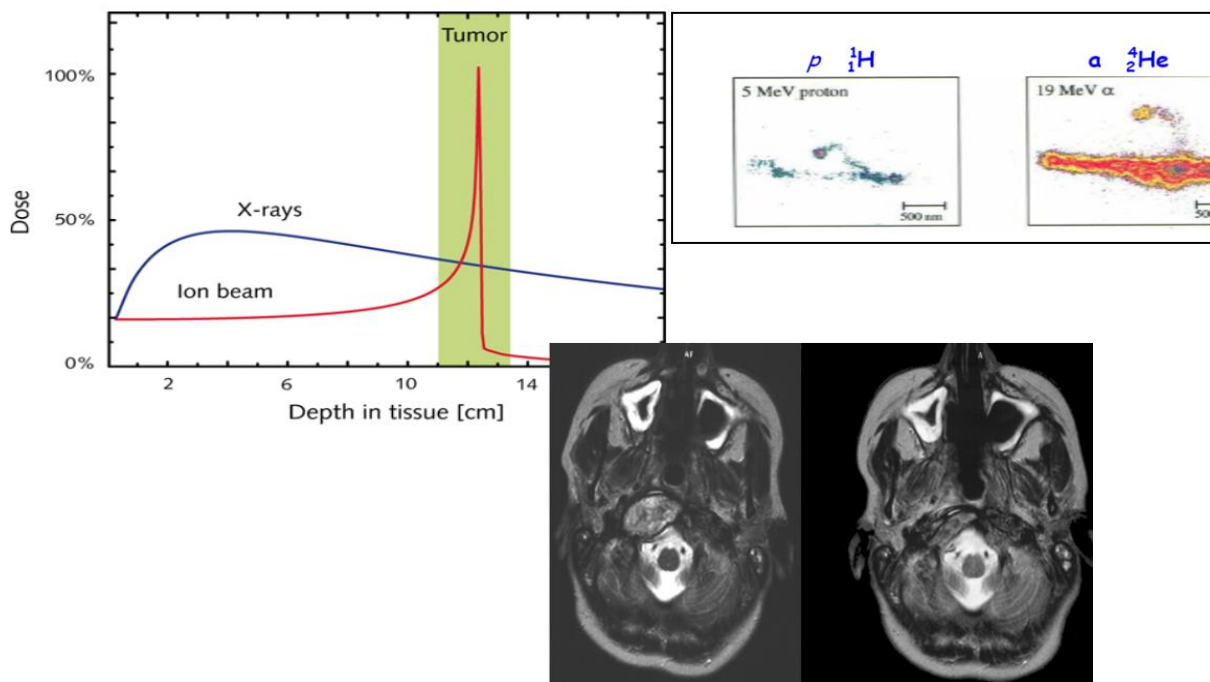
Figure 2.

72-year-old man with multiple skeletal metastases and severe pain symptoms (VAS of 5 documented by a 10-step visual analogue scale): (A) pretherapeutic ^{99m}Tc -HMDP bone scan with multiple bone metastases in spine, ribs, pelvis, sternum and both proximal femuri and humeri; (B) ^{99m}Tc -HMDP bone scan 3 months after four times ^{223}Ra administration with pain relief, significant reduction of bone turnover in the spine, ribs and pelvis (VAS 1).

Σχ. 23 Σχηματική αναπαράσταση ενός 72 χρονών ασθενή μετά από τέσσερις συνδυαστικές θεραπείες με ράδιο 223. (<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1758834016640494>)

5.3 Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμική

Το δραστικό συστατικό του Xofigo είναι το ραδιοϊσότοπο 223 ($^{223}\text{RaCl}_2$), radium Ra 223 dichloride (Xofigo[®] Injection, Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.) [54] το οποίο εκπέμπει σωματίδια άλφα που μιμούνται το ασβέστιο και σχηματίζουν σύμπλοκα με τον ορυκτό υδροξυαπατίτη σε περιοχές αυξημένης οστικής ανανέωσης, όπως οι οστικές μεταστάσεις. Η μεταφορά υψηλής ενέργειας από την απελευθέρωση άλφα αυξάνει τη συχνότητα των θραύσεων του διπλού κλώνου του DNA σε γειτονικά κύτταρα, οδηγώντας σε αντικαρκινική δράση στις οστικές μεταστάσεις. Το εύρος σωματιδίων άλφα του διχλωριούχου ραδιο-223 ανιχνεύει τις επιδράσεις του φαρμάκου και μειώνει τη βλάβη στον περιβάλλοντα φυσιολογικό ιστό. Σε μια τυχαίοποιημένη δοκιμή φάσης 2 που συνέκρινε το ράδιο 223 με εικονικό φάρμακο, παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές υπέρ του ραδίου 223 και στους 5 βιοδείκτες οστικής εναλλαγής.



Σχ. 24 Θεραπεία καρκίνου (Τσιπολίτης, <https://docplayer.gr/35518255-G-tsipolitis.html>)^[13]

5.4 Καρκίνος

Ο όρος «καρκίνος» δεν αποδίδεται σε μια μεμονωμένη ασθένεια, αλλά σε μια ομάδα ασθενειών που χαρακτηρίζονται από ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Σε αντίθεση με τα φυσιολογικά κύτταρα του σώματός μας που αναπτύσσονται, διαιρούνται και πεθαίνουν με αυστηρά ελεγχόμενο τρόπο, τα καρκινικά κύτταρα διαφέρουν στο ότι συνεχίζουν να διαιρούνται ανεξέλεγκτα. Αυτό οδηγεί στην ανάπτυξη μεγάλου αριθμού κυττάρων, που ονομάζονται όγκοι. Οι όγκοι μπορεί να είναι καλοήθεις ή κακοήθεις. Στους κακοήθεις όγκους, τα κύτταρα παρουσιάζουν διαφορετική μορφολογία από την κανονική, εισβάλλουν στους παρακείμενους ιστούς και μέσω της κυκλοφορίας του αίματος ή της λέμφου, μπορούν να κάνουν μετάσταση σε άλλα μέρη του σώματος για να σχηματίσουν δευτερογενείς όγκους, ένα φαινόμενο που ονομάζεται μετάσταση. Σε αυτό το άρθρο, θα συζητήσουμε τις μεταστάσεις από προχωρημένο ανδρικό καρκίνο του προστάτη.

Τα κύτταρα στο σώμα μας αναπτύσσονται φυσικά, διαιρούνται και πεθαίνουν με αυστηρά ελεγχόμενους τρόπους. Όμως τα καρκινικά κύτταρα δεν επηρεάζονται από την απόπτωση ή άλλες μορφές προγραμματισμένων διαδικασιών κυτταρικού θανάτου.

Ουσιαστικά είναι η αδυναμία του σώματος να αναπαράγει τον μοριακό κώδικα με τον τρόπο που μπορεί στους μύκητες. Είναι ουσιαστικά μια αδύναμη μορφή στην αντιγραφή του DNA.

Κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής και στην ενήλικη ζωή, τα ανθρώπινα κύτταρα διαιρούνται πολύ γρήγορα. Στη συνέχεια, τα κύτταρα διαιρούνται για να αντικαταστήσουν άλλα κύτταρα που έχουν φθαρεί ή έχουν πεθάνει. Τα καρκινικά κύτταρα διαφέρουν από τα φυσιολογικά κύτταρα στο ότι συνεχίζουν να διαιρούνται ανεξέλεγκτα, λόγω μεταλλάξεων στο γονιδίωμα και ενός ενζύμου που ονομάζεται τελομεράση, το οποίο βρίσκεται μόνο στα κύτταρα γαμετών και στα καρκινικά κύτταρα. Τα κύτταρα που εκφράζουν την τελομεράση ονομάζονται αθανατοποιημένα κύτταρα. Αυτό οδηγεί στην ανάπτυξη μεγάλου αριθμού κυττάρων, που ονομάζονται όγκοι.

5.5 Σχέση DNA και καρκίνου

Το DNA είναι η χημική οργανική ουσία που βρίσκεται στον πυρήνα των κυττάρων και κατέχει τις οδηγίες για τη σύνθεση των πρωτεϊνών και βέβαια μαζί με τις ιστόνες αποτελούν χρωμοσώματα. Είναι σημαντικό για όλα τα κύτταρα και όλα τα έμβια και μη έμβια όντα γιατί είναι:

1. Υπεύθυνο για τη μετάδοση γενετικών πληροφοριών σε νέα κύτταρα κατά τη διάρκεια της κυτταρικής διαίρεσης,
2. Υπεύθυνο για τη μετάδοση γενετικών πληροφοριών από τη μια γενιά στην άλλη κατά την αναπαραγωγή και
3. Υπεύθυνο στο να δώσει οδηγίες για την οικοδόμηση πρωτεϊνών, οι οποίες με τη σειρά τους επιτελούν τις πιο σημαντικές λειτουργίες του κυττάρου.

Εν ολίγοις, ένας οργανισμός (είτε αμοιβάδα είτε άνθρωπος) δεν μπορεί να κάνει τίποτα χωρίς DNA. Δεν μπορεί να εκτελέσει τις κανονικές του λειτουργίες, να αντικαταστήσει τα κατεστραμμένα κύτταρα και να αναπαραχθεί. Λόγω της σημασίας του DNA στη βιολογία, οι επιστήμονες εργάστηκαν (και συνεχίζουν να εργάζονται) για δεκαετίες για να κατανοήσουν πώς λειτουργεί το DNA. Ωστόσο, δεν μπορούν να απαντήσουν σε θεμελιώδεις ερωτήσεις σχετικά με τη λειτουργία του DNA χωρίς πρώτα να κατανοήσουν τη δομή του. Χάρη στη δουλειά των James Watson, Francis Crick, Linus Pauling και πολλών άλλων επιστημόνων, γνωρίζουμε πλέον ότι το DNA είναι ένα μόριο. έλικα), που αποτελείται από δύο συμπληρωματικές αλυσίδες φωσφορικών ομάδων με συνδεδεμένες βάσεις.

Η αλληλουχία των βάσεων (A, G, C και T) παρέχει όλες τις γενετικές πληροφορίες που απαιτούνται για την πραγματοποίηση κυτταρικών δραστηριοτήτων. Μια μετάλλαξη είναι μια μόνιμη αλλαγή στο DNA. Οι μεταλλάξεις μπορεί να συμβούν αυθόρμητα χωρίς προφανή λόγο

ή ως απόκριση στην ακτινοβολία, το υπεριώδες φως, ορισμένες χημικές ουσίες ή ιούς. Ορισμένες μεταλλάξεις περιλαμβάνουν την αντικατάσταση ενός ζεύγους βάσεων με ένα άλλο, όπως η εισαγωγή ενός ζεύγους G-C αντί ενός ζεύγους T-A. Σε άλλες περιπτώσεις, ένα ή περισσότερα ζεύγη βάσεων μπορούν να προστεθούν ή να αφαιρεθούν από την αλυσίδα. Μερικές φορές τεράστια τμήματα τροποποιούνται, αναδιατάσσονται ή δεν ευθυγραμμίζονται σωστά.

Οι μεταλλάξεις μπορεί να προκαλέσουν κυτταρικό θάνατο, αλλαγές στον τρόπο λειτουργίας των κυττάρων ή σε ορισμένες περιπτώσεις καρκίνο. Ο καρκίνος είναι μια δυσλειτουργία στη διαδικασία της κυτταρικής διαίρεσης και οι ηλικιωμένοι τείνουν να επηρεάζονται.

5.6 Ακτινοβολία και καρκίνος

Η έκθεση στην ακτινοβολία είναι γνωστό ότι είναι μια από τις πιο σημαντικές αιτίες μεταλλαξογένεσης και επαγωγής προκαρκινικών και καρκινικών καταστάσεων. Το ραδόνιο, και τα μεγάλα, φορτισμένα σωματίδια άλφα που απελευθερώνονται από το ραδόνιο καθώς και τα προϊόντα διάσπασής του έχουν τη δυνατότητα να προκαλέσουν σοβαρή βλάβη στο DNA. Τα σωματίδια άλφα μπορούν να χτυπήσουν μόρια DNA και να προκαλέσουν πραγματική δομική βλάβη και πιο συγκεκριμένα πολλαπλές ή σύνθετες βλάβες. Τα φορτισμένα σωματίδια άλφα προκαλούν επίσης χημική βλάβη στα μόρια του νερού γύρω από τα κύτταρα και το DNA τους. Το παράδοξο και το υπέροχο με την επιστήμη είναι ότι η έκθεση στην ακτινοβολία είναι επίσης μια αποτελεσματική θεραπεία του καρκίνου. Υπάρχουν διάφορες θεραπείες με διαφορετική ακτινοβολία, άλφα, βήτα γάμμα. Στην εργασία αυτή θα ασχοληθούμε με την ακτινοβολία άλφα. [20]

Σε υψηλές δόσεις, η ακτινοθεραπεία σκοτώνει τα καρκινικά κύτταρα ή επιβραδύνει την ανάπτυξή τους καταστρέφοντας κυρίως το DNA τους. Τα καρκινικά κύτταρα με ανεπανόρθωτη βλάβη στο DNA σταματούν να διαιρούνται ή πεθαίνουν. Όταν τα κατεστραμμένα κύτταρα πεθαίνουν, διασπώνται και απομακρύνονται από το σώμα. Η διαδικασία αυτή βέβαια μπορεί να διαρκέσει αρκετές μέρες. [38, 21]

Υπάρχουν δύο κύριοι τύποι ακτινοθεραπείας, η εξωτερική δέσμη και η εσωτερική δέσμη.

• Εξωτερική ακτινοθεραπεία

Η θεραπεία με εξωτερική ακτινοβολία προέρχεται από ένα μηχάνημα που στοχεύει την ακτινοβολία στον καρκίνο. Δεν αγγίζει τον ασθενή, αλλά μπορεί να κινηθεί γύρω από τον

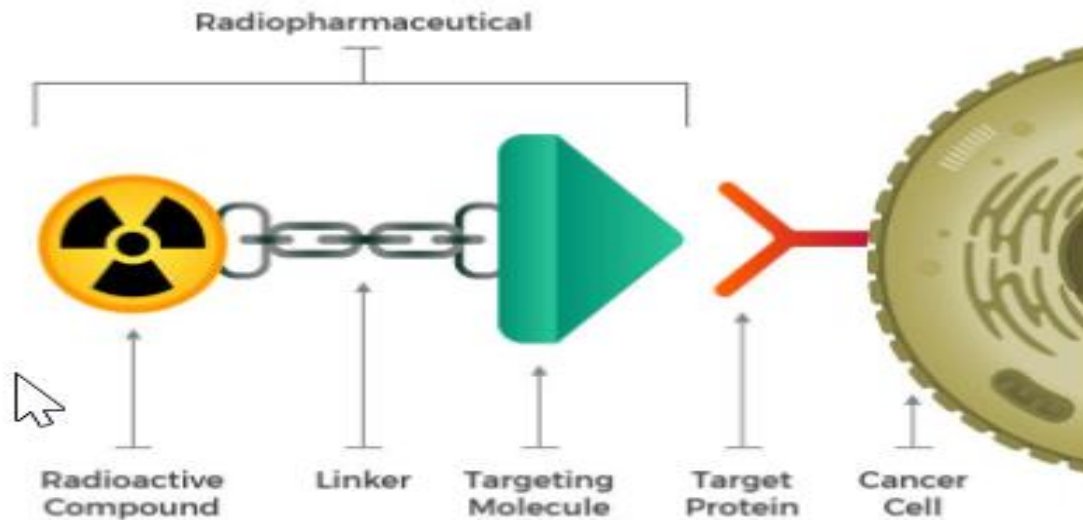
ασθενή, στέλνοντας ακτινοβολία σε μέρη του σώματος του ασθενούς από πολλές κατευθύνσεις. Η θεραπεία με εξωτερική ακτινοβολία είναι μια τοπική θεραπεία, που σημαίνει ότι θεραπεύει ένα συγκεκριμένο μέρος του σώματος

- *Εσωτερική ακτινοθεραπεία*

Η εσωτερική ακτινοθεραπεία είναι μια θεραπευτική μέθοδος κατά την οποία μια πηγή ακτινοβολίας τοποθετείται μέσα στο σώμα. Η πηγή ακτινοβολίας μπορεί να είναι στερεή ή υγρή.

Στερεά: Η ακτινοθεραπεία εσωτερικής στερεάς πηγής ονομάζεται βραχυθεραπεία. Σε αυτόν τον τύπο θεραπείας, ένας σπόρος, μια κορδέλα ή μια κάψουλα που περιέχει μια ραδιενεργή πηγή τοποθετείται στο σώμα, μέσα ή κοντά στον όγκο. Όπως η εξωτερική ακτινοθεραπεία, η βραχυθεραπεία είναι μια τοπική θεραπεία που θεραπεύει μόνο ένα συγκεκριμένο μέρος του σώματος. Στη βραχυθεραπεία, μια πηγή ακτινοβολίας στο σώμα εκπέμπει ακτινοβολία για μια χρονική περίοδο.

Υγρή: Η εσωτερική ακτινοθεραπεία με υγρή πηγή ονομάζεται συστηματική θεραπεία. Συστημική σημαίνει ότι η θεραπεία ταξιδεύει μέσω των ιστών του σώματος καθώς η κυκλοφορία του αίματος αναζητά και σκοτώνει τα καρκινικά κύτταρα. Οι ασθενείς λαμβάνουν συστηματική ακτινοθεραπεία με κατάποση, ενδοφλέβια, ενδοφλέβια ή ένεση. Στην ακτινοθεραπεία ολόκληρου του σώματος, τα σωματικά υγρά όπως τα ούρα, ο ιδρώτας και το σάλιο εκπέμπουν ακτινοβολία για μια χρονική περίοδο.



Σχ. 25 Διάγραμμα που δείχνει ένα ραδιοφάρμακο και τη δομή του, η οποία περιλαμβάνει μια ραδιενεργό ένωση, έναν συνδετικό παράγοντα και ένα μόριο στόχευσης.
 (<https://ogkologos.com/radiopharmaceuticals-radiation-therapy-enters-the-molecular-age/>)

Τα ραδιοφάρμακα παρέχουν ακτινοθεραπεία απευθείας σε συγκεκριμένα καρκινικά κύτταρα. Η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου και την ανακούφιση των συμπτωμάτων του καρκίνου. Όταν χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου, η ακτινοθεραπεία μπορεί να θεραπεύσει τον καρκίνο, να αποτρέψει την επανεμφάνιση του καρκίνου ή να σταματήσει ή να επιβραδύνει τον καρκίνο. Όταν χρησιμοποιούνται θεραπείες για την ανακούφιση των συμπτωμάτων, ονομάζονται παρηγορητική φροντίδα. Η εξωτερική ακτινοβολία μπορεί να συρρικνώσει τους όγκους για τη θεραπεία του πόνου και άλλων προβλημάτων που προκαλούνται από όγκους. Ο καρκινικός πόνος που έχει εξαπλωθεί στα οστά μπορεί να αντιμετωπιστεί με φάρμακα συστηματικής ακτινοθεραπείας που ονομάζονται ραδιοφάρμακα. [41]

Ειδικό Μέρος Β

Κεφάλαιο 6ο

6.1 Πρωτόκολλο μελέτης

Στα πλαίσια της πρακτικής μου άσκησης, η οποία πραγματοποιήθηκε στο νοσοκομείο NIMΤΣ στην Αθήνα, ήρθα σε επαφή και σε συνεργασία με την διευθύντρια του εργαστηρίου Μανέτου Αγγελική MSc, PhD, Ακτινοφυσικό ιατρικής NIMΤΣ –εμπειρογνώμονά Ιατρικής Φυσικής και Ακτινοπροστασίας αλλά και τους ιατρούς Ζαφειράκη Αθανάσιο, MD, MSc, PhD, ιατρό πυρηνικής φυσικής και Δντη του Τμήματος Πυρηνικής Ιατρικής NIMΤΣ και Λυμούρη Γεώργιο, MD, BSc, PhD καθηγητή και ιατρό πυρηνικής ιατρικής NIMΤΣ, παίρνοντας μέρος σε ένα πλήθος δραστηριοτήτων του τμήματος. Παράλληλα, παρακολούθησα όλα τα στάδια της διάγνωσης και θεραπείας με ραδιοφάρμακα, καθώς και την εξέλιξη και την πορεία ενδιαφερόντων περιστατικών για την καταπολέμηση του καρκίνου του προστάτη σε ηλικιωμένους ασθενείς, και συγκεκριμένα σε μεταστατικούς όγκους του συγκεκριμένου καρκίνου στα οστά της σπονδυλικής στήλης.

Οι θεραπείες με σωματίδια άλφα οι οποίες έχουν αρχίσει να εφαρμόζονται τελευταία παρατείνοντας τη ζωή ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του προστάτη που έχει κάνει μετάσταση στα οστά, άνοιξαν νέους ορίζοντες στους ερευνητές οι οποίοι ξεκίνησαν να τις δοκιμάζουν και σε άλλες ανθεκτικές μορφές καρκίνου. Οι συγκεκριμένες θεραπείες βασίζονται στη στοχευμένη μεταφορά των σωματιδίων άλφα -ακτινοβολία υψηλής ενέργειας αλλά μικρής εμβέλειας- στα καρκινικά κύτταρα (*Targeted Alpha Therapy - TAT*). Με τον τρόπο αυτό συμβάλλουν στη θεραπεία του καρκίνου -καθώς μπλοκάρουν όλους τους μηχανισμούς αντίστασης της νόσου- μειώνοντας παράλληλα τις βλάβες στους γειτονικούς υγιείς ιστούς. Ο στόχος με τη θεραπεία αυτή είναι η εστιασμένη καταστροφή των καρκινικών κυττάρων χωρίς να βλάπτονται οι υγιείς ιστοί που βρίσκονται στην γύρω περιοχή.

Ήδη μελέτες σε ασθενείς και δεδομένα από την καθημερινή κλινική πράξη έχουν δείξει ότι με την πρώτη αυτή καινοτόμα θεραπεία με το διχλωριούχο ράδιο-223, παρατείνεται σημαντικά και βελτιώνεται η ποιότητα ζωής σε άνδρες με ευνουχοάντοχο μεταστατικό καρκίνο του προστάτη ο οποίος έχει δώσει μεταστάσεις στα οστά.

Το διχλωριούχο ράδιο-223 στοχεύει επιλεκτικά σε περιοχές με αυξημένο οστικό μεταβολισμό, όπως οι οστικές μεταστάσεις, και εκπέμπει σωματίδια άλφα που προκαλούν κυτταρικό θάνατο. Αυτό καταστρέφει άμεσα τα καρκινικά κύτταρα και βοηθά στη διάσπαση του κύκλου των οστικών μεταστάσεων, χωρίς να προκαλεί σοβαρή βλάβη στον περιβάλλοντα ιστό. Το ραδιοϊσότοπο αυτό έχει την ιδιότητα ταχείας απόδοσης υψηλής ενέργειας σε σχετικά πολύ μικρότερη απόσταση από ότι τα β σωματίδια, τα οποία έχουν χρησιμοποιηθεί

παλαιότερα σε ιατρικές εφαρμογές, με αποτέλεσμα την ελαχιστοποίηση της τοξικής επίδρασης στα γειτονικά όργανα και ιδιαίτερα στο μυελό των οστών. [54]

Η χρήση του ραδιοφάρμακου, ράδιο 223 (εμπορική ονομασία : *Xofigo[®] Injection, Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.*) [54] ως θεραπευτικό φάρμακο στη συγκεκριμένη νόσο και στη συνέχεια η σμίκρυνση των καρκινικών μεταστάσεων στα οστά λόγω βλαβών από την ακτινοβολία άλφα στον όγκο, γέννησαν την ιδέα και τη σκέψη να μελετηθεί περισσότερο η ακτινοβολία του φαρμάκου και να γίνει μια προσπάθεια προσομοίωσης του αποτελέσματος της δράσης του και της σύγκρισης με πραγματικά και ρεαλιστικά αποτελέσματα σε ασθενείς.

Στην κλινική, πριν την έναρξη της θεραπείας, διεξάγονται υπολογισμοί για την δοσολογία και το θεραπευτικό σχήμα που θα ακολουθηθεί στους ασθενείς. Αυτές συμπεριλαμβάνουν αξονική τομογραφία σε κάθε έναν από τους ασθενείς πριν την θεραπεία με το ραδιοφαρμακευτικό διάλυμα. Γίνονται λεπτομερείς μετρήσεις των διαστάσεων των μεταστάσεων του όγκου στην σπονδυλική στήλη του ασθενούς, με την βοήθεια εξειδικευμένων ακτινολόγων και καταγραφή αυτών, με σκοπό τη σύγκριση ανά τακτά και συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα κατά την διάρκεια της θεραπείας, με επανάληψή της αξονικής τομογραφίας και της μέτρησης των διαστάσεων του όγκου.

Ο επιβλέπων καθηγητής της διπλωματικής μου στο τμήμα της Φυσικής του Μετσόβιου Πολυτεχνείου πρότεινε να προσπαθήσουμε να χρησιμοποιήσουμε όλα αυτά τα δεδομένα για τη δημιουργία ενός κώδικα πρόβλεψης των βλαβών που θα προκληθούν από το ραδιοφάρμακο στα καρκινικά κύτταρα αλλά και στους γύρω υγιείς ιστούς, ώστε να γίνει μια σύγκριση με τα πραγματικά δεδομένα από τις απεικονιστικές μεθόδους στους ασθενείς, με την συνεργασία των θεραπόντων ιατρών.

Την ιδέα του επιβλέποντα καθηγητή, ακολούθησε μια σειρά επαφών και συσκέψεων με τους ιατρούς, τους οικολόγους και ακτινοφυσικούς του NIMTΣ, και έρευνα στη διεθνή βιβλιογραφία της θεραπείας με ακτινοβολία άλφα, τέτοιων όγκων και μεταστάσεων. Ταυτόχρονα ξεκίνησε και η διαδικασία της δημιουργίας εικονικής γεωμετρίας με μαθηματικά μοντέλα της περιοχής των οστικών μεταστάσεων και τη μέτρηση της δόσης που έλαβε από ακτινοβολίες άλφα, βήτα και γάμα, μέσω του προγράμματος *Monte Carlo N-Particle Transport* (MCNP).

Έπειτα μέσω του κώδικα MCDS πραγματοποιήθηκε μία εκτίμηση των βλαβών στο DNA, μέσω των δόσεων που είχαμε προ-υπολογίσει.

6.2 Υπολογισμοί

Κάθε χιλιοστόλιτρο διαλύματος περιέχει 1.100 kBq διγλωριούχου ραδίου-223 (30 *microcurie*), που αντιστοιχεί σε 0,58 ng ραδίου-223, κατά την ημερομηνία αναφοράς. Το ράδιο υπάρχει στο διάλυμα ως ελεύθερο δισθενές κατιόν.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 6 mL διαλύματος [6.600 kBq (178 *microcurie*) διγλωριούχου Ραδίου-223 κατά την ημερομηνία αναφοράς]. Τα ανενεργά συστατικά είναι 6,3 mg/ml χλωριούχο νάτριο USP (παράγοντας τόνωσης), 7,2 mg/ml κιτρικό νάτριο USP (για ρύθμιση του pH), 0,2 mg/ml υδροχλωρικό οξύ USP (για ρύθμιση του pH) και νερό για ενέσιμα USP.

Το μοριακό βάρος του διγλωριούχου ραδίου-223, $^{223}\text{RaCl}_2$, είναι 293,9 g/mol.

Το ράδιο-223 έχει χρόνο ημιζωής 11,4 ημέρες. Η ειδική δραστηριότητα του ραδίου-223 είναι 1,9 MBq (51,4 *microcurie*)/ng.

Βάρος ασθενούς : 125 kg

- Χορηγήθηκαν στον ασθενή δύο φιαλίδια των 6ml έκαστο.
- $6\text{ml} \cdot 1.100 \frac{\text{KBq}}{\text{ml}}$: 12.00 CET
- *Reference date* : 26-10-21

Θεωρητικός Υπολογισμός

- Ενεργότητα/vial την REF date : 6.6 MBq (26-10-21)
- Ενεργότητα/vial την ημερομηνία χορήγησης 4.3 MBq (03-11-21)

$T_{1/2} = 11.4 \text{ days}$

CET : 12:00 π.μ. -----> Ωρα Αθήνας : 10:00 π.μ.

Άρα:

$$\frac{\text{Ενεργότητα}}{\text{ml}} = \frac{4.36 \text{ (MBq)}}{6} \left(\frac{\text{MBq}}{\text{ml}} \right) = \frac{0.72 \text{ MBq}}{\text{ml}}$$

- Χορηγούμενη ενεργότητα:

$$\frac{55 \text{ KBq}}{\text{kg}} \cdot \left(\frac{1}{0.72} \left(\frac{\text{MBq}}{\text{ml}} \right) \right) \cdot 125 \text{ Kg} = 9.5 \text{ ml (όγκος χορήγησης)}$$

$$9.5 \text{ ml} \cdot 0.72 \frac{\text{MBq}}{\text{ml}} = 6.8 \text{ MBq} \approx 0.184 \text{ mCi}$$

Καθε ml περιεχει 0.58ng ^{223}Ra

Τα 9.5 ml περιεχουν $0.58 \cdot 10^{-9} \text{ g } ^{223}\text{Ra}$

$$0.58 \cdot 10^{-9} \text{ g} \cdot 9.5 \text{ ml} = 5.51 \cdot 10^{-9} \text{ g } ^{223}\text{Ra}$$

Άρα για τον υπολογισμό των ατόμων του ραδίου στο φιαλίδιο :

Το μοριακό βάρος του $^{223}\text{Ra} = 296.91 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$

Έχουμε :

$$\frac{(5.51 \cdot 10^{-9} \text{ g } ^{223}\text{Ra})}{296.91 \frac{\text{g}}{\text{mol}}} = 1.9 \cdot 10^{-11} \text{ mol}$$

Και άρα:

$$1.9 \cdot 10^{-11} \text{ mol} \cdot 6.022 \cdot 10^{23} \left(\frac{\text{atom}}{\text{mol}} \right) = 1.1 \cdot 10^{13} \text{ atoms } ^{223}\text{Ra}$$

6.3 MCNP

Το *Monte Carlo N-Particle Transport (MCNP)* είναι ένας κώδικας μεταφοράς ακτινοβολίας Monte Carlo γενικού σκοπού, συνεχούς ενέργειας, γενικευμένης γεωμετρίας, χρονικής εξάρτησης, σχεδιασμένος για την παρακολούθηση πολλών τύπων σωματιδίων σε μεγάλα εύρη ενεργειών και αναπτύχθηκε από το *Los Alamos National Laboratory*.

Οι συγκεκριμένοι τομείς εφαρμογής περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, την ακτινοπροστασία και τη δοσιμετρία, τη θωράκιση ακτινοβολίας, την ακτινογραφία, την ιατρική φυσική, την ασφάλεια πυρηνικής κρισιμότητας, τον σχεδιασμό και την ανάλυση ανιχνευτών, την καταγραφή πυρηνικών πετρελαιοπηγών, τον σχεδιασμό στόχων επιταχυντών, τον σχεδιασμό αντιδραστήρων σχάσης και σύντηξης, την απολύμανση και τον παροπλισμό.

Ο κώδικας αντιμετωπίζει μια αυθαίρετη τρισδιάστατη διαμόρφωση υλικών σε γεωμετρικά κελιά που οριοθετούνται από επιφάνειες πρώτου και δεύτερου βαθμού και ελλειπτικούς τόρους τέταρτου βαθμού.

Συνήθως χρησιμοποιούνται δεδομένα διατομής κατά σημείο, αν και είναι επίσης διαθέσιμα δεδομένα κατά ομάδα. Για τα φωτόνια, ο κώδικας λαμβάνει υπόψη την ασυνεπή και συνεπή σκέδαση, την πιθανότητα εκπομπής φθορισμού μετά από φωτοηλεκτρική απορρόφηση, την απορρόφηση στην παραγωγή ζεύγους με τοπική εκπομπή ακτινοβολίας εκμηδένισης και την ακτινοβολία bremsstrahlung. Για τη μεταφορά ηλεκτρονίων χρησιμοποιείται ένα μοντέλο συνεχούς επιβράδυνσης που περιλαμβάνει τα ποζιτρόνια, τις k ακτίνες- χ και το bremsstrahlung, αλλά δεν περιλαμβάνει εξωτερικά ή αυτοπροκαλούμενα πεδία. [42]

Σημαντικά τυποποιημένα χαρακτηριστικά που καθιστούν το MCNP πολύ ευέλικτο και εύκολο στη χρήση περιλαμβάνουν μια ισχυρή γενική πηγή, πηγή κρισιμότητας και πηγή επιφανείας- τόσο γεωμετρικά όσο και υπολογιστικά plotters εξόδου- μια πλούσια συλλογή τεχνικών μείωσης της διακύμανσης- μια ευέλικτη δομή υπολογισμού- και μια εκτεταμένη συλλογή δεδομένων διατομών.

Η βασική αξία που παρέχει το MCNP είναι μια δυνατότητα πρόβλεψης που μπορεί να αντικαταστήσει ακριβιά ή αδύνατο να εκτελεστούν πειράματα. Συχνά χρησιμοποιείται για το σχεδιασμό μετρήσεων μεγάλης κλίμακας παρέχοντας σημαντική εξοικονόμηση χρόνου και κόστους στην κοινότητα.

Η μεγάλη εμπιστοσύνη της διεθνούς κοινότητας χρηστών στις προγνωστικές δυνατότητες του MCNP βασίζεται στις επιδόσεις του με σύνολα δοκιμών επαλήθευσης και επικύρωσης, σε συγκρίσεις με τους προηγούμενους κώδικες, σε αυτοματοποιημένες δοκιμές, στις υποκείμενες υψηλής ποιότητας πυρηνικές και ατομικές βάσεις δεδομένων και σε σημαντικές δοκιμές από τους χρήστες του. [43]

6.3.1 Είσοδος MCNP

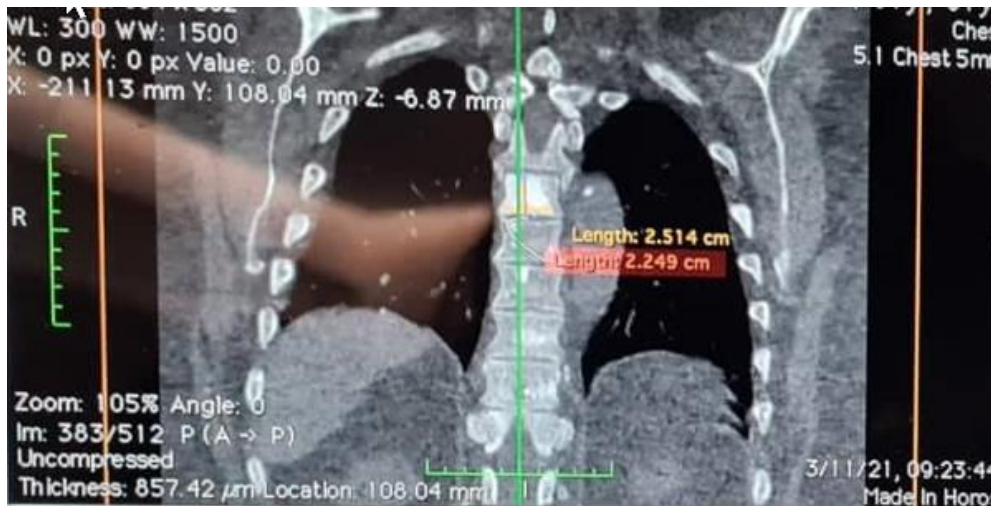
Για να μπορέσουμε να μελετήσουμε σωστά την δόση στον όγκο κάναμε χρήση διαφορετικών MCNP κωδικών ξεχωριστά για σωμάτια άλφα , ηλεκτρόνια και φωτόνια.

Ο κώδικας για τα σωμάτια άλφα μέσω της εντολής *par=34* φαίνεται αναλυτικά στο Παράρτημα Α:

ALPHA PARTICLES	
C	*****
C	SIMPLE EXAMPLE
C	*****
C	***** BLOCK 1: CELLS
C	rithmos dosis ston ogo
C	--- Room

..... (ολόκληρος ο κώδικας στο Παράρτημα Α).

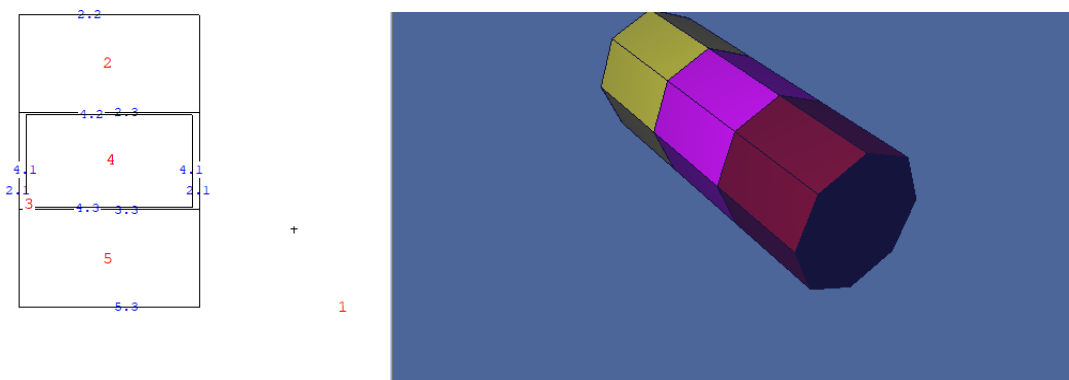
Ουσιαστικά κατασκευάσαμε πέντε διαφορετικά κελιά τα οποία αντιπροσωπεύουν τους τρεις σπονδύλους με αριθμό 2, 3, 5 και με το κελί νούμερο 4 τον όγκο. Επίσης χρησιμοποιήσαμε και ένα κελί με αριθμό 6 για να εκφράσουμε την δόση την οποία δέχεται και ο υγιής ιστός, έξω από τους σπονδύλους και τον όγκο.



Σχ. 26 Η πραγματική αξονική που πραγματοποιήθηκε στον ασθενή πριν την ακτινοθεραπεία και η μέτρηση των διαστάσεων του όγκου που χρησιμοποιήθηκαν στον κώδικα. (NIMTΣ Αθήνα)

Με βάση αυτά τα δεδομένα κατασκευάσαμε την γεωμετρία μέσα στον κώδικα και έτσι η αναπαράσταση της μέσω του Visual Editor το οποίο είναι πρόγραμμα που περιλαμβάνεται στο MCNP και αποτελεί εργαλείο οπτικοποίησης της διάταξης που περιγράφεται από τον χρήστη. Το περιβάλλον αυτό λέγεται Visual Editor και διαθέτει μεταφραστή που ελέγχει τον κώδικα που εισάγει ο χρήστης (Compiler). Τέλος, μπορεί και απεικονίζει σε τρεις διαστάσεις (3Dviewer) μεμονωμένα τα αντικείμενα κελιά αλλά και όλη την διάταξη μαζί.

Μπορούμε να δούμε και σαν εικόνα την γεωμετρία που κατασκευάσαμε και εξηγήσαμε παραπάνω στο MCNP, αναπαριστώντας τους τρεις σπονδύλους και τον περιεχόμενο σε έναν από αυτούς όγκο, όπως φαίνεται στο σχήμα.



Σχ. 27 Δισδιάστατη και τρισδιάστατη απεικόνιση της κατασκευασμένης γεωμετρίας στο MCNP όπως αυτή δίνεται από το Visual Editor αριστερά και δεξιά αντίστοιχα.

Επίσης στην είσοδο του MCNP χρησιμοποιήσαμε τις διάφορες ενέργειες που εκπέμπονται κατά την διάρκεια της διάσπασης του ραδίου για τις ακτινοβολίες άλφα , βήτα και γάμμα. Μπορούμε να τις δούμε αναλυτικά στον παρακάτω πίνακα:

ΑΛΦΑ		ΒΗΤΑ		ΓΑΜΜΑ	
Probability	MeV	Probability	MeV	Probability	MeV
99,99	7,3861	91,32	0,4713	13,7	0,269459
79,4	6,891	1,63	0,3137	8	0,15
83,54	6,6229	6,28	0,1602	40	0,08
12,9	6,5526	99,729	0,4925	6,37	0,40181
7,5	6,425				
16,19	6,2782				
1	5,873				
8,9	5,747				
51,2	5,71623				
25	5,60673				
8,9	5,5398				
1	5,5016				
1,8	5,4336				

Πιν. 4. Οι ενέργειες όπως δίνονται από την διάσπαση το Ra-223 από το National Nuclear Data Center με τις αντίστοιχες πιθανότητες για σωμάτια άλφα, ηλεκτρόνια και φωτόνια

6.3.2 Έξοδος MCNP

Το MCNP μας έδωσε σαν έξοδο την δόση που δέχεται το κάθε κελί ξεχωριστά σε μονάδες MeV/g/particle μαζί με τα αντίστοιχα σφάλματα. Αναλυτικά τις βλέπουμε στον παρακάτω πίνακα:

CELL	ALPHA (MeV/g/alpha)	ELECTRONS (MeV/g/electron)	PHOTONS (MeV/g/photon)
1	0,00000E+00 /0,00000	0,00000E+00 /0,00000	8,85866E-06/ 0,00020
2	0,00000E+00/ 0,00000	4,04166E-06 /0,01030	1,34015E-04 /0,00070
3	2,27369E-03 /0,05240	4,25077E-03 /0,00090	4,05191E-04 /0,00020
4	5,36332E-01 /0,00020	3,65415E-02 /0,00010	6,79004E-04 /0,00020
5	0,00000E+00 /0,00000	4,40396E-06 /0,00980	1,34933E-04 /0,00070

Πίνακας 5. Έξοδος MCNP για την δόση προκαλούμενη από σωμάτια άλφα , ηλεκτρόνια και φωτόνια

Ενώ η μάζα του εκάστοτε κελιού:

CELL	ALPHA (g)	ELECTRONS (g)	PHOTONS (g)
1	4,14704E+03	4,14704E+03	4,14704E+03
2	2,47420E+01	2,47420E+01	2,47420E+01
3	5,14879E+00	5,14879E+00	5,14879E+00
4	1,22801E+01	1,22801E+01	1,22801E+01
5	2,53821E+01	2,53821E+01	2,53821E+01

Πίνακας 6. Η μάζα σε γραμμάρια του εκάστοτε κελιού

Και η δόση σε MeV πολλαπλασιασμένη με τα εκάστοτε γραμμάρια του κάθε κελιού:

CELL	ALPHA (MeV*g)	ELECTRONS (MeV*g)	PHOTONS (MeV*g)
1	0,00E+00	0,00E+00	3,67E-02
2	1,00E-04	0,00E+00	3,32E-03
3	2,19E-02	1,17E-02	2,09E-03
4	4,49E-01	6,59E+00	8,34E-03
5	1,12E-04	0,00E+00	3,42E-03

Πίνακας 7. Η δόση του εκάστοτε κελιού σε MeV

Για τον υπολογισμό της δόσης σε μονάδες Gray/Mbq χρησιμοποιήθηκε ο εξής τύπος μετατροπής:

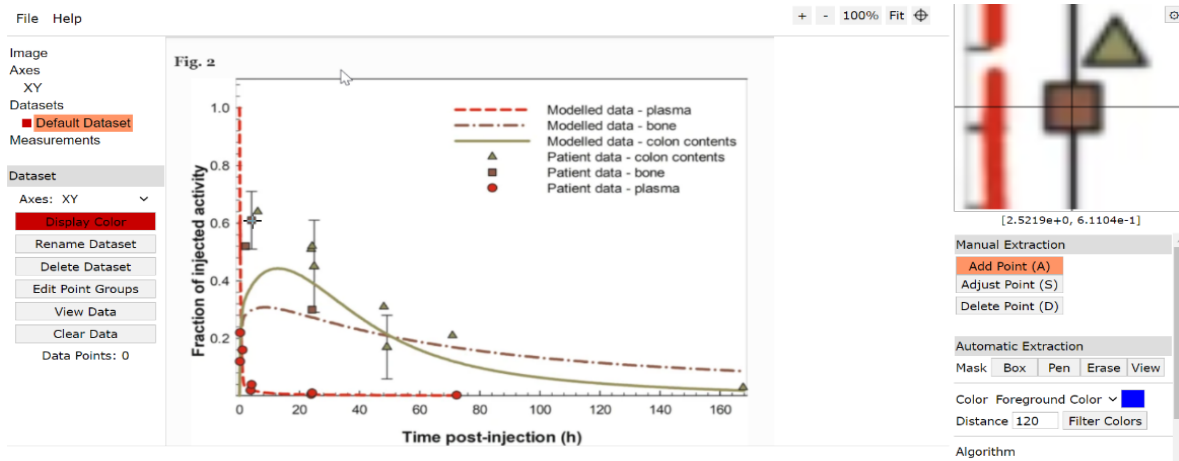
$$E_{dep_{MCNP}} \left(\frac{MeV}{particle} \right) = Number\ of\ particles \cdot 1,602 \cdot 10^{-19} \left(\frac{J}{eV} \right) \cdot 10^3 \left(\frac{g}{kg} \right) \cdot 10^6 \left(\frac{eV}{MeV} \right) \cdot time(s) \cdot probability \cdot 10^6 \cdot Radiation\ Factor(W_R) \cdot 25\%$$

Όπου ο radiation factor $W_R=20$ για σωματία άλφα, 1 για ηλεκτρόνια και φωτόνια.

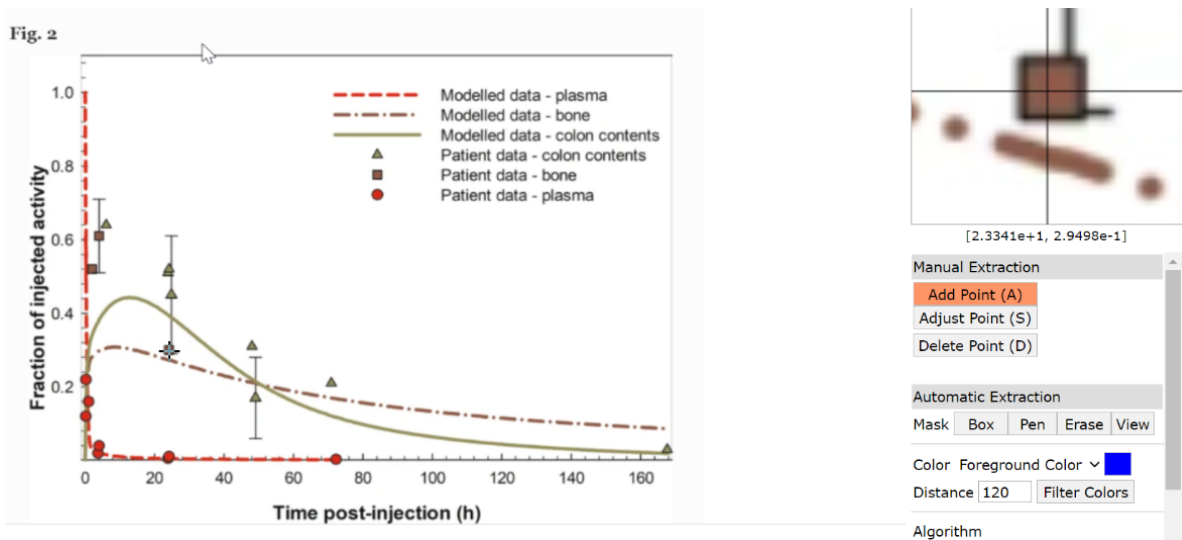
Έτσι καταφέραμε να υπολογίσουμε τους παρακάτω πίνακες για 2,5 ώρες και 24. Χρησιμοποιήθηκαν αυτές οι συγκεκριμένες ώρες καθώς έχουμε δεδομένα από δημοσιευμένη βιβλιογραφία για το πειραματικό ποσοστό συγκέντρωσης του φαρμάκου. Στις 2,5 ώρες περίπου έχουμε την υψηλότερη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στον όγκο και εκθετικά με τον χρόνο αρχίζει και πέφτει το ποσοστό συγκέντρωσής του. Μία καλή εκτίμηση της πτώσης αυτής μπορεί να περιγραφεί μέσα από την εξίσωση (αριθμός) και το αντίστοιχο διάγραμμα το οποίο και υπολογίσαμε μέσω του λογισμικού Origin.

Επίσης στον τύπο συμπεριλάβαμε και το αρχικό ποσοστό συγκέντρωσης της ενεργότητας που φτάνει στον όγκο κατά την διάρκεια της μεταφοράς της σε αυτόν μέσα από

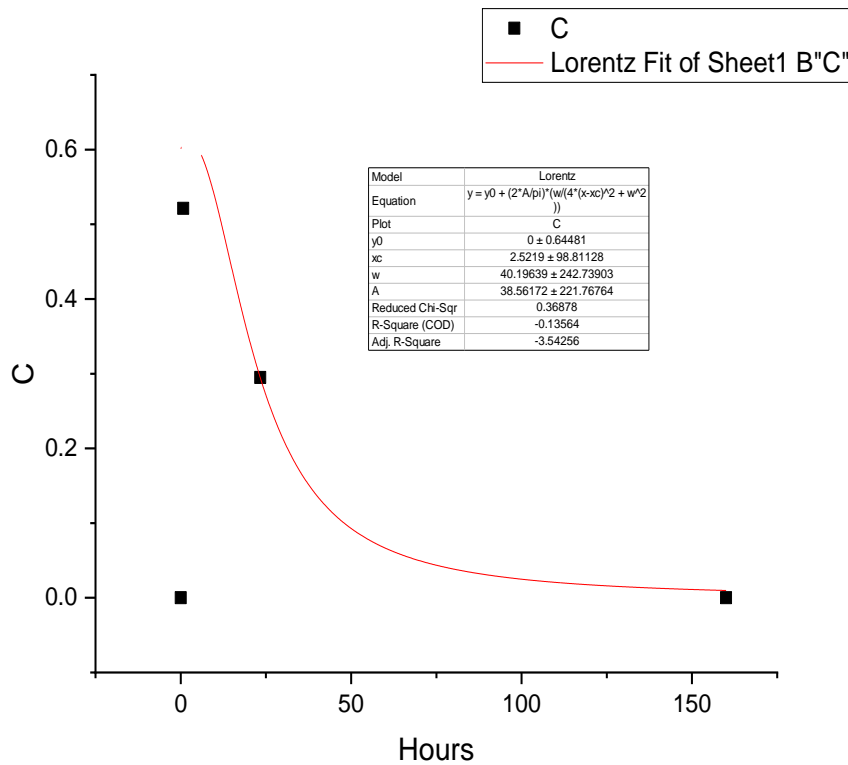
το αίμα το οποίο σύμφωνα με πειραματικές μετρήσεις και το ακολουθώντας το μοντέλο ICRP publication 89 εκτιμάται να είναι περίπου το 25% της αρχικής χορηγούμενης ενεργότητας.



Σχ. 28 Ποσοστό συγκέντρωσης για τις 2,5219 ώρες όπως υπολογίστηκε μέσω του λογισμικού WebPlotDigitizer



Σχ. 29 Ποσοστό συγκέντρωσης στις 23,341 ώρες όπως υπολογίστηκε μέσω του λογισμικού WebPlotDigitizer



Σχ. 30 Γραφική παράσταση που παριστάνει την πτώση του ποσοστού συγκέντρωσης με το πέρασμα του χρόνου στον όγκο του ασθενούς, όπως υπολογίστηκε μέσω του προγράμματος ORIGIN.

Ακολουθούν οι πίνακες που υπολογίσαμε για τις δόσεις σε Gy/Mbq :

CELL	ALPHA (Gy/Mbq) 2,5h	ELECTRONS (Gy/Mbq) 2,5h	PHOTONS (Gy/Mbq) 2,5hn)
1	0,00E+00	0,00E+00	5,67E-07
2	0,00E+00	0,00E+00	8,58E-06
3	8,19E-01	3,10E-02	2,59E-05
4	1,93E+02	7,30E+00	4,35E-05
5	0,00E+00	0,00E+00	8,64E-06

Πίνακας 8 Δόση σε Gy/Mbq στις 2,5 ώρες

CELL	ALPHA (Gy/Mbq) 24h	ELECTRONS (Gy/Mbq) 24h	PHOTONS (Gy/Mbq) 24h)
1	0,00E+00	0	5,40E-06
2	0,00E+00	8,05561E-06	8,16E-05
3	7,80E+00	0,008472398	2,47E-04
4	1,84E+03	0,072832483	4,14E-04
5	0,00E+00	8,77773E-06	8,22E-05

Πίνακας 9 Δόση σε Gy/Mbq στις 24 ώρες

Έπειτα για τον υπολογισμό της απορροφούμενης δόσης, πολλαπλασιάσαμε τους παραπάνω πίνακες με το *Weighting Factor WT* όπου είναι 0,01 για την επιφάνεια των οστών καθώς και με το αντίστοιχο ποσοστό συγκέντρωσης στις 2,5 και 24 ώρες:

Έτσι για τις 2,5 ώρες η effective dose είναι:

CELL	ALPHA(Gy*WT/Mbq) 2,5h	ELECTRONS (Gy*Wt/Mbq) 2,5h	PHOTONS (Gy*Wt/Mbq) 2,5h)
1	0,00E+00	0,00E+00	5,89E-09
2	0,00E+00	8,79E-09	8,91E-08
3	8,54E-03	9,25E-06	2,69E-07
4	2,01E+00	7,95E-05	4,51E-07
5	0,00E+00	9,58E-09	8,97E-08

Πίνακας 10. Η απορροφούμενη από την επιφάνεια του οστού δόση στις 2,5 ώρες

Ενώ για τις 24 ώρες είναι:

CELL	ALPHA(Gy*WT/Mbq) 24h	ELECTRONS (Gy*Wt/Mbq) 24h	PHOTONS (Gy*Wt/Mbq) 24h)
1	0,00E+00	0,00E+00	2,71E-08
2	0,00E+00	4,04E-08	4,09E-07
3	3,91E-02	4,25E-05	1,24E-06
4	9,22E+00	3,65E-04	2,07E-06
5	0,00E+00	4,40E-08	4,12E-07

Πίνακας 11. Η απορροφούμενη από την επιφάνεια του οστού δόση στις 24 ώρες

Επίσης πραγματοποιήσαμε και τον υπολογισμό της συνολικής δόσης σε MeV/g και σε Gray/ Mbq και για τις τρεις ακτινοβολίες.

Συνεπώς η συνολική δόση :

$$\sum \text{doses}(\alpha \cdot 95.3\% + \beta \cdot 3.6\% + \gamma \cdot 1.1\%) =$$

$$\sum \text{doses} \alpha \cdot 95.3\% + \beta \cdot 3.6\% + \gamma \cdot 1.1\% = 0,514653 \text{ MeV/g}$$

$$\sum_{2,5h}(\sum \alpha + \sum \beta + \sum \gamma) = \sum_{2,5h} \sum \alpha + \sum \beta + \sum \gamma = 3,31E+02 \text{ Gray/Mbq}$$

$$\sum_{24h}(\sum \alpha + \sum \beta + \sum \gamma) = \sum_{24h} \sum \alpha + \sum \beta + \sum \gamma = 1,85E+03 \text{ Gray/Mbq}$$

Συμπεριλάβαμε τον αριθμό των διάφορων ενεργειών που χρησιμοποιήθηκαν στον υπολογισμό της δόσης καθώς και του αντίστοιχου κλάσματος εκπομπής το οποίο είναι:

95,3 % Για την άλφα διάσπαση

3,6 % Για την β διάσπαση

1,1 % Για την γ διάσπαση

6.4 MCDS

Έπειτα για τον υπολογισμό των βιολογικών βλαβών κάναμε χρήση του κώδικα προσομοίωσης γρήγορου Monte Carlo (*MCDS*).

Ο κώδικας MCDS

Το πρόγραμμα/κώδικας MCDS (*Monte Carlo Damage Simulation*) μέσω των μεθόδων Monte Carlo, υπολογίζει τον αριθμό των σύνθετων βλαβών (clusters) ανά κύτταρο για δεδομένη απορροφούμενη δόση. Δέχεται σαν παραμέτρους το μέγεθος του κυττάρου, το μέγεθος του πυρήνα, το είδος της ακτινοβολίας και παραμέτρους σχετικές με το περιβάλλον του κυττάρου (πχ. συγκέντρωση οξυγόνου στο κύτταρο, συγκέντρωση νερού). [26]

Στον αλγόριθμο MCDS οι προσομοιώσεις εκτελούνται σε δύο κύρια στάδια: (1) τυχαία κατανομή σε έναν τομέα DNA του αναμενόμενου αριθμού των βλαβών που παράγονται σε ένα κύτταρο ανά Gy ακτινοβολίας και (2) υποδιαίρεση των βλαβών στον τομέα αυτό σε συμπλέγματα (clusters). Το μήκος του τομέα αυτού εκφράζεται μέσω μίας σκόπιμης παραμέτρου (ad hoc parameter) nseg (σε μονάδες bp Gy⁻¹ cell⁻¹), ενώ ο αριθμός των βλαβών προς κατανομή εντός του τομέα δίνεται από το άθροισμα του αριθμού των διασπάσεων κλώνων σ_{Sb} (Gy⁻¹ cell⁻¹), ο αριθμός των βλαβών στις βάσεις σ_{Bb} (Gy⁻¹ cell⁻¹), όπου: $\sigma_{Bb} = f\sigma_{Sb}$ και f είναι ο λόγος των βλαβών βάσεων προς τις διασπάσεις των κλώνων. [44]

Τέλος, χρησιμοποιείται ακόμη μία παράμετρος, η N_{min} (bp) που προσδιορίζει την ομαδοποίηση των βλαβών σε συμπλέγματα και καθορίζει το ελάχιστο μήκος του μη κατεστραμμένου DNA μεταξύ γειτονικών βλαβών έτσι ώστε οι βλάβες αυτές να θεωρούνται ότι ανήκουν σε δύο ξεχωριστά συμπλέγματα [15]. Τονίζουμε ότι η βασική αρχή – και συνάμα η βάση της επιτυχημένης λειτουργίας του συγκεκριμένου αλγορίθμου στην παραγωγή των συμπλεγμάτων βλαβών κατά την ακτινοβολία του DNA έγκειται στο γεγονός ότι η χωρική κατανομή των βλαβών εντός των ξεχωριστών συμπλεγμάτων (λίγων δεκάδων ζευγών βάσεων) κυριαρχείται από τυχαίες διαδικασίες έτσι ώστε τα νουκλεοτίδια να έχουν την ίδια πιθανότητα να καταστραφούν. [26]

Στον αλγόριθμο MCDS οι παράμετροι σ_{Sb} και f ποσοτικοποιούν τον αρχικό αριθμό των ανεξάρτητων βλαβών που σχηματίζονται ανά μονάδα δόσης της ακτινοβολίας και ανά μονάδα μήκους του DNA. Οι παράμετροι αυτοί υπηρετούν τον ίδιο ρόλο στον MCDS όπως τα ενεργειακά κατώφλια και τα μοντέλα πιθανοτήτων στις προσομοιώσεις κατασκευής τροχιών προκειμένου για τη συσχέτιση του μεγέθους ενός συμβάντος που εναποθέτει ενέργεια εντός ή πλησίον του DNA με το σχηματισμό των ξεχωριστών βλαβών στο DNA. Στον κώδικα αυτόν η τοποθέτηση των διαφόρων βλαβών για το σχηματισμό ενός συμπλέγματος βλαβών ελέγχεται

εμμέσως από την εισαγωγή ενός σταθερού αριθμού ξεχωριστών βλαβών τυχαία σε έναν τομέα του DNA μεταβαλλόμενου μήκους. Το μήκος του τομέα αυτού εξαρτάται από το είδος και την ενέργεια του εκάστοτε σωματιδίου που εφαρμόζεται, δηλαδή από την παράμετρο n_{seg} . Τομείς του DNA με μεγάλο μήκος αντιστοιχούν σε ακτινοβολίες χαμηλής LET (φορτισμένα σωματίδια υψηλών ενεργειών) ενώ τομείς μικρού μήκους αντιστοιχούν σε σωματίδια υψηλής μεν LET αλλά σε φορτισμένα σωματίδια χαμηλών ενεργειών.

Ξεκινώντας με το ζεύγος βάσεων που ακολουθεί την τελευταία ταυτοποιημένη βλάβη, κινούμαστε στον τομέα αυτό κατά την ίδια διεύθυνση και απαριθμούμε τον αριθμό των μη καταστραμμένων ζευγών βάσεων που παρουσιάζονται πριν συναντήσουμε την επόμενη βλάβη. Αν το πέρας του τομέα αυτού ολοκληρώνεται πριν βρεθεί η επόμενη βλάβη, θέτουμε το τέλος του συμπλέγματος στη θέση της τελευταίας βλάβης που ανιχνεύσαμε και σταματάμε.

Τονίζουμε ότι ένα σύμπλεγμα ταξινομείται ως DSB εάν μία τουλάχιστον διάσπαση κλώνου ανευρίσκεται σε κάθε κλώνο του DNA εντός 10 ζευγών βάσεων. Ενώ όλα τα συμπλέγματα που περιέχουν τουλάχιστον μία διάσπαση κλώνου και δεν ταξινομούνται ως DSBs σημειώνονται ως SSBs. Τα υπολειπόμενα συμπλέγματα ταξινομούνται ως «καταστροφή βάσεων» (“base damage”).

Ο αλγόριθμος του MCDS αναπαράγει τον αριθμό των SSB και DSB βλαβών όπως και το σχετικό αριθμό οκτώ λοιπών κατηγοριών απλών και σύνθετων βλαβών στο DNA (SSB+, 2 SSB, DSB+, DSB++, SSBc, SSBcb, DSBc και DSBcb) με μεγάλη ακρίβεια.

Η επιτυχία του αλγορίθμου αυτού στην αναπαραγωγή μετρήσεων και τα αποτελέσματα των προσομοιώσεων κατασκευής ίχνους μπορούν να υποδείξουν ένα απλοποιημένο μα και συνάμα θεμελιώδες μοντέλο του τρόπου που σχηματίζονται τα συμπλέγματα των βλαβών του DNA σε μία νανομετρική κλίμακα (λίγες στροφές της έλικας του γενετικού μορίου). Η κατανομή των ξεχωριστών βλαβών που σχηματίζονται εντός μιας ή δύο στροφών του DNA κατευθύνεται από μία στοχαστική διαδικασία η οποία καθορίζεται ευρέως από τον αριθμό των βλαβών που σχηματίζονται ανά μονάδα μήκους του μορίου. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι για το σχέδιο που χρησιμοποιείται από τον αλγόριθμο αυτόν προκειμένου να θεωρείται ως κάτι περισσότερο από ένα εμπειρικό εργαλείο για την αναπαραγωγή των αποτελεσμάτων των προσομοιώσεων κατασκευής τροχιών, όλα τα νουκλεοτίδια εντός περίπου μιας ή δύο στροφών του DNA (~ 10 – 20 bp) θα πρέπει να μοιράζονται την ίδια πιθανότητα καταστροφής διαμέσου του άμεσου και του έμμεσου μηχανισμού δράσης της ιοντίζουσας ακτινοβολίας.

Όλες οι προσομοιώσεις του αλγορίθμου MCDS ισχύουν για ένα κατώτερο όριο 10000 κυττάρων (τυπικό σφάλμα $\leq 0.2\%$) και εκτελέστηκαν για κύτταρα που ακτινοβολήθηκαν κάτω

από φυσιολογικής συγκέντρωσης οξυγόνου (συγκέντρωση $O_2 = 10\%$) καθώς και για συνθήκες ανοξίας ($0\% O_2$).

Σημειώνουμε ότι οι επιδράσεις της συγκέντρωσης O_2 στην επαγωγή των βλαβών DSBs είναι αμελητέα πέραν της τιμής $\sim 10\%$. Άλλωστε είναι γνωστό ότι το οξυγόνο είναι ένας ισχυρός ρυθμιστής της επαγωγής βλαβών στο DNA καθώς και στενά συνδεδεμένων σημείων της κυτταρικής ζωής και λειτουργίας, όπως ο κλωνογονικός θάνατος και οι μεταλλάξεις. Αναφέρουμε χαρακτηριστικά ότι αποδεικνύεται ότι τα μειωμένα επίπεδα του οξυγόνου κατά τη χρονική στιγμή της ακτινοβολήσης των κυττάρων μειώνουν τη συνθετότητα των συμπλεγμάτων βλαβών (τον αριθμό των βλαβών του DNA ανά σύμπλεγμα) και ελαττώνουν τη γενικότερη παραγωγή συμπλεγμάτων βλαβών ανά κύτταρο και ανά μονάδα δόσης της ακτινοβολίας.

Και συνεπώς ο ρυθμός και η απόδοση της επιδιόρθωσης του εκάστοτε συμπλέγματος βλαβών αυξάνεται με τη μείωση της συνθετότητας του συμπλέγματος. Αυτή η αποκατάσταση των συμπλεγμάτων βλαβών αυξάνει εν τέλει και την επιβίωση του κυττάρου.

6.4.1 Είσοδος MCDS

Χρησιμοποιώντας τον κώδικα *MCDS* (<http://faculty.washington.edu/trawets/mcnds/>) του Dr. Rob Stewart, τον οποίο τρέξαμε για τις ενέργειες των ηλεκτρονίων όπως δόθηκαν από το MCNP και αντίστοιχα για τα σωματίδια άλφα με συγκέντρωση οξυγόνου 10% είχαμε το εξής input.

INPUT MCDS
!SAMPLE MCDS INPUT FILE (1 MeV proton, 10% O2 concentration)
SIMCON: nocs=3001 seed=987654321
CELL: DNA=6.4 ndia=0.002
EVO2: pO2=10.0
RADX: par=particle type ke=ΕΝΕΡΓΕΙΑ(MeV)

6.4.2 Έξοδος MCDS

Μέσω του Output του MCDS κατασκευάσαμε τους παρακάτω πίνακες των βλαβών της διπλής έλικας του DNA , των συνολικών clusters και άλλων. Οι αποδόσεις cluster αφορούν ένα αντιπροσωπευτικό κύτταρο που περιέχει κατά μέσο όρο 6.400 Gbp (giga basepair) DNA. Η επαγωγή cluster είναι ανάλογη της απορροφούμενης δόσης μέχρι τουλάχιστον εκατό ή χίλια Gy.

Η κατηγορία "OTHER" περιλαμβάνει όλες τις κατηγορίες μεμονωμένων και ομαδοποιημένων αλλοιώσεων του DNA, εκτός DSB.

TABLE II O₂=10%

CELL	MeV	ELECTRON OTHER	ELECTRON ALL CLUSTERS	DSB ELECTRON	MeV	ALPHA OTHER	ALPHA ALL CLUSTERS	DSB ALPHA
1	0,00E+00	0.00000E+00	0.00000E+00	0.00000E+00	0,00E+00	0.00000E+00	0.00000E+00	0.00000E+00
2	1,00E-04	6.44301E+02	1.45912E+03	1.59290E+02	0,00E+00	0.00000E+00	0.00000E+00	0.00000E+00
3	2,19E-02	2.66306E+03	3.89627E+03	5.24870E+01	1,17E-02	2.75410E+02	8.65585E+02	1.79713E+02
4	4,49E-01	2.69938E+03	3.93689E+03	5.07482E+01	6,59E+00	1.07963E+03	2.04592E+03	1.31569E+02
5	1,12E-04	7.22719E+02	1.57082E+03	1.54141E+02	0,00E+00	0.00000E+00	0.00000E+00	0.00000E+00

Πίνακας 12. Αριθμός clusters/Gy/ κύτταρο

TABLE III O₂=10%

CELL	MeV	ELECTRON OTHER	ELECTRON ALL CLUSTERS	DSB ELECTRON	MeV	ALPHA OTHER	ALPHA ALL CLUSTERS	DSB ALPHA
1	0,00E+00	0.00000E+00	0.00000E+00	0.00000E+00	0,00E+00	0.00000E+00	0.00000E+00	0.00000E+00
2	1,00E-04	0.00000E+00	2.66644E+01	5.22975E+01	0,00E+00	0.00000E+00	0.00000E+00	0.00000E+00
3	2,19E-02	0.00000E+00	2.66584E+01	8.75754E+01	1,17E-02	0.00000E+00	2.66874E+01	4.25496E+01
4	4,49E-01	0.00000E+00	2.66600E+01	8.80960E+01	6,59E+00	0.00000E+00	2.66585E+01	6.14315E+01
5	1,12E-04	0.00000E+00	2.66641E+01	5.40282E+01	0,00E+00	0.00000E+00	0.00000E+00	0.00000E+00

Πίνακας 13. Σύνθεση cluster (% Sb ανά cluster)

Επίσης υπολογίσαμε και τις αντίστοιχες βιολογικές βλάβες για τις 2,5 h.

TABLE II

Σε χρόνο 2,5 ώρες της υψηλότερης συγκέντρωσης ενεργότητας.

CELL	ELECTRON OTHER	ELECTRON ALL CLUSTERS	ELECTRON DSB
1	0	0,00E+00	0
2	129504501	2,93E+08	32017290
3	535275060	7,83E+08	10549887
4	542575380	7,91E+08	10200388,2
5	145266519	3,16E+08	30982341

Πίνακας 14. (Αριθμός clusters ανά κύτταρο)*Gy/WT/Mbq

TABLE III

Σε χρόνο 2,5 ώρες της υψηλότερης συγκέντρωσης ενεργότητας.

CELL	ELECTRON OTHER	ELECTRON ALL CLUSTERS	ELECTRON DSB
1	0	0,00E+00	0
2	0	5,36E+06	10511797,5
3	0	5,36E+06	17602655,4
4	0	5,36E+06	17707296
5	0	5,36E+06	10859668,2

Πίνακας 15. 2 (Σύνθεση cluster (% Sb ανά cluster) * Gy*WT/Mbq

TABLE II

Σε χρόνο 2,5 ώρες της υψηλότερης συγκέντρωσης ενεργότητας.

CELL	ALPHA OTHER	ALPHA ALL CLUSTERS	ALPHA DSB
1	0	0,00E+00	0
2	0	0,00E+00	0
3	553,5741	1,74E+08	36122313
4	2170,0563	4,11E+08	26445369
5	0	0,00E+00	0

Πίνακας 16. (Αριθμός cluster ανά κύτταρο) * Gy*WT/Mbq

TABLE III

Σε χρόνο 2,5 ώρες της υψηλότερης συγκέντρωσης ενεργότητας.

CELL	ALPHA OTHER	ALPHA ALL CLUSTERS	ALPHA DSB
1	0	0,00E+00	0
2	0	0,00E+00	0
3	0	5,36E+06	8552469,6
4	0	5,36E+06	12347731,5
5	0	0,00E+00	0

Πίνακας 17. Σύνθεση cluster (% ανά cluster) * Gy* WT/Mbq

6.5 E-STAR

Το πρόγραμμα ESTAR υπολογίζει την Stopping Power, τις παραμέτρους επίδρασης πυκνότητας, την εμβέλεια και τους πίνακες απόδοσης ακτινοβολίας για ηλεκτρόνια σε διάφορα υλικά. Επιλέγοντας ένα υλικό και εισάγοντας τις επιθυμητές ενέργειες της β-διάσπασης του Ra223 από 211Pb σε 211Bi και από 211Bi σε 211Po με ενέργειες 0.445 και 0.492 MeV βρήκαμε τα παρακάτω. (<https://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/method.html>)

Ενέργεια (MeV)	Range (g/cm ²)	Water Density (g/cm ³)	Range (cm)
0.450	1.523E-01	1.000	0.1523
0.500	1.766E-01	1.000	0.1766

Πίνακας 18. Πίνακας υπολογισμού της εμβέλειας των ηλεκτρονίων των θεωρητικών ενεργειών τους στο νερό. <https://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/method.html>

Ενέργεια (MeV)	Range(g/cm ²)	Bone Density (g/cm ³)	Range (cm)
0.450	1.695E-01	1.85	0.0916
0.500	1.964E-01	1.85	0.1062

Πίνακας 19. Πίνακας υπολογισμού της εμβέλειας των ηλεκτρονίων των θεωρητικών ενεργειών τους στο οστό. <https://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/method.html>

Από την εμβέλεια των ηλεκτρονίων στο νερό που αντιπροσωπεύει τον μαλακό ιστό και στο οστό καταλαβαίνουμε ότι τα επιφανειακά ηλεκτρόνια της μετάστασης θα φύγουν έξω από τον όγκο και θα προκαλέσουν βλάβες και στον υγιή ιστό όπως έχει προβλέψει και το MCNP.

6.6 SRIM

Αρχικά, για να εξετασθεί η αλληλεπίδραση των σωματιδίων α με το νερό, έγινε χρήση του προγράμματος SRIM 2008 [36]. Με το πρόγραμμα αυτό, δίνεται η δυνατότητα εισάγοντας τα χαρακτηριστικά της προς εξέταση πηγής, να υπολογιστεί η εμβέλεια και η ενέργεια των σωματιδίων.

6.6.1 Νερό

Water

Bragg Correction = 2,00%

Stopping Units = MeV / (mg/cm²)

See bottom of Table for other Stopping units

Έτσι αποκτήσαμε τον παρακάτω πίνακα από τον οποίο εξάγουμε την απώλεια ενέργειας των σωματιδίων άλφα ενέργειας από 5MeV-8MeV. Εμάς κι πάλι μας αφορούν οι ενέργειες 5-7,5 MeV που είναι αυτές που εκπέμπονται με αυτό το εύρος.

Ion	dE/dx	dE/dx	Projected	Logitudnal	lateral	total stopping power	total stopping power
Energy	Elec.	Nuclear	Range	Stragglin	stragglin	dE/dx _{elec} +dE/dx nuclea	keV/um
5,00 MeV	9,130E-01	7,009E-04	36,39 um	1,37 um	7487 A	9,14E-01	9,14E+01
5,50 MeV	8,537E-01	6,445E-04	42,05 um	1,60 um	8294 A	8,54E-01	8,54E+01
6,00 MeV	8,023E-01	5,969E-04	48,08 um	1,82 um	9160 A	8,03E-01	8,03E+01
6,50 MeV	7,573E-01	5,562E-04	54,49 um	2,04 um	1,01 um	7,58E-01	7,58E+01
7,00 MeV	7,176E-01	5,209E-04	61,27 um	2,27 um	1,11 um	7,18E-01	7,18E+01
8,00 MeV	6,505E-01	4,628E-04	75,89 um	3,09 um	1,32 um	6,51E-01	6,51E+01

Πίνακας 20. Υπολογισμός της απώλειας ενέργειας των σωματιδίων άλφα και της εμβέλειάς τους , στο νερό.

Πίνακας 21. Παράγοντες πολλαπλασιασμού μετατροπών όπως δίνονται από το *SRIM* για το νερό.

Multiply Stopping by	for Stopping Units
9,9997E+00	eV / Angstrom
9,9997E+01	keV / micron
9,9997E+01	MeV / mm
1,0000E+00	keV / (ug/cm2)
1,0000E+00	MeV / (mg/cm2)
1,0000E+03	keV / (mg/cm2)
9,9706E+00	eV / (1E15 atoms/cm2)
8,6353E-01	L.S.S. reduced units

Πίνακας 22. Παράγοντες πολλαπλασιασμού μετατροπών όπως δίνονται από το *SRIM* για το οστό.

Multiply Stopping by	for Stopping Units
1,0300E+01	eV / Angstrom
1,0300E+02	keV / micron
1,0300E+02	MeV / mm
1,0000E+00	keV / (ug/cm2)
1,0000E+00	MeV / (mg/cm2)
1,0000E+03	keV / (mg/cm2)
9,8172E+00	eV / (1E15 atoms/cm2)
8,5734E-01	L.S.S. reduced units

=====
 (C) 1984,1989,1992,1998,2008 by J.P. Biersack and J.F. Ziegler

6.6.2 Οστά

Ενώ στην αλληλεπίδραση με το οστό έχουμε τα εξής :

BONE

Bragg Correction = 0,00%

Stopping Units = MeV / (mg/cm2)

See bottom of Table for other Stopping units

=====
 Calculation using SRIM-2006

SRIM version ---> SRIM-2008.04

Calc. date ---> avril 13, 2022
 =====

Disk File Name = SRIM Outputs\Helium in Skeleton_Red Marrow (W&W)

Ion = Helium [2] , Mass = 4,003 amu

Και έτσι εξάγουμε τον παρακάτω πίνακα για ενέργειες σωματιδίων άλφα από 5-8MeV.
 Εμάς κι πάλι μας αφορούν οι ενέργειες 5-7,5 MeV που είναι αυτές που εκπέμπονται με αυτό το εύρος.

Ion	dE/dx	dE/dx	Projected	Longitudinal	Lateral	<i>total stopping power</i>	<i>total stopping power</i>
Energy	Elec	Nuclear	Range	Straggling	Straggling	$dE/dx_{elec}+dE/dx_{nuc}$	keV/um
5,00 MeV	9,300E-01	6,959E-04	34,56 um	1,30 um	6579 A	9,31E-01	9,59E+01
5,50 MeV	8,686E-01	6,398E-04	39,96 um	1,51 um	7313 A	8,69E-01	8,95E+01
6,00 MeV	8,154E-01	5,925E-04	45,72 um	1,73 um	8100 A	8,16E-01	8,40E+01
6,50 MeV	7,688E-01	5,520E-04	51,85 um	1,94 um	8938 A	7,69E-01	7,92E+01
7,00 MeV	7,276E-01	5,170E-04	58,33 um	2,16 um	9828 A	7,28E-01	7,50E+01
8,00 MeV	6,579E-01	4,593E-04	72,35 um	2,95 um	1,18 um	6,58E-01	6,78E+01

Πίνακας 23. Υπολογισμός της απώλειας ενέργειας και της εμβέλειας των σωματιδίων άλφα στο οστό.

=====
 (C) 1984,1989,1992,1998,2008 by J.P. Biersack and J.F. Ziegler

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όταν τα σωματίδια άλφα εισέρχονται στην ύλη επιβραδύνουν δραματικά επειδή αλληλοεπιδρούν με τα ισχυρά ηλεκτρομαγνητικά πεδία που περιβάλλουν τα άτομα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την άμεση απορρόφησή τους στο αρχικό ελάχιστο πάχος του υλικού που συναντάται. Το αποτέλεσμα είναι μια πολύ υψηλή πυκνότητα ιονισμού σε αυτές τις μικρές διαστάσεις. Αυτό μπορούμε να το δούμε από τους υπολογισμένους πίνακες μέσω του λογισμικού SRIM στο νερό και στο οστό παρατηρώντας μάλιστα και ότι στο οστό η απώλεια ενέργειάς τους είναι μεγαλύτερη. Έτσι όταν εισέρχονται στον ασθενή επιβραδύνονται αρκετά σε σχέση με τα υπόλοιπα είδη ακτινοβολίας, και έτσι εξηγείται το γεγονός ότι στην επίδραση της ακτινοβολίας άλφα τα κελιά του κώδικά μας 1, 2, 5 που αντιπροσωπεύουν τον γύρω υγιή ιστό δεν δέχονται ακτινοβολία. Ο όγκος και ο σπόνδυλος που τον περιέχει δέχεται την υπολογισμένη δόση από το MCNP.

Τα κύτταρα που ακτινοβολήθηκαν με σωματίδια άλφα υπέστησαν σημαντική βιολογική βλάβη. Η κύρια ζημιά που μπορούν να προκαλέσουν είναι ένας μεγάλος αριθμός σπασίματος διπλού κλώνου στο γενετικό υλικό (DSB). Στην πραγματικότητα, λίγα μόνο σωματίδια είναι αρκετά για να αδρανοποιήσουν τα κύτταρα. Η ακτινοβολία άλφα - όπως και άλλα υψηλά LET - δεν απαιτεί υψηλές συγκεντρώσεις οξυγόνου στα κύτταρα επειδή η βιολογική τους σημασία δεν είναι αδιαχώριστη από τις ελεύθερες ρίζες. Για το λόγο αυτό, τα τελευταία χρόνια έχουν διεξαχθεί πολλές μελέτες σχετικά με τη χρήση τους στη θεραπεία του καρκίνου, καθώς τα καρκινικά κύτταρα χαρακτηρίζονται από χαμηλές συγκεντρώσεις οξυγόνου (υποξία). Τα κύτταρα που σχηματίζουν καρκίνο ήταν τόσο ευαίσθητα στην ακτινοβολία άλφα όσο και τα κύτταρα με φυσιολογικά επίπεδα οξυγόνου. Για χαμηλή ακτινοβολία LET (ηλεκτρόνια και φωτόνια), η δόση που απαιτείται για την πρόκληση της ίδιας βιολογικής βλάβης στα υποξικά κύτταρα αυξάνεται κατά 2 ή 3 φορές σε σύγκριση με κύτταρα με νορμοξικά επίπεδα. Επίσης, κατά την ακτινοβολήση των κυττάρων με σωματίδια άλφα, το στάδιο στο οποίο βρίσκεται το κύτταρο στον κυτταρικό κύκλο δεν είναι τόσο σημαντικό όσο είναι με χαμηλή ακτινοβολία LET.

Τέλος, οι μηχανισμοί κυτταρικής επιδιόρθωσης δεν λειτουργούν αποτελεσματικά μετά την ακτινοβολήση των σωματιδίων επειδή η βλάβη DSB σε συνδυασμό με την υψηλή σύνθετη βλάβη που προκαλείται από το LET είναι πιο επιζήμια για τα κύτταρα.

Οι θεραπείες με σωματίδια άλφα, οι οποίες έχουν αρχίσει να εφαρμόζονται τελευταία, παρατείνουν τη ζωή ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του προστάτη που έχει κάνει μετάσταση στα οστά, άνοιξαν νέους ορίζοντες στους ερευνητές, οι οποίοι ξεκίνησαν να τις δοκιμάζουν και σε άλλες ανθεκτικές μορφές καρκίνου.

Οι συγκεκριμένες θεραπείες βασίζονται στη στοχευμένη μεταφορά των σωματιδίων άλφα -ακτινοβολία υψηλής ενέργειας αλλά μικρής εμβέλειας- στα καρκινικά κύτταρα (Targeted Alpha Therapy - TAT). Με τον τρόπο αυτό συμβάλλουν στη θεραπεία του καρκίνου -καθώς μπλοκάρουν όλους τους μηχανισμούς αντίστασης της νόσου- μειώνοντας παράλληλα τις βλάβες στους γειτονικούς υγιείς ιστούς. Ο στόχος με τη θεραπεία αυτή είναι η εστιασμένη καταστροφή των καρκινικών κυττάρων χωρίς να βλάπτονται οι υγιείς ιστοί που βρίσκονται στην γύρω περιοχή (στοχευμένη θεραπεία).

Το διχλωριούχο ράδιο-223 στοχεύει επιλεκτικά σε περιοχές με αυξημένο οστικό μεταβολισμό, όπως οι οστικές μεταστάσεις, και εκπέμπει σωματίδια άλφα που προκαλούν κυτταρικό θάνατο. Αυτό καταστρέφει άμεσα τα καρκινικά κύτταρα και βοηθά στη διάσπαση του κύκλου των οστικών μεταστάσεων χωρίς να προκαλεί σοβαρή βλάβη στον περιβάλλοντα ιστό. Το ραδιοϊσότοπο αυτό έχει την ιδιότητα ταχείας απόδοσης υψηλής ενέργειας σε σχετικά πολύ μικρότερη απόσταση από ότι τα β σωματίδια που έχουν χρησιμοποιηθεί παλαιότερα σε ιατρικές εφαρμογές, με αποτέλεσμα την ελαχιστοποίηση της τοξικής επίδρασης στα γειτονικά όργανα και ιδιαίτερα στο μυελό των οστών.

Οι υπολογισμοί που πραγματοποιήσαμε ήταν αρκετά δύσκολοι ώστε να γίνουν με ακρίβεια καθώς υπάρχουν πολλοί παράμετροι και τα δεδομένα της βιβλιογραφίας είναι αρκετά ελλιπή. Αυτό το ζήτημα έχει να κάνει με αρκετές αυθαίρετες παραμέτρους που χρησιμοποιήθηκαν σε υπολογισμούς τις οποίες και θα εξηγήσουμε παρακάτω:

- Η εσωτερική δοσιμετρία είναι ένα αντικείμενο μελέτης με αρκετές γενικεύσεις και ανεπαρκή πειραματικά δεδομένα τα οποία εξαρτώνται από ένα μεγάλο αριθμό παραμέτρων όπως τον τρόπο εισόδου της ραδιενέργειας στον ανθρώπινο οργανισμό, το ραδιενεργό υλικό, τον χρόνο έκθεσης, την ηλικία, το φύλο, την υγεία του ασθενούς και πολλά άλλα.
- Η εκθετική μείωση της συγκέντρωσης της ενεργότητας μέσω απέκκρισης της από τα ούρα, το αίμα και άλλους τρόπους απέκκρισης, καθώς και απορρόφησης από τους νεφρούς και το ήπαρ μέσω μοντέλων φαρμακοκινητικής, είναι αρκετά ασαφής και γενικευμένη. Στο ράδιο 223 τα δεδομένα αυτά είναι αρκετά περιορισμένα και τα θεωρητικά μοντέλα υπολογισμού διαφέρουν σημαντικά από τα πειραματικά.
- Μία ακόμα πολύ σημαντική παράμετρος που τα αποτελέσματά μας είναι αρκετά μεγάλα οφείλεται στο γεγονός ότι η χρησιμοποιούμενη γεωμετρία μας αφορά μία πολύ μικρή

επιφάνεια διαμέτρου μερικών εκατοστών με εντολή στο MCNP να συγκεντρώνονται εκεί όλα τα σωμάτια άλφα της διάσπασης, τα ηλεκτρόνια και φωτόνια . Αυτό είναι κάτι που στην πραγματικότητα δεν ισχύει. Στα ήδη υπάρχοντα υπολογισμένα μοντέλα οι διαστάσεις των μεταστάσεων δεν είναι συνυπολογισμένες αλλά υπάρχει μία γενικευμένη εκτίμηση δόσης σε όλα τα οστά, στα οστεογόνα κύτταρα, στο Bone και red marrow. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η δόση να είναι εντελώς διαφορετική.

- Στο MCNP μέσω της εντολής *nps* καταφέραμε να τρέξουμε τον κώδικα για έναν πολύ μεγάλο αριθμό επαναλήψεων με αποτέλεσμα το υψηλότερο σφάλμα που έχουμε να είναι της τάξης του 5%. Αυξάνοντας τα *nps* μπορούμε να μικρύνουμε το σφάλμα όσο θέλουμε. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, η αβεβαιότητα να είναι πολύ μεγάλη λόγω των επιπρόσθετων παραδοχών που πήραμε και εξηγήσαμε παραπάνω και όχι λόγω του προγράμματος προσομοίωσης που χρησιμοποιήσαμε.

- Στον παρακάτω πίνακα που μπορεί να βρει κανείς στο φύλλο οδηγιών του ραδιοφαρμάκου, παρατηρούμε την δοσιμετρία που πραγματοποιήθηκε μέσω του προγράμματος *OLINDA/EXM* (*Organ Level Internal Dose Assessment/Exponential Modeling*), ένα λογισμικό που βασίζεται στον αλγόριθμο *Medical Internal Radiation Dose (MIRD)*, ο οποίος χρησιμοποιείται ευρέως για τα καθιερωμένα ραδιονουκλίδια που εκπέμπουν ακτινοβολία βήτα και γάμμα. Για το ράδιο - 223, ως κυρίως εκπομπός άλφα, έγιναν πρόσθετες παραδοχές για το έντερο, τον ερυθρό μυελό και τα οστικά/οστεογόνα κύτταρα, έτσι ώστε να παρέχονται οι βέλτιστοι δυνατοί υπολογισμοί απορροφούμενης δόσης για το *Xofigo*, [54] λαμβάνοντας υπόψη τα παρατηρούμενα χαρακτηριστικά βιοκατανομής και τα ειδικά χαρακτηριστικά του. Όπως μπορούμε να καταλάβουμε οι παραδοχές είναι αρκετές και μη δημοσιευμένες έτσι ώστε να μπορέσουμε να πραγματοποιήσουμε μια σωστή σύγκριση.

Όργανο-στόχος	Εκπομπή άλφα ¹ (Gy/MBq)	Εκπομπή βήτα (Gy/MBq)	Εκπομπή γάμμα (Gy/MBq)	Ολική δόση (Gy/MBq)	Συντελεστής διακύμανσης (%)
Επινεφρίδια	0,00000	0,00002	0,00009	0,00012	56
Εγκέφαλος	0,00000	0,00002	0,00008	0,00010	80
Μαστοί	0,00000	0,00002	0,00003	0,00005	120
Τοίχωμα χοληδόχου κύστης	0,00000	0,00002	0,00021	0,00023	14
Τοίχωμα LLI ²	0,00000	0,04561	0,00085	0,04645	83
Τοίχωμα λεπτού εντέρου	0,00319	0,00360	0,00047	0,00726	45
Στομαχικό τοίχωμα	0,00000	0,00002	0,00011	0,00014	22
Τοίχωμα ULI ³	0,00000	0,03149	0,00082	0,03232	50
Καρδιακό τοίχωμα	0,00161	0,00007	0,00005	0,00173	42
Νεφροί	0,00299	0,00011	0,00011	0,00321	36
Ήπαρ	0,00279	0,00010	0,00008	0,00298	36
Πνεύμονες	0,00109	0,00007	0,00005	0,00121	-- ⁴
Μυς	0,00000	0,00002	0,00010	0,00012	41
Ωοθήκες	0,00000	0,00002	0,00046	0,00049	40
Πάγκρεας	0,00000	0,00002	0,00009	0,00011	43
Ερυθρός μυελός	0,13217	0,00642	0,00020	0,13879	41
Οστεογόνα κύτταρα	1,13689	0,01487	0,00030	1,15206	41
Δέρμα	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	79
Σπλήνας	0,00000	0,00002	0,00007	0,00009	54
Όρχεις	0,00000	0,00002	0,00006	0,00008	59
Θύμος	0,00000	0,00002	0,00003	0,00006	109
Θυρεοειδής	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	96
Τοίχωμα ουροδόχου κύστης	0,00371	0,00016	0,00016	0,00403	63
Μήτρα	0,00000	0,00002	0,00023	0,00026	28
Σύνολο σώματος	0,02220	0,00081	0,00012	0,02312	16

¹Καθώς δεν παρατηρήθηκε πρόσληψη ραδίου-223 στους περισσότερους από τους μαλακούς ιστούς που μελετήθηκαν, η συνεισφορά άλφα στη συνολική δόση οργάνου καθορίστηκε στο μηδέν για τα όργανα αυτά.

²LLI: κατώτερο παχύ έντερο

³ULI: ανώτερο παχύ έντερο

⁴Τα δεδομένα της απορρόφησης της δόσης από τον ανεύρισμα βασίζονται σε υπολογισμό που προέρχεται από το μοντέλο, χρησιμοποιώντας δεδομένα της συσσωρευμένης δραστηριότητας αίματος-χρόνου από όλους τους εξεταζόμενους.

Πίνακας 24. Υπολογισμένες απορροφούμενες δόσεις ακτινοβολίας στα όργανα [54]

- Επίσης βλέπουμε μία καλή αντιστοιχία στην πρόβλεψη της εμβέλειας των προγραμμάτων *E-star* για ηλεκτρόνια και *SRIM* για σωματίδια άλφα με το *MCNP*, καθώς όντως τα ηλεκτρόνια της επιφάνειας του όγκου θα προκαλέσουν βλάβες καθώς ξεφεύγουν από τον όγκο ενώ τα σωματίδια άλφα θα σταματήσουν εντός μερικών μικρομέτρων και δεν θα βγουν εκτός όγκου κάτι που φαίνεται και στο *energy deposition* του *MCNP* όπου στον όγκο που βρίσκεται εκτός σπονδύλου δεν υπάρχει ακτινοβολία άλφα, αλλά υπάρχει βήτα και γάμμα.

➤ Στην παρούσα διπλωματική έγινε μία σημαντική προσπάθεια να υπολογίσουμε την απορροφούμενη ακτινοβολία από τον όγκο της μετάστασης ενός ασθενούς χρησιμοποιώντας προϋπάρχοντα μοντέλα υπολογισμού αυτών σε διαφορετικά λογισμικά από τη βιβλιογραφία. Το προχωρημένο στάδιο των μεταστάσεων καθώς και οι ηλικίες των ασθενών που επηρεάζουν σημαντικά την απορρόφηση και απέκκριση του ραδιοφαρμάκου μας δυσκολεύει αρκετά ώστε να πραγματοποιηθεί μία καλή εκτίμηση και σύγκριση αποτελεσμάτων καθώς τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών και ο χρόνος που έχουν πραγματοποιηθεί οι μετρήσεις σε πειραματικά στάδια ερευνών δεν είναι δημοσιευμένα ή είναι ελλιπή. Εμείς όμως καταφέραμε αποτελεσματικά να παρουσιάσουμε τους υπολογισμούς μας με όλες τις παραδοχές που πήραμε και αναλυτικά την γεωμετρία, την δόση, τον χρόνο και ό,τι άλλο χρειάζεται κανείς γνωρίζοντας φαρμακοκινητική, να χρησιμοποιήσει την λογική των υπολογισμών μας αλλάζοντας τα δεδομένα ανάλογα με την περίπτωση για να συγκρίνει και να υπολογίσει αποτελέσματα, περιορίζοντας έτσι τις παραδοχές και τις ελλειπίες αλλά σημαντικές πληροφορίες που χρειάζονται.

ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Σαφέστατα οι ακτινοθεραπείες με σωματίδια άλφα είναι σχετικά καινούριες και εκκρεμούν αρκετές έρευνες και περισσότερη εμπάθυνση της αποτελεσματικότητας και πειραμάτων του ραδιοφαρμάκου. Σε θεωρητικό επίπεδο οι δόσεις που έχουν υπολογιστεί από εμάς αλλά και από την βιβλιογραφία είναι αρκετές και πολύ σημαντικές για την καταπολέμηση του καρκίνου στα οστά από μεταστάσεις του προστάτη. Ελπίζουμε στα επόμενα χρόνια να βελτιωθούν οι βάσεις δεδομένων, να γίνουν πιο αναλυτικές και λεπτομερείς έτσι ώστε να πραγματοποιούνται σε θεωρητικό επίπεδο, πιο ακριβείς και ρεαλιστικές προβλέψεις, που θα αποτελέσουν ένα τρομερά σημαντικό εργαλείο στην ιατρική για την καταπολέμηση καρκίνων και άλλων παθήσεων που απαιτούν ακτινοθεραπείες. Οι τομείς της φυσικής, της πυρηνικής των στοιχειωδών σωματιδίων και της βιοπληροφορικής θα πρέπει να συνεχίσουν αυτό το δύσκολο έργο σε διεπιστημονικό επίπεδο έτσι ώστε εξακολουθούν να κατασκευάζουν και να βελτιώνουν έμπιστα εργαλεία πρόβλεψης δοσιμετρίας και βλαβών αλλά και ακτινοπροστασίας, τα οποία θα καταφέρνουν καθημερινά να βοηθούν να σώζονται ανθρώπινες ζωές και να βελτιώνεται η ποιότητα ζωής τους.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α

Ο κώδικας για τα σωματΙΑ άλφα μέσω της εντολής par=34 ακολουθεί παρακάτω:

ALPHA PARTICLES									
c ***** *****									
c SIMPLE EXAMPLE									
c ***** *****									
c c ***** BLOCK 1: CELLS *****									
c rithmos dosis ston ogo									
c --- Room									
1	1	-1.0	-1	2	3	4	5		\$ Room
c --- dose calculation									
2	2	-1.778	-2						\$spondilos1
3	2	-1.871	-3	4					\$spondilos2
4	2	-1.100	-4	5					\$tumor
5	2	-1.824	-5	4					\$spondilos3
6	0		1						\$Outside World
c ***** *****									
c ***** BLOCK 2: SURFACES *****									
c --- Room									
1		SO	10						\$room
c --- Spondiloi									
2		rcc	0 0	4.72	0 0	2.360	1.37		\$spondilos1
3		rcc	0 0	2.360	0 0	2.360	1.37		\$spondilos2
4		rcc	0 0	2.415	0 0	2.249	1.257		\$tumor
5		rcc	0 0 0		0 0	2.360	1.37		\$spondilos3
c --- Foil									
c ***** *									
c ***** BLOCK 3: DATA *****									
mode a \$ Type of source particles to be tracked (here alpha particles)									
c --- Materials									
m1	1000	-0.101174	6000	-0.111000	7000	-0.026000	8000	-0.761826	\$ soft tissue
m2	1000	-0.034000	6000	-0.155000	7000	-0.042000	8000	-0.435000	
		11000	-0.001000	12000	-0.002000	15000	-0.103000		

16000 -0.003000 20000 -0.225000
\$bone
c --- Importances
imp:a 1 4r 0
c
c --- alpha source
SDEF par=34 pos=0 0 3.5395 rad=d1 ext=d2 axs= 0 0 1 erg=d3 cell=4
si1 0 1.258
si2 1.136
SI3 L 7.3861 6.8191 6.6229 6.5526 6.425 6.2782 5.8713 5.747
5.71623 5.60673 5.5398 5.5016 5.4336 \$ d
energies (MeV)
SP3 d 0.999999 0.794 0.8354 0.129 0.075 0.1619 0.01 0.089
0.512 0.25 0.089 0.01 0.018 \$ d
intensities
c --- Tally
f16:a 2 \$ Average alpha flux
f26:a 3 \$ Average alpha flux
f36:a 4 \$ Average alpha flux
f46:a 5 \$ Average alpha flux
f56:a 1 \$ Average alpha flux
c e0 0 50i 1.5 \$ Energy binning
C
c --- History cutoff
C
nps 17563000 \$ Maximum number of source particle histories
C
c PRINT 110 \$ Print starting locations, directions and energies of the first 50 particles
c ***** *****

Ενώ για τα ηλεκτρόνια χρησιμοποιώντας την εντολή par=3 :

ELECTRONS
C ***** *****
C SIMPLE EXAMPLE
C ***** *****
C c ***** BLOCK 1: CELLS *****
c rithmos dosis ston ogo
c --- Room
1 1 -1.0 -1 2 3 4 5 \$ Room
c --- dose calculation

2	2	-1.778	-2						\$spondilos1
3	2	-1.871	-3	4					\$spondilos2
4	2	-1.100	-4	5					\$tumor
5	2	-1.824	-5	4					\$spondilos3
6	0		1						\$Outside World
c									

c ***** BLOCK 2: SURFACES									

c --- Room									
1	SO	10							\$room
c --- Spondiloi									
2	rcc	0 0	4.72	0 0	2.360	1.37			\$spondilos1
3	rcc	0 0	2.360	0 0	2.360	1.37			\$spondilos2
4	rcc	0 0	2.415	0 0	2.249	1.257			\$tumor
5	rcc	0 0 0		0 0	2.360	1.37			\$spondilos3
c --- Human Body									
c									

*									
c ***** BLOCK 3: DATA									

mode e \$ Type of source particles to be tracked (here alpha particles)									
c --- Materials									
m1	1000	-0.101174	6000	-0.111000	7000	-0.026000	8000	-0.761826	\$soft tissue
m2	1000	-0.034000	6000	-0.155000	7000	-0.042000	8000	-0.435000	
		11000	-0.001000	12000	-0.002000	15000	-0.103000		
		16000	-0.003000	20000	-0.225000				
\$bone									
c --- Importances									
imp:e 1 4r 0									
c									
c --- electron source									
SDEF par=3 pos=0 0 3.5395 rad=d1 ext=d2 axs= 0 0 1 erg=d3 cell=4									
si1 0 1.258									
si2 1.136									
SI3 L 0.4713 0.3137 0.1602 0.4925 \$ d									
energies (MeV)									
SP3 d 0.9132 0.0163 0.0628 0.99729 \$ d									
intensities									
c --- Tally									
f16:e 2 \$ Average electron flux									
f26:e 3 \$ Average electron flux									
f36:e 4 \$ Average electron flux									
f46:e 5 \$ Average electron flux									
f56:e 1 \$ Average electron flux									
c e0 0 50i 1.5 \$ Energy binning									
C									

c --- History cutoff
C
nps 17563000 \$ Maximum number of source particle histories
C
c PRINT 110 \$ Print starting locations, directions and energies of the first 50 particles
C
***** *****

Και τέλος για τα φωτόνια με την εντολή par=2:

PHOTONS
C
***** *****
C
SIMPLE EXAMPLE
C
***** *****
C
C ***** BLOCK 1: CELLS *****
c rithmos dosis ston ogo
c --- Room
1 1 -1.0 -1 2 3 4 5 \$ Room
c --- dose calculation
2 2 -1.778 -2 \$spondilos1
3 2 -1.871 -3 4 \$spondilos2
4 2 -1.100 -4 5 \$tumor
5 2 -1.824 -5 4 \$spondilos3
6 0 1 \$Outside World
C
***** *****
C ***** BLOCK 2: SURFACES *****
c --- Room
1 SO 10 \$room
c --- Spondiloi
2 rcc 0 0 4.72 0 0 2.360 1.37 \$spondilos1
3 rcc 0 0 2.360 0 0 2.360 1.37 \$spondilos2
4 rcc 0 0 2.415 0 0 2.249 1.257 \$tumor
5 rcc 0 0 0 0 0 2.360 1.37 \$spondilos3
c --- Human Body
C
***** *

```

c ***** BLOCK 3: DATA
*****
mode p $ Type of source particles to be tracked (here alpha
particles)
c --- Materials
m1 1000 -0.101174 6000 -0.111000 7000 -0.026000 8000 -0.761826
$ soft tissue
m2 1000 -0.034000 6000 -0.155000 7000 -0.042000 8000 -0.435000
11000 -0.001000 12000 -0.002000 15000 -0.103000
16000 -0.003000 20000 -0.225000
$bone
c --- Importances
imp:p 1 4r 0
c
c --- photon source
SDEF par=2 pos=0 0 3.5395 rad=d1 ext=d2 axs= 0 0 1 erg=d3
cell=4
si1 0 1.258
si2 1.136
SI3 L 0.40181 0.269459 0.150 0.080 $ d energies
(MeV)
SP3 d 0.0637 0.137 0.08 0.4 $ d intensities
c --- Tally
f16:p 2 $ Average photon flux
f26:p 3 $ Average photon flux
f36:p 4 $ Average photon flux
f46:p 5 $ Average photon flux
f56:p 1 $ Average photon flux
c e0 0 50i 1.5 $ Energy binning
C
c --- History cutoff
C
nps 17563000 $ Maximum number of source particle histories
C
c PRINT 110 $ Print starting locations, directions and
energies of the first 50 particles
c
*****
*****

```

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ΕΕΑΕ *Μαθαίνουμε για τις ακτινοβολίες*. Ελληνική Επιτροπή Ατομικής Ενέργειας.
2. ΕΕΑΕ *Ακτινοπροστασία στη Βιομηχανική Ραδιογραφία.*, Ελληνική Επιτροπή Ατομικής Ενέργειας. Αθήνα : s.n., 2012.
3. Ιατρική Φυσική Επίτομο
4. Ασημακόπουλος, Π. Α. *Εισαγωγή στην Πυρηνική Φυσική*.
5. Κόττου Σοφία. *Φυσική της Απεικόνισης στην Ιατρική*. 2007. Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Εργ, Ιατρικής Φυσικής
6. Νικολόπουλος Δημήτριος, Κόττου Σοφία, Γιαννακόπουλος Παναγιώτης. *Ακτινοβολίες περιβάλλοντος και άνθρωπος*. 2015.
7. Τραχανάς Στέφανος Λ. *Κβαντομηχανική 1*. Ηράκλειο : Πανεπιστημιακές εκδόσεις Κρήτης, 2014
8. Πανεπιστήμιο Πατρών, Σημειώσεις Ιατρικής Φυσικής. *Αλληλεπίδραση ακτινοβολίας και ύλης*.
9. Alpen Edward L. *Radiation Biophysics*. Radiation Biophysics 2nd Edition - October 10, 1997, eBook ISBN: 9780080540207
10. Gasiorowicz Stephen. *Quantum Physics 3rd edition*. s.l. : John Wiley & Sons, 2003.
11. ΕΕΑΕ. *Ασφάλεια Ακτινοβολιών*. Ιοντίζουσα ακτινοβολία.
12. Sigmund Peter. *Particle Penetration and Radiation Effects: General Aspects and Stopping of Swift Point Charges*. s.l. : Springer, 2006
13. Τσιπολίτης Γ. *Διάλεξη στις Εφαρμογές Ιοντιζουσών Ακτινοβολιών στην Ιατρική και Βιολογία*. <https://docplayer.gr/35518255-G-tsipolitis.html>
14. International Atomic Energy Agency. *Radiation Biology: A Handbook for Teachers and Students*, Training Course Series No. 42, IAEA, Vienna (2010)
15. Γεωργακίλας Αλέξανδρος. *Παρουσίαση στις Εφαρμογές των ιοντιζουσών ακτινοβολιών στην Ιατρική και τη Βιολογία*. 2018.
16. Σαρρής Π. *Εισαγωγή στην κυτταρική βιολογία και γενετική*. 2004.
17. Alberts, Bruce, Dennis Bray, Karen Hopkin, Alexander D. Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts, and Peter Walter. 2013. *Essential Cell Biology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Garland Publishing.
18. Λουκάς Μιχαήλ Γ. *Εισαγωγή στην Γενετική*. Αθήνα : Εκδόσεις Σταμούλη Α.Ε, 2010.
19. Πετρίδου Ε., Σπυριδόπουλος Θ., Σκαλκίδου Α. *Καρκίνος και περιβαλλοντικοί παράγοντες*. Βιβλίο: Κλινική Ογκολογία, Τόμος Α', Γενικό Μέρος, 2007, 1-18. Ρήγας Γ,

- Αθανασίου Α. Ο κυτταρικός κύκλος. Κεφ. 9.
20. Sureka C. S., Armpilia C. *Radiation Biology for Medical Physicists*. s.l. : Taylor & Francis Group, LLC, 2017
 21. Georgakilas Alexandros G., O'Neill Peter, Stewart Robert. *Induction and Repair of Clustered DNA Lesions: What Do We Know So Far?* 1, s.l. : Radiation Research Society, July 2013, Radiation Research, Τόμ. 180, σσ. 100-109.
 22. Μαργαρίτης Λουκάς Χ. *Ραδιοβιολογία, Ακτινοβολίες και Ζωή*. Βιολογικό τμήμα Πανεπιστημίου Αθηνών, Τομέας Βιοχημείας Κυτταρικής-Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής : s.n., 1996.
 23. Morgan William F., Sowa Marianne B. Non-targeted bystander effects induced by ionizing radiation. 1-2, March 2007, Mutation Research, Vol. 616, σσ. 159-164.
 24. Megumi HADA, Alexandros G. Georgakilas, Formation of Clustered DNA Damage after High-LET Irradiation: A Review, Journal of Radiation Research, Article ID 07123, Advance online publication April 15, 2008, Online ISSN 1349-9157, Print ISSN 0449-3060, <https://doi.org/10.1269/jrr.07123>, <https://www.jstage>
 25. Buewtow D. E., Cameron I. L., Padilla G. M.. *CELL BIOLOGY: A Series of Monographs*. s.l. : Academic Press, Inc, 1972.
 26. Stewart Robert D 1, Streitmatter Seth W, et all. *Rapid MCNP simulation of DNA double strand break (DSB) relative biological effectiveness (RBE) for photons, neutrons, and light ions*. Phys Med Biol 2015 Nov 7;60(21):8249-74.
doi: 10.1088/0031-9155/60/21/8249. Epub 2015 Oct 9.
 27. Mahalesh Devendrappa, Basavaraja Sannakki Energy loss and straggling of alpha particles.. Indian Journal of Pure & Applied Physics, Vol. 56, Aug 2018. σσ. 609-612.
 28. Balosso, Baroni, Bleicher, et αλλ. *Nuclear Physics for Medicine*. 2014. Nuclear Physics European Collaboration Committee NuPECC
 29. Bracco Angela, Körner Gabriele-Elisabeth, Azaiez Faiçal, Dobeš Jan, Jokinen Ari, Maj Adam, Murphy Alexander, Van Duppen Piet. *Nuclear Physics for Medicine*. 150 Pages, Published 2014. ISBN-13: 978-2-36873-008-9, ISBN: 2-36873-008-7
 30. Bruland S, Nilsson Sten, Fisher Darrell R., Larsen Roy H. *High-Linear Energy Transfer Irradiation Targeted to Skeletal Metastases by the α -Emitter ^{223}Ra : Adjuvant or Alternative to Conventional Modalities?* Clin Cancer Res (2006) 12 (20): 6250s–6257s.
 31. Carrasquillo, J.A., O'Donoghue, J.A., Pandit-Taskar, N. et al. *Phase I pharmacokinetic and biodistribution study with escalating doses of ^{223}Ra -dichloride in men with*

- castration-resistant metastatic prostate cancer*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 40, 1384–1393 (2013). <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2427-6>
32. Chittenden Sarah J., Hindorf Cecilia, Parker Christopher C., et al. *A Phase I, Open-Label Study of the Biodistribution, Pharmacokinetics, and Dosimetry of ²²³Ra-Dichloride in Patients with Hormone-Refractory Prostate Cancer and Skeletal Metastases*. *Journal of Nuclear Medicine* September 2015, 56 (9) 1304-1309; DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.157123>
 33. Hobbs Robert F, Song Hong, Watchman Christopher J, Bolch Wesley E, Aksnes Anne-Kirsti, Ramdahl Thomas, Flux Glenn D and Sgouros George. *A bone marrow toxicity model for ²²³Ra alpha-emitter radiopharmaceutical therapy*. *Physics in Medicine & Biology*, Volume 57, Number 10. Published 1 May 2012 IOP Publishing Ltd
 34. Höllriegl Vera, Petoussi-Henss Nina, Hürkamp Kerstin, Ocampo Juan Camilo Ramos. *Radiopharmacokinetic modelling and radiation dose assessment of ²²³Ra used for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer*. Höllriegl et al. *EJNMMI Physics* (2021) 8:44 <https://doi.org/10.1186/s40658-021-00388-1>
 35. Lassmann Michael, Nosske Dietmar. *Dosimetry of ²²³Ra-chloride: dose to normal organs and tissues*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013 Jan;40(2):207-12. doi: 10.1007/s00259-012-2265-y. Epub 2012 Oct 11. PMID: **23053328**
 36. Cheetham Philippa J., Petrylak Daniel P. *Alpha Particles as Radiopharmaceuticals in the Treatment of Bone Metastases: Mechanism of Action of Radium-223 Chloride (Alpharadin) and Radiation*. April 15, 2012. *Oncology, ONCOLOGY* Vol 26 No 4, Volume 26, Issue 4
 37. Health physics. *Recommendations for minor updates to the IRPA 1985 guidelines on limits of exposure to laser radiation*. IRPA. 54 (1988) 573-4, s.l. : International Non-Ionizing Radiation, Committee of the International Radiation Protection Association, 1998.
 38. Pacilio, M., Ventroni, G., De Vincentis, G. et al. *Dosimetry of bone metastases in targeted radionuclide therapy with alpha-emitting ²²³Ra-dichloride*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **43**, 21–33 (2016). <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3150-2>
 39. Danieli R, Milano A, Gallo S, et al. *Personalized Dosimetry in Targeted Radiation Therapy: A Look to Methods, Tools and Critical Aspects*. *J Pers Med*. 2022; 12(2):205. Published 2022 Feb 2. doi:10.3390/jpm12020205

40. Sciuto R, Rea S, Ungania S, et al. The role of dosimetry and biological effects in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients treated with ²²³Ra: first in human study. *J Exp Clin Cancer Res*. 2021;40(1):281. Published 2021 Sep 6. doi:10.1186/s13046-021-02056-9
41. Song Hong, Senthamizchelvan Srinivasan, Hobbs Robert F., Sgouros George. *Alpha Particle Emitter Radiolabeled Antibody for Metastatic Cancer: What Can We Learn from Heavy Ion Beam Radiobiology?* *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Jan; 40(2):207-12. doi: 10.1007/s00259-012-2265-y. Epub 2012 Oct 11.
42. Goorley T, James M, Booth T, et al. *Initial MCNP 6 Release Overview, LA-UR-11-07082*,. Los Alamos National Laboratory, also Nuclear Technology: s.n., Dec 2012. σσ. 298-315. Τόμ. 180.
43. McKinney G, Durkee J, Fensin M et al. Waters. *MCNPX 2.6.0 – New Features Demonstrated*. Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, NM
44. Τσουκαλάς Π. *Υπολογισμός – σύνθετων βλαβών DNA για θεραπεία πρωτονίων με τον κώδικα προσομοίωσης γρήγορου Monte Carlo MCDS*. Μεταπτυχιακή Διπλωματική εργασία. ΣΕΜΦΕ. ΕΜΠ 2019
45. Hall, E.J. & Giaccia, A.J. (2012). *Radiobiology for the radiologist: Seventh edition*.
46. Burns Ralph A. *Fundamentals of Chemistry*. 4th. s.l. : Prentice Hall, 2002
StAAF Elina *Cellular effects after exposure to mixed beams of ionizing radiation*. 2012.
47. Singh S, Versaci R, Laso Garcia A, et al. *Compact high energy x-ray spectrometer based on forward Compton scattering for high intensity laser plasma experiments*. *Rev Sci Instrum*. 2018 Aug;89(8):085118. doi: 10.1063/1.5040979. PMID: 30184659..
48. Le Caer Sophie *Water Radiolysis: Influence of Oxide Surfaces on H₂ Production under Ionizing Radiation*. 1, 2011, *Water* 2011, 3, 235-253; doi:10.3390/w3010235
49. StAAF Elina *Cellular effects after exposure to mixed beams of ionizing radiation*..2012.
50. LIU Yi-Bao, Wang Ling. *Radiation Interactions with Matter*. School of Nuclear Engineering and Technology, East China Institute of Technology: s.n. <https://slideplayer.com/slide/11479998/>
51. Mukherji Deborah, El ,Sally Imane, Haidar Mohammed, Shamseddine Ali. *Evolving treatment approaches for the management of metastatic castration-resistant prostate cancer – role of radium-223*. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2014;10 373–380
52. Tai-Lung Cha, Tony Tong-Lin Wu, et al. Optimal usage of radium-223 in metastatic

castration-resistant prostate cancer. Journal of the Formosan Medical Association. Volume 116, Issue 11, 2017, Pages 825-836, ISSN 0929-6646

<https://doi.org/10.1016/j.jfma.2017.04.005>.

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929664616302492>)

53. Simões, Rafael & da Silva, Carlos & Silva, Ronaldo & Poledna, Alexander & Cruz, Paulo Alberto Lima da & Sá, Lidia. (2018). *Deconvolution method to split up X-ray peaks emitted by 223Ra*. *Brazilian Journal of Radiation Sciences*. 6. 10.15392/bjrs.v6i1.353.
54. Xofigo (*Xofigo[®] Injection, Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.*), επίσημο φύλλο οδηγιών(www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xofigo-epar-product-information_el.pdf)