



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
—ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837—



ΔΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ:
«Ιατρική Φυσική – Ακτινοφυσική»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ:

«Μοντέλο υπολογισμού του παράγοντα ποιότητας (Q) ραδιονουκλιδίων που εκπέμπουν ηλεκτρόνια Auger για διαφορετικές ενδοκυτταρικές κατανομές»

Γιαννακούλης Γεώργιος

Επιβλέπων Καθηγητής: Εμφιετζόγλου Δημήτριος

Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής

Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Ιωάννινα

Μάιος 2025

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας, θα ήθελα, πρωτίστως, να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες προς τον επιβλέποντα καθηγητή, κ. Δημήτριο Εμφιετζόγλου, Καθηγητή Ιατρικής Φυσικής – Ακτινοφυσικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε αναθέτοντάς μου την υλοποίηση της επιστημονικής του ιδέας, την αμέριστη καθοδήγησή του καθ' όλη τη διάρκεια της εργασίας, καθώς και για τον πολύτιμο χρόνο που διέθεσε για την επίλυση των αποριών μου. Ιδιαίτερα, τον ευχαριστώ για τις γνώσεις που μου μετέδωσε κατά τη διδασκαλία του αντίστοιχου προπτυχιακού μαθήματος, οι οποίες αποτέλεσαν θεμέλιο για την παρούσα ερευνητική προσπάθεια.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κ. Ιωάννα Κυριακού, Επίκουρη Καθηγήτρια Ιατρικής Φυσικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για την πολύτιμη υποστήριξή της σχετικά με τα υπολογιστικά μοντέλα Geant4-DNA και ECN.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω και στα μέλη του Εργαστηρίου Ιατρικής Φυσικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, τα οποία, μέσω των εβδομαδιαίων επιστημονικών παρουσιάσεων, μου έδωσαν τη δυνατότητα να έρθω σε επαφή με ένα ευρύ φάσμα ερευνητικών θεμάτων σχετικών με τον τομέα της Ιατρικής Φυσικής.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου προς όλους τους Καθηγητές Ιατρικής Φυσικής – Ακτινοφυσικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, τους Ερευνητές του ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος» και τους Επιστήμονες της Ελληνικής Επιτροπής Ατομικής Ενέργειας για τις γνώσεις και την κατάρτιση που μου παρείχαν κατά τη διάρκεια των θεωρητικών μαθημάτων του μεταπτυχιακού προγράμματος, συμβάλλοντας ουσιαστικά στη διαμόρφωση της επιστημονικής μου πορείας στον τομέα της Ιατρικής Φυσικής – Ακτινοφυσικής.

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΥΜΒΟΛΩΝ

D	Absorbed Dose	Απορροφούμενη Δόση
H _T	Equivalent Dose	Ισοδύναμη Δόση
H	Dose Equivalent	Ισοδύναμη Δόση
EC	Electron Capture	Αρπαγή ή Σύλληψη ηλεκτρονίου
IC	Internal Conversion	Εσωτερική Μετατροπή
ICRP	International Commission on Radiological Protection	Διεθνής Επιτροπή για τη Ραδιολογική Προστασία
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements	Διεθνής Επιτροπή για τις Μονάδες και Μετρήσεις Ακτινοβολίας
RBE	Relative Biological Effectiveness	Σχετική Βιολογική Αποτελεσματικότητα
w _R	Radiation Weighting Factor	Παράγοντας Στάθμισης της Ακτινοβολίας
Q	Quality Factor	Παράγοντας Ποιότητας
$\bar{Q}$	Mean Quality Factor per decay	Μέσος Παράγοντας Ποιότητας ανά διάσπαση
Cy	Cytoplasm	Κυτταρόπλασμα
CS	Cell Surface	Κυτταρική επιφάνεια
$\bar{Q}_{DNA}$	Mean Quality Factor per decay for DNA	Μέσος Παράγοντας Ποιότητας ανά διάσπαση για το DNA
$\bar{Q}_{CS}$	Mean Quality Factor per decay for CS	Μέσος Παράγοντας Ποιότητας ανά διάσπαση για την κυτταρική επιφάνεια
$\bar{Q}_{Cy}$	Mean Quality Factor per decay for Cy	Μέσος Παράγοντας Ποιότητας ανά διάσπαση για το κυτταρόπλασμα
S	Stopping Power	Ισχύς ή Δύναμη Ανάσχεσης
LET	Linear Energy Transfer	Γραμμική Μεταφορά Ενέργειας
I	Mean Excitation Energy	Μέση Ενέργεια Διέγερσης
AeE	Auger-electron Emitter(s)	Εκπομπός(-οί) ηλεκτρονίων Auger

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1.1: Σχηματική αναπαράσταση του φαινομένου της εσωτερικής μετατροπής.....	5
Εικόνα 1.2: Σχηματική αναπαράσταση του φαινομένου της αρπαγής ηλεκτρονίου.....	6
Εικόνα 1.3: Σχηματική αναπαράσταση των φαινομένων Auger, Coster-Kronig και Super Coster-Kronig [7].....	7
Εικόνα 1.4: Φάσματα ραδιονουκλιδίων (Ga-67, Tc-99m, In-111, I-123, I-125 και Tl-201) από την εργασία του Roger Howell [8].....	10
Εικόνα 1.5: Ποιοτική αναπαράσταση του LET στο DNA για ακτινοβολία α , β και ηλεκτρόνια Auger.....	16

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΙΚΩΝ

- Γραφική 1.1:** Ο Παράγοντας Ποιότητας Q ως συνάρτηση του LET (βασισμένο στην δημοσίευση 60 της ICRP) [4].....3
- Γραφική 1.2:** Απόδοση φθορισμού και πιθανότητα εκπομπής Auger για οπές σε φλοιούς K,L και M ως συνάρτηση του ατομικού αριθμού Z [7].....8
- Γραφική 1.3:** Κλάσματα επιβίωσης ως συνάρτηση της απορροφούμενης δόσης: Α) Γραμμική κλίμακα, Β) Ημιλογαριθμική κλίμακα, C) Ακτινοβολία υψηλού και χαμηλού LET, D) Οξυγόνωση, E) Κλασματοποίηση, F) Ρυθμός δόσης; δεξιά υγιή κύτταρα, αριστερά καρκινικά κύτταρα [17].....12
- Γραφική 1.4:** (a) Καμπύλη επιβίωσης V79 κυττάρων σε συνάρτηση με την απορροφούμενη δόση ύστερα από χορήγηση κιτρικού Po-210. (b) Καμπύλη επιβίωσης σπερματογόνων βλαστοκυττάρων σε συνάρτηση με την απορροφούμενη δόση έπειτα από τη χορήγηση ^{125}I UDR (κλειστοί κύκλοι) και κιτρικού Po-210 (ανοικτοί κύκλοι) [36].....15
- Γραφική 1.5:** Κλάσματα επιβίωσης για δύο κυτταρικές σειρές και για τρεις διαφορετικές ενδοκυτταρικές τοποθεσίες του AeE I-125, σε συνάρτηση με τη μέση απορροφούμενη δόση στον πυρήνα. (Α) Κυτταρική σειρά A-431. (Β) Κυτταρική σειρά SK-OV-3. Συμπαγής ευθεία: I-125 συνδεδεμένο με μονοκλωνικό αντίσωμα (mAb) που δεσμεύεται στην κυτταρική μεμβράνη. Ευθεία με κουκίδες: I-125 συνδεδεμένο με μονοκλωνικό αντίσωμα (mAb) που δεσμεύεται στο κυτταρόπλασμα. Ευθεία με παύλες: I-125 συνδεδεμένο με πεπτίδιο (Tat) που δεσμεύεται στο DNA [39].....17
- Γραφική 1.6:** (a) Κλάσμα επιβίωσης (spermhead survival in mouse testis) ύστερα από χορήγηση ^{125}I dUR (συγκεντρωμένο στο DNA) και $\text{H}^{125}\text{IPDM}$ (συγκεντρωμένο στο κυτταρόπλασμα). Τα μείγματα είναι: (Ενεργότητα ^{125}I dUR : Ενεργότητα $\text{H}^{125}\text{IPDM}$, σύμβολο): Μείγμα 1 (1:1.17, $\square$), Μείγμα 2 (1:0.28, ∇), Μείγμα 3 (1:0.1, $\diamond$), 100% ^{125}I dUR (ευθεία με τελείες) και 100 % $\text{H}^{125}\text{IPDM}$ (ευθεία με παύλες). (b) Εξάρτηση του RBE (στο D_{37}) του ^{125}I από το κλάσμα f_0 της ραδιενέργειας που δεσμεύεται στο DNA [48].....18
- Γραφική 2.1:** Συναρτήσεις της εμβέλειας (transmission range) για το 5% σε πλαστικό (collodion) ανοικτά τετράγωνα και στο 1% ιονισμού στον αέρα (ανοικτοί κύκλοι) για ενέργειες από 20 eV έως και 50 keV (μαζί με άλλα υλικά που επέλεξε ο Cole από τη βιβλιογραφία). Η $T(R)$ έχει παραγωγιστεί για τον υπολογισμό του dT/dR [51].....24
- Γραφική 2.2:** Ποσοστιαίες αποκλίσεις των αριθμητικών δεδομένων από το fit για τα τρία αριθμητικά μοντέλα LET (ECN, G4DNA_option2 και G4DNA_option4).....31
- Γραφική 3.1:** Το απεριόριστο (unrestricted) LET συναρτήσει της ενέργειας ηλεκτρονίων στο υγρό νερό για διάφορα αναλυτικά μοντέλα και των αριθμητικών μοντέλων ECN, G4DNA option 2 (Default μοντέλο) καθώς και του νέου βελτιωμένου χαμηλο-ενεργειακού G4DNA option 4 μοντέλου.....34
- Γραφική 3.2:** Η εξάρτηση του παράγοντα ποιότητας Q συναρτήσει της ενέργειας ηλεκτρονίων, βασισμένη στη σχέση της ICRP $Q=f(\text{LET})$ [4].....35

Γραφική 3.3: Μέσος παράγοντας ποιότητας $\bar{Q}$ σταθμισμένος ως προς τη δόση για τα AeE ραδionουκλίδια: Ga-67, Tc-99m, In-111, I-123, I 125, Tl-201, για διαφορετικές ενδοκυτταρικές τοποθεσίες κατανομής του ραδionουκλιδίου: DNA, κυτταρόπλασμα (Cy) και κυτταρική μεμβράνη (Cs) και για διαφορετικά μοντέλα LET.....36

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1.1 Παράγοντας w_R για διαφορετικού τύπου ακτινοβολίες [4].....	4
Πίνακας 2.1: Η παράμετρος k όπως υπολογίστηκε στην εργασία των Joy – Luo για επτά διαφορετικά υλικά [59].....	29
Πίνακας 2.2: Η σταθερές της εξίσωσης (2.43) που προέκυψαν από fitting των αριθμητικών μοντέλων LET.....	30
Πίνακας 3.1: Μέσος παράγοντας ποιότητας $\bar{Q}$ του κάθε AeE για διαφορετικές ενδοκυτταρικές τοποθεσίες (DNA, κυτταρόπλασμα (Cy), κυτταρική μεμβράνη (CS)). Για κάθε AeE αναφέρεται η μέση τιμή $\bar{Q}$ (± 1 SD) ως προς όλα τα διαφορετικά μοντέλα LET που εξετάστηκαν.....	38

ABSTRACT

Background: The International Commission on Radiological Protection (ICRP) currently recommends a constant radiation weighting factor ($w_R = 1$) for electrons, regardless of their energy. However, experimental findings support a variable RBE for Auger-electron emitters depending on their intracellular localization. Specifically, high-LET-type effects ($RBE > 1$) are observed when Auger-electron emitters are bound to nuclear DNA, while low-LET effects ($RBE = 1$) occur when localized in the cytoplasm. Recently, it was found that Auger-electron emitters bound to the cell surface may also be more cytotoxic than localized to the cytoplasm. The above discrepancies pose a challenge to the calculation of the equivalent dose, and the associated stochastic risk, of Auger-electron emitters.

Purpose: To propose a practical method within the ICRP framework for determining the dose-averaged quality factor ($\bar{Q}$) of the Auger-electron emitters Ga-67, Tc-99m, In-111, I-123, I-125, Tl-201 for different intracellular localizations, namely, when bound to DNA, distributed in the cytoplasm (Cy), or bound to the cell surface (CS).

Methods: The energy-dependence of the quality factor (Q) is determined according to ICRP's $Q - LET$ relation. LET values over the Auger spectrum (10 eV – 300 keV) are obtained by combining Bethe's stopping-power formula (>1 keV) with various low-energy models as well as Geant4-DNA simulation data. The dose-averaged $\bar{Q}$ for each Auger-electron emitter is then calculated by a dose-weighted sum of the quality factor of each Auger-electron which is classified as either “stopper” or “crosser” depending on its intracellular localization and target volume.

Results: Although Q is solely a property of the radiation, the dose-averaged $\bar{Q}$ of Auger-electron emitters varies considerably with their intracellular localization. Depending on the specific combination of radionuclide and LET model, $\overline{Q_{DNA}}$ varies from 1.8 to 7.9, $\overline{Q_{Cy}}$ from 1 to 1.4, and $\overline{Q_{CS}}$ from 1.6 to 5.3. However, when the average value over all the examined LET models is calculated for each radionuclide, $\overline{Q_{DNA}}$ varies from 3.3 to 4.2, $\overline{Q_{Cy}}$ from 1 to 1.2, and $\overline{Q_{CS}}$ from 2.9 to 4.

Conclusions: The results of the proposed method are in line with the experimentally observed trend by predicting significantly higher biological effectiveness for Auger-electron emitters bound to DNA or to the cell surface as compared to the cytoplasm. The present work offers a simple and physically-motivated approach to calculate the equivalent dose (and the corresponding stochastic risk) from Auger-electron emitters once their intracellular localization is specified.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Υπόβαθρο: Μια ευρεία γκάμα ραδιονουκλιδίων που χρησιμοποιούνται στην διαγνωστική πυρηνική ιατρική, αποδιεγείρονται μέσω των φυσικών φαινομένων της αρπαγής ηλεκτρονίου (Electron Capture, EC) ή/και της εσωτερικής μετατροπής (Internal Conversion, IC). Το διεγερμένο άτομο στην συνέχεια υφίσταται αποδιέγερση και δύναται να εκπέμψει ηλεκτρόνια Auger εξαιρετικά χαμηλών ενεργειών. Σήμερα, η Διεθνής Επιτροπή Ραδιολογικής Προστασίας (International Commission on Radiological Protection, ICRP), για τον υπολογισμό της Ισοδύναμης Δόσης, προτείνει σταθερή τιμή για τον παράγοντα βαρύτητας ακτινοβολίας $w_R = 1$ ανεξαρτήτως της ενέργειας του ηλεκτρονίου. Ως αποτέλεσμα, πειραματικά ευρήματα έχουν αναδείξει μεταβαλλόμενη τιμή του RBE για ραδιονουκλίδια που εκπέμπουν ηλεκτρόνια Auger ανάλογα με την ενδοκυτταρική τοποθεσία αποδιέγερσης του ραδιονουκλιδίου. Συγκεκριμένα, αποτελέσματα υψηλού-LET ακτινοβολίας ($RBE > 1$) έχουν παρατηρηθεί όταν τα ραδιονουκλίδια είναι δεσμευμένα στο DNA, ενώ φαινόμενα χαμηλού-LET ακτινοβολίας ($RBE \sim 1$) έχουν παρατηρηθεί όταν τα ραδιονουκλίδια είναι συγκεντρωμένα στο κυτταρόπλασμα και η αποδιέγερση τους συμβαίνει σε αυτό. Πρόσφατα, για ραδιονουκλίδια που είναι δεσμευμένα στην κυτταρική μεμβράνη έχει βρεθεί ότι μπορεί να είναι πιο ραδιοτοξικά από ότι στο κυτταρόπλασμα. Η παραπάνω ασυμφωνία μεταξύ του πειραματικού RBE και της προτεινόμενης τιμής $w_R = 1$ από την ICRP, συνιστά πρόκληση στον υπολογισμό της Ισοδύναμης Δόσης κατά την χρήση αυτών των ραδιονουκλιδίων αλλά και του αντίστοιχου στοχαστικού ρίσκου που πηγάζει από αυτή.

Σκοπός: Στα πλαίσια αυτής της εργασίας γίνεται χρήση του Παράγοντα Ποιότητας της ακτινοβολίας (Quality Factor, Q) και προτείνεται μια απλή, αναλυτική και πρακτική μέθοδος για τον υπολογισμό του εντός του πλαισίου της ICRP. Ο νέος πλέον Q υπολογίζεται από την στάθμιση του ως προς την συνεισφορά του κάθε ηλεκτρονίου στην συνολική απορροφούμενη δόση D, και έχει τη μορφή της μέσης τιμής $\bar{Q}$. Στη συνέχεια γίνεται χρήση του μοντέλου για τον υπολογισμό του $\bar{Q}$ για τα ραδιονουκλίδια Ga-67, Tc-99m, In-111, I-123, I-125, Tl-201 τα οποία είναι εκπομπή ηλεκτρονίων Auger, για διαφορετικές ενδοκυτταρικές τοποθεσίες, δηλαδή, δεσμευμένα στο DNA, κατανεμημένα στο κυτταρόπλασμα (Cy) ή δεσμευμένα στην κυτταρική μεμβράνη (CS).

Μεθοδολογία: Για τον προσδιορισμό της εξάρτησης του Q από την ενέργεια του ηλεκτρονίου Auger χρησιμοποιείται η σχέση $Q - LET$ όπως προτείνεται στη Δημοσίευση 60 της ICRP. Οι τιμές του LET υπολογίζονται σε όλο το φάσμα των ηλεκτρονίων Auger (ήτοι 10 eV – 300 keV) συνδυάζοντας την σχέση του Bethe για το electronic stopping power (> 1 keV) και διαφόρων χαμηλοενεργειακών μοντέλων. Ο νέος $\bar{Q}$ για κάθε ραδιονουκλίδιο υπολογίζεται, ως το σταθμισμένο άθροισμα ανάλογα με τη συνεισφορά στην απορροφούμενη δόση του κάθε ηλεκτρονίου το οποίο τα κατηγοριοποιείται ως “stopper”, “crosser” ή ως συνδυασμός των δύο περιπτώσεων αναλόγως της ενδοκυτταρικής τοποθεσίας του ραδιονουκλιδίου.

Αποτελέσματα: Παρόλο, που ο παράγοντας ποιότητας Q αποτελεί αποκλειστική ιδιότητα του τύπου της ακτινοβολίας, η τιμή του νέου σταθμισμένου ως προς τη δόση $\bar{Q}$ ποικίλει ανάλογα την ενδοκυτταρική τοποθεσία αποδιέγερσης του ραδιονουκλιδίου. Αναλόγως με τον συγκεκριμένο συνδυασμό ραδιονουκλιδίου και μοντέλου LET η τιμή του $\bar{Q}_{DNA}$ βρέθηκε να κυμαίνεται μεταξύ 1.8 και 7.9, του $\bar{Q}_{Cy}$ μεταξύ 1.0 και 1.4 και του $\bar{Q}_{CS}$ μεταξύ 1.6 και 5.3.

Ωστόσο, όταν υπολογίζεται η μέση τιμή ως προς όλα τα εξεταζόμενα μοντέλα LET για το κάθε ραδιονουκλίδιο, ο $\overline{Q_{DNA}}$ κυμαίνεται μεταξύ 3.3 και 4.2, ο $\overline{Q_{cy}}$ μεταξύ 1.0 και 1.2 και ο $\overline{Q_{cs}}$ μεταξύ 2.9 και 4.0.

Συμπεράσματα: Τα αποτελέσματα του προτεινόμενου μοντέλου είναι συμφωνία με την πειραματικώς παρατηρούμενη τάση, προβλέποντας σημαντικά αυξημένη βιολογική αποτελεσματικότητα για ραδιονουκλίδια τα οποία είναι συνδεδεμένα με το DNA ή την κυτταρική μεμβράνη σε σύγκριση με το κυτταρόπλασμα. Η συγκεκριμένη μέθοδος αποτελεί μια απλή, πρακτική και αναλυτική προσέγγιση για τον υπολογισμό της Ισοδύναμης Δόσης και συνεπώς και του αντίστοιχου στοχαστικού ρίσκου που πηγάζει από την έκθεση σε ραδιονουκλίδια που είναι εκπομποί ηλεκτρονίων Auger, εφόσον η ενδοκυτταρική τοποθεσία αποδιέγερσης τους είναι προσδιορισμένη.

Πίνακας περιεχομένων

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
1.1 Ποσότητες και Μεγέθη	1
1.1.1 Απορροφούμενη δόση (D)	1
1.1.2 Σχετική Βιολογική Αποτελεσματικότητα (Relative Biological Effectiveness, RBE)	1
1.1.3 Ισχύς (ή Δύναμη) Ανάσχεσης (Stopping Power)	1
1.1.4 Γραμμική Μεταφορά Ενέργειας (Linear Energy Transfer, LET).	2
1.1.5 Ισοδύναμη δόση H_T - Παράγοντας W_R - Παράγοντας ποιότητας Q	3
1.2 Τα φυσικά φαινόμενα.....	4
1.2.1 Η αποδιέγερση γ	4
1.2.2 Η Εσωτερική Μετατροπή (Internal Conversion, IC).....	5
1.2.3 Αρπαγή ηλεκτρονίου (Electron Capture, EC)	6
1.2.4 Ακτινοβολιακές και Μη-Ακτινοβολιακές Μεταβάσεις (Radiative and Non-Radiative transitions).....	6
1.3 Φάσματα ραδιονουκλιδίων	9
1.4 Στοιχεία κυτταρικής ραδιοβιολογίας	11
1.4.1 Αρχικά γεγονότα	11
1.4.2 Βλάβη στο DNA	11
1.4.3 Νέα πρότυπα στη Ραδιοβιολογία: Αποτελέσματα μη-επικεντρωμένα στο DNA... ..	12
1.4.4 Νέα πρότυπα στη Ραδιοβιολογία: Εξωπυρηνικοί στόχοι κυτταρική μεμβράνη και μιτοχόνδρια	14
1.5 Υπόβαθρο του προβλήματος.....	14
2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	21
2.1 Εξίσωση του Bethe και χαμηλο-ενεργειακά μοντέλα LET.....	21
2.1.1 Φόρμουλα του Bethe.....	21
2.1.2 Εμπειρικό μοντέλο των Cole-Howell	23
2.1.3 Ημιθεωρητικό μοντέλο των Sugiyama-Gümüş	25
2.1.4 Ημι-εμπειρική φόρμουλα των Joy-Luo	28
2.1.5 Διηλεκτρικό μοντέλο των Emfietzoglou – Cucinotta - Nikjoo (ECN)	29
2.1.6 Διηλεκτρικά μοντέλα του Geant4-DNA	30

2.2 Τοποθεσία του ραδιονουκλιδίου που εκπέμπει ηλεκτρόνια Auger	31
2.2.1 AeE δεσμευμένο στο DNA.....	32
2.2.2 Ομοιόμορφη κατανομή AeE στο κυτταρόπλασμα (Cytoplasm, Cy).....	32
2.2.3 AeE δεσμευμένο στην κυτταρική επιφάνεια (Cell Surface, CS).....	33
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	34
4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	39
5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	40
6. ΠΙΝΑΚΕΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	46

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Ποσότητες και Μεγέθη

1.1.1 Απορροφούμενη δόση (D)

Η πιο θεμελιώδης φυσική ποσότητα που χρησιμοποιείται για τους σκοπούς της ακτινοπροστασίας είναι η απορροφούμενη δόση D . Σύμφωνα με το Report 85 της ICRU [1] ορίζεται ως το πηλίκο της μέσης ενέργειας ακτινοβολίας, $d\bar{E}$ που απορροφάται σε ύλη μάζας dm ως προς τη μάζα αυτή.

$$D = d\bar{E}/dm \quad (1.1)$$

Η μονάδα μέτρησης της στο διεθνές σύστημα μονάδων (SI) είναι το Joule/Kg το οποίο ονομάζεται Gray (Gy), $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$.

1.1.2 Σχετική Βιολογική Αποτελεσματικότητα (Relative Biological Effectiveness, RBE)

Για τον συνυπολογισμό των βιολογικών αποτελεσμάτων διαφορετικών τύπων ακτινοβολίας η απορροφούμενη δόση δεν είναι επαρκές μέγεθος, διότι διαφορετικού τύπου ιοντίζουσες ακτινοβολίες μπορούν να επιφέρουν διαφορετικά βιολογικά αποτελέσματα για την ίδια τιμή D , ή αντίστροφα, το ίδιο βιολογικό αποτέλεσμα μπορεί να επέλθει με διαφορετική τιμή της D . Ο κυριότερος λόγος που συμβαίνει αυτό, είναι ο διαφορετικός τρόπος που εναποθέτουν την ενέργειά τους ιοντίζουσες ακτινοβολίες διαφορετικού τύπου σε μικροσκοπικό επίπεδο. Για να ληφθεί υπόψη αυτό το φαινόμενο ορίζεται το μέγεθος RBE [2], το οποίο είναι ο λόγος της απορροφούμενης δόσης για κάποια ακτινοβολία αναφοράς D_{ref} ως προς την απορροφούμενη δόση κάποιας υπό εξέταση ακτινοβολίας D_{test} , για το ίδιο βιολογικό αποτέλεσμα. Οι ακτίνες γ από Co-60 (1.25 MeV) ή Cs-137 (662 keV) ή ακτίνες X 200 ή 250 kVp, επιλέγονται συνήθως για τις δόσεις αναφοράς, ενώ ως βιολογικό αποτέλεσμα μπορεί να θεωρηθεί, για παράδειγμα, ο κυτταρικός θάνατος ή οι βλάβες διπλής έλικας (Double-strand breaks, DSBs) στο DNA.

$$\text{RBE} = \left. \frac{D_{\text{ref}}}{D_{\text{test}}} \right|_{\text{same biological effect}} \quad (1.2)$$

1.1.3 Ισχύς (ή Δύναμη) Ανάσχεσης (Stopping Power)

Καθώς τα φορτισμένα σωματίδια διασχίζουν την ύλη χάνουν την ενέργεια τους εξαιτίας της αλληλεπίδρασης τους με αυτή, δημιουργώντας ιόντα. Το μέγεθος linear stopping power (S) [1] αναφέρεται στην μέση απώλεια ενέργειας dE που χάνει κάποιο φορτισμένο σωματίδιο διασχίζοντας μονάδα μήκους διαδρομής dl , και ορίζεται ως το πηλίκο:

$$S = dE/dl \quad (1.3)$$

Το stopping power έχει μονάδες δύναμης (N), συνήθως όμως στην ιατρική φυσική και στην ακτινοπροστασία οι μονάδες που το χρησιμοποιούμε είναι MeV/cm ή keV/ μm ή eV/nm ή διαιρεμένο με την πυκνότητα υλικού ρ (Mass Linear Stopping power) με σύνηθες μονάδες MeV/(mg/cm²). Εκφράζοντας τους τρόπους που μπορεί να χάσει την ενέργεια του ένα φορτισμένο σωματίδιο, το S παίρνει την εξής μορφή [1], [3]:

$$S = S_{el} + S_{nuc} + S_{rad} \quad (1.4)$$

με το κάθε μέρος της εξίσωσης (1.4) να είναι:

S_{el} (Linear Electronic Stopping Power): Η επιβράδυνση επιτυγχάνεται μέσω ανελαστικών συγκρούσεων του σωματιδίου με τα δέσμια ηλεκτρόνια του υλικού. Η απώλεια ενέργειας γίνεται προκαλώντας ιονισμούς και διεγέρσεις στα άτομα του υλικού.

S_{nuc} (Lineal Nuclear Stopping Power): Η απώλεια ενέργειας συμβαίνει εξαιτίας ελαστικών σκεδάσεων Coulomb από τους πυρήνες των ατόμων του υλικού.

S_{rad} (Linear Radiative Stopping Power): Η απώλεια ενέργειας γίνεται μέσω εκπομπής ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας εξαιτίας της απότομης επιβράδυνσης (Bremsstrahlung, ακτινοβολία πέδησης) του σωματιδίου από ηλεκτρικό πεδίο (για ηλεκτρόνια, το ηλεκτρικό πεδίο του πυρήνα).

Τέλος, ένα εναλλακτικός τρόπος γραφής της εξίσωσης (1.1) που αφορά την απορροφούμενη δόση προερχόμενη από ακτινοβολία φορτισμένων σωματιδίων είναι ο εξής:

$$D = \Phi \frac{S}{\rho} \quad (1.5)$$

με $\Phi=N/A$ την ροή σωματιδίων N σε κάποια επιφάνεια A συγκεκριμένου στόχου (όγκου) και S/ρ το mass linear electronic Stopping Power του σωματιδίου στον στόχο αυτό. Η παραπάνω σχέση ισχύει όταν υφίστανται συνθήκες ηλεκτρονικής ισορροπίας (Charge Particle Equilibrium, CPE) και στην βιβλιογραφία αναφέρεται ως CEMA (Converted energy per mass) [1].

1.1.4 Γραμμική Μεταφορά Ενέργειας (Linear Energy Transfer, LET).

Το LET [1], [3] σε συγκεκριμένο υλικό, για δεδομένο τύπο φορτισμένο σωματιδίου και ενέργειας δίνεται από:

$$L_{\Delta} = dE_{\Delta}/dl \quad (1.6)$$

όπου dE_{Δ} η μέση ενέργεια που χάνεται από το φορτισμένο σωματίδιο εξαιτίας ηλεκτρονικών αλληλεπιδράσεων διασχίζοντας απόσταση dl , μείον το μέσο άθροισμα όλων των κινητικών ενεργειών των ηλεκτρονίων που απελευθερώνονται μεγαλύτερες από Δ . Το LET, L_{Δ} μπορεί να εκφραστεί και ως $L_{\Delta} = S_{el} - (dE_{ke,\Delta}/dl)$, με S_{el} να είναι το linear electronic stopping power και $dE_{ke,\Delta}$ να είναι το μέσο άθροισμα όλων των κινητικών ενεργειών των ηλεκτρονίων που απελευθερώνονται μεγαλύτερες από Δ διασχίζοντας απόσταση dl . Αν δεν υπάρχει κατώφλι ενέργειας Δ τότε μιλάμε για το unrestricted LET, L_{∞} , το οποίο είναι απλά ίσο με S_{el} και για ευκολία αναφέρεται ως L ή LET.

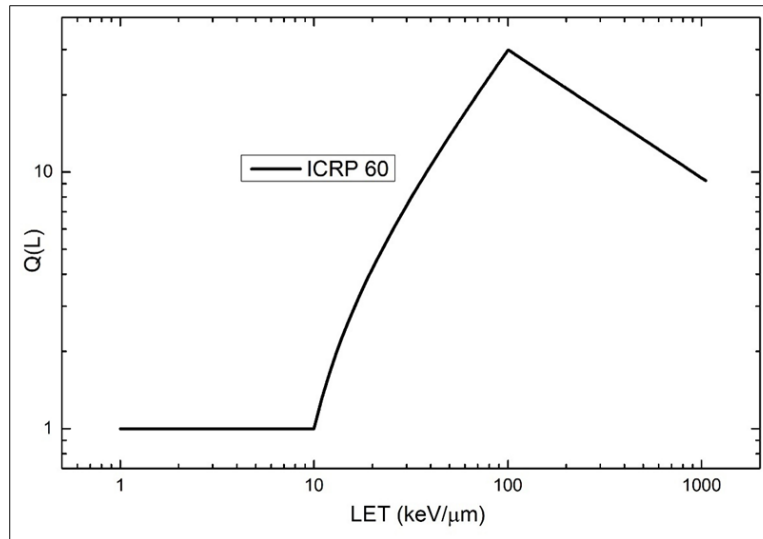
Το LET έχει εξάρτηση τόσο από το είδος και την ενέργεια της ακτινοβολίας όσο και από το υλικό στο οποίο εναποτίθεται η ενέργεια. Ακτινοβολία υψηλού LET θα εναποθέτει περισσότερο ποσό ενέργειας (σε ιονισμούς και διεγέρσεις) ανά μονάδα μήκους, σε αντίθεση με κάποια χαμηλού LET και ως εκ τούτου θα έχει μεγαλύτερη βιολογική αποτελεσματικότητα (RBE) αφού είναι πιο πιθανό η εναπόθεση ενέργειας να λάβει μέρος σε κρίσιμους βιολογικούς στόχους (πυκνότητα ιονισμών και διεγέρσεων ανά μονάδα μήκους διαδρομής).

1.1.5 Ισοδύναμη δόση H_T - Παράγοντας W_R - Παράγοντας ποιότητας Q

Επειδή το RBE είναι μια ποσότητα που προσδιορίζεται σχετικά δύσκολα μιας και έχει εξάρτηση από την απορροφούμενη δόση, τον ρυθμό δόσης, την εξειδίκευση του κυττάρου και την ποιότητα της ακτινοβολίας (τύπος και ενέργεια) θα ήταν χρήσιμη κάποια σχέση μεταξύ RBE και LET το οποίο μπορεί εύκολα να υπολογιστεί μέσω της εξίσωσης του Hans Bethe για το electronic stopping power. Η ICRP στη δημοσίευση 60 [4] έχει ορίσει τον παράγοντα ποιότητας Q (Quality Factor) ως συνεχή συνάρτηση του LET σε υγρό νερό:

$$Q_{ICRP}(L) = \begin{cases} 1, & L < 10 \text{ keV}/\mu\text{m} \\ 0.32L - 2.2, & 10 \text{ keV}/\mu\text{m} \leq L \leq 100 \text{ keV}/\mu\text{m} \\ \frac{300}{\sqrt{L}}, & L > 100 \text{ keV}/\mu\text{m} \end{cases} \quad (1.7)$$

Η συνάρτηση αυτή έχει εξαχθεί μέσω πληθώρας ραδιοβιολογικών πειραμάτων (τόσο σε ζώα όσο και σε κύτταρα θηλαστικών) που έχουν διεξαχθεί με ιοντίζουσες ακτινοβολίες διαφορετικού LET, διαφορετικού τύπου αλλά και διαφορετικών βιολογικών τελικών σημείων (biological endpoints). Στην Γραφική 1.1 απεικονίζεται αυτή η συνάρτηση, $Q_{ICRP}=f(L)$.



Γραφική 1.1: Ο Παράγοντας Ποιότητας Q ως συνάρτηση του LET (βασισμένο στην δημοσίευση 60 της ICRP) [4].

Για να ληφθεί υπόψη η διαφορετική βιολογική αποτελεσματικότητα διαφορετικών τύπων ακτινοβολίας R ορίζεται η ποσότητα της ισοδύναμης δόσης H_T (Equivalent Dose) σε ιστό ή όργανο T [4], ως:

$$H_T = \sum_R w_R D_{T,R} \quad (1.8)$$

με $D_{T,R}$ την απορροφούμενη δόση από ακτινοβολία τύπου R στον ιστό ή όργανο T και μονάδα το Sievert ($Sv=J/kg$). Η ισοδύναμη δόση αφορά αποκλειστικά στοχαστικά αποτελέσματα, σταθμίζει το είδος της ακτινοβολίας της απορροφούμενης δόσης, λαμβάνοντας υπόψη τη

διαφορετική βλαπτικότητα διαφορετικών ακτινοβολιών. Έχει θεμελιώδη ρόλο στην εκτίμηση του ρίσκου για πιθανή καρκινογένεση έπειτα από εκθέσεις σε ιοντίζουσες ακτινοβολίες. Ο παραπάνω συντελεστής w_R έχει οριστεί από την ICRP (International Commission on Radiological Protection) παίρνοντας διακριτές τιμές (Πίνακας 1.1) για κάθε τύπο ακτινοβολίας και χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό της ισοδύναμης δόσης στον γενικό πληθυσμό.

Πίνακας 1.1 Παράγοντας w_R για διαφορετικού τύπου ακτινοβολίες [4].

Τύπος Ακτινοβολίας	w_R
Φωτόνια (X, γ)	1
Ηλεκτρόνια	1
Πρωτόνια	2
Νετρόνια (Αναλόγως της ενέργειας τους)	2-20
α, βαριά ιόντα	20

Η ισοδύναμη δόση μπορεί να υπολογιστεί κάνοντας και χρήση του παράγοντα ποιότητας Q (Dose Equivalent) [5]. Συνεπώς η εξίσωση (1.8) μπορεί να γραφεί ως:

$$H = Q(L) \times D \quad (1.9)$$

Σύμφωνα με την ICRP [4], ο Q ορίζεται ως το RBE σε χαμηλές δόσεις για στοχαστικά αποτελέσματα (κυρίως καρκινογένεση). Σε αυτές τις συνθήκες (χαμηλές δόσεις/ρυθμοί δόσης), το RBE φτάνει τη μέγιστη τιμή του, γνωστή ως RBE_{max} , η οποία ταυτίζεται με τον Q ή τον w_R . Σε αντίθεση με τον w_R , που εξαρτάται μόνο από τον τύπο της ακτινοβολίας, ο Q λαμβάνει υπόψη και την ενέργειά της (μέσω του LET), προσφέροντας πιο ακριβή εκτίμηση του στοχαστικού κινδύνου. Αυτό τον καθιστά ιδιαίτερα χρήσιμο σε περιπτώσεις ειδικών εκθέσεων, όπως σε επαγγελματικά εκτεθειμένους εργαζόμενους. Και οι δύο παράγοντες (Q και w_R) αποτελούν μέσες τιμές του RBE για στοχαστικά αποτελέσματα σε χαμηλές δόσεις, με τον Q να προσφέρει μεγαλύτερη ακρίβεια λόγω της εξάρτησής του από το LET. Τέλος, η χρήση του Q ενδείκνυται όταν απαιτείται ακριβέστερη ποσοτικοποίηση του κινδύνου, ενώ ο w_R χρησιμοποιείται ευρέως σε κοινές πρακτικές εφαρμογές αντιπροστασίας [5].

1.2 Τα φυσικά φαινόμενα

1.2.1 Η αποδιέγερση γ

Κατά την αποδιέγερση πυρήνων (μέσω ραδιενεργής διάσπασης α ή β) ο θυγατρικός πυρήνας που προκύπτει μπορεί να βρεθεί σε διεγερμένη κατάσταση, χωρίς να ξοδευτεί ολόκληρο το ποσό της ενέργειας που είναι διαθέσιμο για την αποδιέγερση. Εν συνεχεία, ο θυγατρικός πυρήνας μπορεί να αποδιεγερθεί και να φτάσει την θεμελιώδη κατάσταση του μέσω εκπομπής φωτονίου (-ων) γ. Τα φωτόνια αυτά (ακτίνες γ) είναι αυτά που είναι κλινικά χρήσιμα στην διαγνωστική πυρηνική για απεικονιστικούς σκοπούς. Εάν ο θυγατρικός πυρήνας δεν αποδιεγερθεί αμέσως και η αποδιέγερση του συμβεί καθυστερημένα τότε η κατάσταση του αναφέρεται ως μετασταθής (metastable state) και η διαδικασία αποδιέγερσης ως ισομερής μετάβαση (isomeric transition). Οι μετασταθείς καταστάσεις περιγράφονται από τον δικό τους χρόνο ημιζωής και συμβολίζονται με το γράμμα m δίπλα από τον μαζικό αριθμό του ισότοπου. Η εξίσωση που διέπει την αποδιέγερση γ είναι η ακόλουθη [6], [7]:

$${}^A_ZX^* \rightarrow {}^A_ZX + \gamma + Q_\gamma \quad (1.10)$$

με $Q_\gamma = E_\gamma + (E_K)_D$, E_γ την ενέργεια της ακτίνας γ και $(E_K)_D$ η κινητική ενέργεια ανάκρουσης του θυγατρικού πυρήνα η οποία συνήθως είναι αμελητέα ($<0.1\%$) και αγνοείται.

1.2.2 Η Εσωτερική Μετατροπή (Internal Conversion, IC)

Εκτός της αποδιέγερσης με εκπομπή ακτίνας γ , ένας διεγερμένος πυρήνας μπορεί να αποδιεγερθεί και με την εκπομπή ηλεκτρονίου. Στη διαδικασία αυτή που ονομάζεται Εσωτερική Μετατροπή (Internal Conversion, IC) η ενέργεια του διεγερμένου πυρήνα μεταφέρεται σε ένα τροχιακό ηλεκτρόνιο του ατόμου. Η εξίσωση της IC είναι η ακόλουθη [6], [7]:

$${}^A_ZX^* \rightarrow {}^A_ZX^+ + e^- + Q_{IC} \rightarrow {}^A_ZX^* \quad (1.11)$$

με $Q_{IC} = Q_\gamma - E_B = (E_K)_{IC} + (E_K)_D$, E_B η ενέργεια σύνδεσης του ατομικού ηλεκτρονίου, $(E_K)_{IC}$ η κινητική ενέργεια του εκπεμπόμενου ηλεκτρονίου και $(E_K)_D$ η κινητική ενέργεια ανάκρουσης του θυγατρικού πυρήνα η οποία μπορεί να αγνοηθεί ξανά ως αμελητέα.

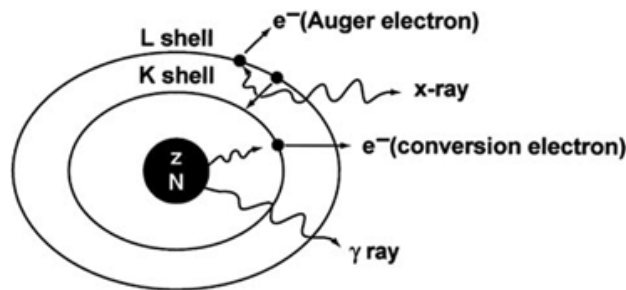
Κατά την αποδιέγερση ενός πυρήνα είναι δυνατή τόσο η εκπομπή ακτινών γ όσο και η εκπομπή IC ηλεκτρονίων. Οι δύο διεργασίες ανταγωνίζονται η μία την άλλη. Για τον υπολογισμό των πιθανοτήτων εκπομπής ορίζεται ο συνολικός συντελεστής εσωτερικής μετατροπής α_{IC} , ως [6], [7]:

$$\alpha_{IC} = \frac{\text{πιθανότητα εκπομπής IC } e^-}{\text{πιθανότητα εκπομπής } \gamma} = N_{IC}/N_\gamma \quad (1.12)$$

Όπου N_{IC} είναι ο αριθμός των IC ηλεκτρονίων που εκπέμπονται από όλους τους φλοιούς ανά μονάδα χρόνου και N_γ είναι ο αριθμός των φωτονίων γ που εκπέμπονται ανά μονάδα χρόνου. Εκτός από τον α_{IC} μπορούν να οριστούν και οι μερικοί συντελεστές εσωτερικής μετατροπής ανάλογα από ποιον ατομικό φλοιό γίνεται η εκπομπή του ηλεκτρονίου:

$$\alpha_{IC} = \frac{N_{IC}}{N_\gamma} = \frac{N_{IC(K)} + N_{IC(L)} + N_{IC(M)} + \dots}{N_\gamma} = \alpha_{IC(K)} + \alpha_{IC(L)} + \alpha_{IC(M)} + \dots \quad (1.13)$$

Στην εικόνα 1.1 απεικονίζεται ποιοτικά το φαινόμενο της εσωτερικής μετατροπής.



Εικόνα 1.1: Σχηματική αναπαράσταση του φαινομένου της εσωτερικής μετατροπής.

Ακόμη είναι δυνατή και περαιτέρω διάκριση για ηλεκτρόνια υποφλοιών. Ο α_{IC} μπορεί να πάρει τιμές μεγαλύτερες ή μικρότερες του της μονάδας. Δεδομένου ότι τα ηλεκτρόνια του

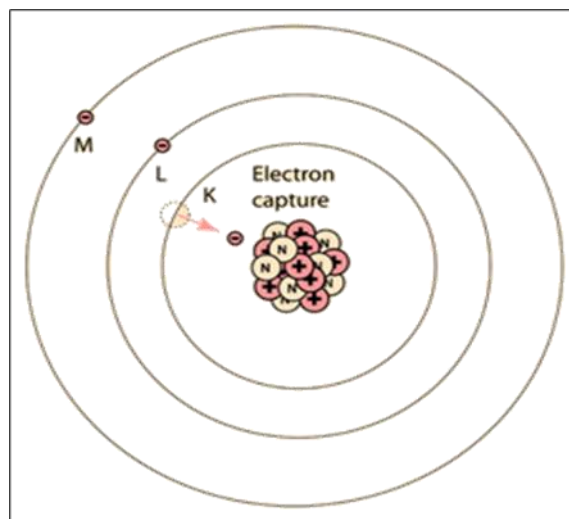
K φλοιού είναι πιο κοντά στον πυρήνα το μεγαλύτερο ποσοστό των ηλεκτρονίων IC προέρχονται από αυτόν. Φυσικά, ύστερα από την εκπομπή IC ηλεκτρονίου ο κάθε φλοιός γεμίζει με ηλεκτρόνιο προερχόμενο από μεγαλύτερο φλοιό με εκπομπή χαρακτηριστικών ακτίνων X ή ηλεκτρονίων Auger τα οποία θα συζητηθούν στη συνέχεια.

1.2.3 Αρπαγή ηλεκτρονίου (Electron Capture, EC)

Η αποδιέγερση EC είναι το φαινόμενο κατά το οποίο ένα ατομικό ηλεκτρόνιο (πιθανότερο K ή L φλοιού) εισέρχεται στον πυρήνα, αντιδράει με ένα πρωτόνιο το οποίο στη συνέχεια μεταμορφώνεται σε νετρόνιο. Έτσι λαμβάνει χώρα και μεταστοιχείωση του μητρικού πυρήνα σε θυγατρικό (ο οποίος δύναται να είναι και αυτός ραδιενεργός) με ατομικό αριθμό μειωμένο κατά ένα και εκπομπή ενός νετρίνου. Η εξίσωση είναι η εξής [6], [7]:



Το EC φαινόμενο μπορεί να συμβεί όποτε ο μητρικός πυρήνας έχει «πλεόνασμα πρωτονίων» και είναι εφικτή η αποδιέγερση β^+ , με αποτέλεσμα να είναι ανταγωνιστικό της. Στην εικόνα 1.2 απεικονίζεται ποιοτικά το φαινόμενο EC.



Εικόνα 1.2: Σχηματική αναπαράσταση του φαινομένου της αρπαγής ηλεκτρονίου.

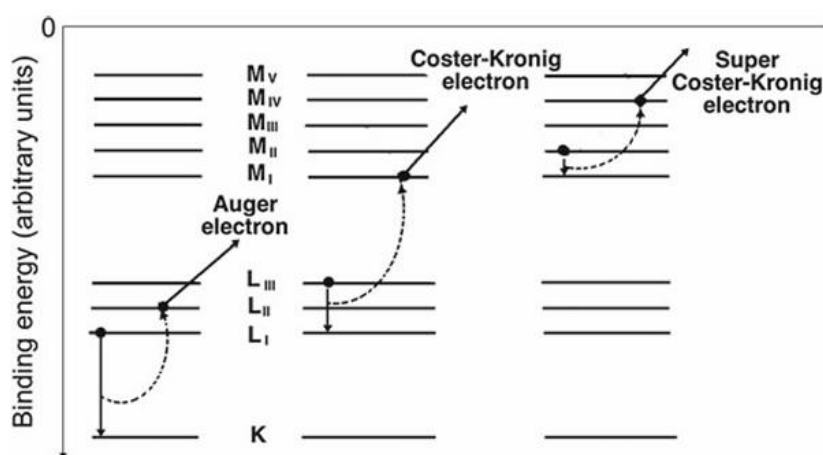
1.2.4 Ακτινοβολιακές και Μη-Ακτινοβολιακές Μεταβάσεις (Radiative and Non-Radiative transitions)

Το κοινό γνώρισμα των IC & EC φαινομένων είναι η δημιουργία ενός κενού (οπής) στον αντίστοιχο φλοιό που συμβαίνει το φαινόμενο. Όταν δημιουργείται μία οπή το άτομο βρίσκεται σε διεγερμένη κατάσταση. Η αποδιέγερση του και η επιστροφή του στη θεμελιώδη κατάσταση επιτυγχάνεται με το γέμισμα του φλοιού με ηλεκτρόνιο από ανώτερο φλοιό. Η ενέργεια μετάβασης είναι η διαφορά ενέργειας μεταξύ τελικής και αρχικής κατάστασης δηλαδή $E_{\text{final}} - E_{\text{initial}}$ και:

1. Εκπέμπεται είτε με τη μορφή χαρακτηριστικής ακτίνας X (φωτόνιο φθορισμού), χαρακτηριζόμενη ως ακτινοβολιακή μετάβαση [6], [7].

2. Η μεταφέρεται σε ένα ηλεκτρόνιο ανώτερου φλοιού, το οποίο εκπέμπεται από το άτομο, γνωστό ως ηλεκτρόνιο Auger. Οι μεταβάσεις αυτές ονομάζονται μη-ακτινοβολιακές μεταβάσεις [6], [7].

Το φαινόμενο της εκπομπής ηλεκτρονίου Auger από ένα διεγερμένο άτομο ονομάζεται γενικά φαινόμενο Auger και περιλαμβάνει στην πραγματικότητα τρεις διαφορετικούς μηχανισμούς. Το φαινόμενο Auger, το φαινόμενο Coster-Kronig και το φαινόμενο super Coster-Kronig. Στο φαινόμενο Auger, η αρχική μετάπτωση συμβαίνει μεταξύ δύο διαφορετικών φλοιών, ενώ στα φαινόμενα Coster – Kronig και super Coster – Kronig η αρχική μετάπτωση λαμβάνει χώρα μεταξύ δύο υποφλοιών του ίδιου φλοιού. Τα τρία φαινόμενα απεικονίζονται σχηματικά στην Εικόνα 1.3.

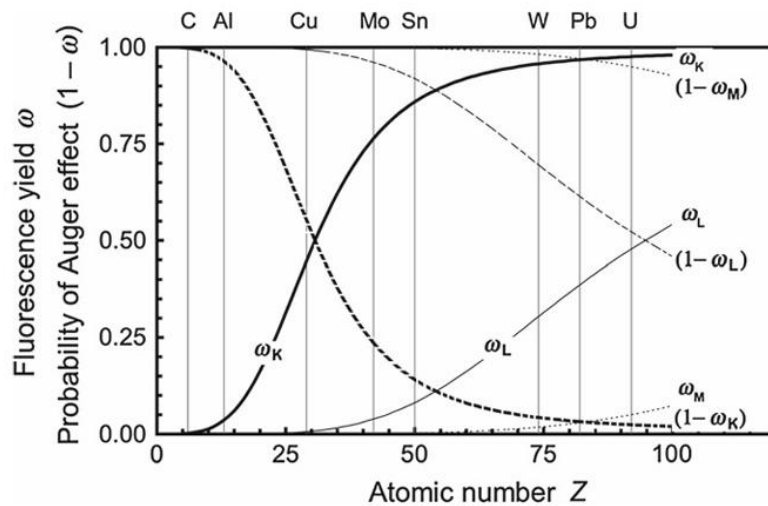


Εικόνα 1.3: Σχηματική αναπαράσταση των φαινομένων Auger, Coster-Kronig και Super Coster-Kronig [7].

Στο φαινόμενο Auger, η κύρια μετάπτωση συμβαίνει μεταξύ δύο φλοιών και η ενέργεια μετάπτωσης μεταφέρεται σε ένα τροχιακό ηλεκτρόνιο είτε από τον αρχικό φλοιό είτε από κάποιον ανώτερο. Στο φαινόμενο Coster – Kronig, η ενέργεια μετάπτωσης προέρχεται από δύο υποφλοιούς ενός συγκεκριμένου φλοιού και μεταφέρεται σε ηλεκτρόνιο ανώτερου φλοιού. Στο φαινόμενο super Coster – Kronig, η ενέργεια μετάπτωσης η οποία όπως και στο φαινόμενο Coster – Kronig – προέρχεται από δύο υποφλοιούς κάποιου συγκεκριμένου φλοιού μεταφέρεται σε ηλεκτρόνιο υποφλοιού εντός του ίδιου φλοιού στο οποίο συνέβη η αρχική μετάπτωση. Οι ακτινοβολιακές μεταβάσεις μετακινούν την οπή σε υψηλότερο φλοιό (ή υποφλοιό) σε αντίθεση με τις μη-ακτινοβολιακές που αυξάνουν τον αριθμό των οπών κατά ένα. Αυτή η αέναη διαδικασία συνεχίζεται στοχαστικά παράγοντας καταρράκτη (cascade) ηλεκτρονίων Auger έως ότου το άτομο να γίνει ξανά ουδέτερο. Για χάρη συντομίας όλα τα εκπεμπόμενα ηλεκτρόνια ονομάζονται ηλεκτρόνια Auger.

Ένα απλό παράδειγμα λειτουργίας του φαινομένου είναι το εξής: Έστω μια οπή που δημιουργείται στο φλοιό K (είτε μέσω IC είτε μέσω EC) και η οποία συμπληρώνεται με ηλεκτρόνιο από τον υποφλοιό L_2 . Η διαθέσιμη ενέργεια για εκπομπή χαρακτηριστικής ακτίνας X ή για εκπομπή ηλεκτρονίου Auger είναι η διαφορά των ενεργειών $E_B(K) - E_B(L_2)$. Έστω επίσης ότι η εκπομπή του ηλεκτρονίου Auger συμβαίνει από τον υποφλοιό M_3 , τότε η κινητική

ενέργεια του θα είναι η διαφορά των ενεργειών σύνδεσης $K(e_{KL_2M_3})=[E_B(K)-E_B(L_2)]-E_B(M_3)$. Στη συνέχεια, δημιουργείται ακόμη μία οπή στον υποφλοιό M_3 η οποία δύναται να ξεκινήσει ξανά διαδικασία εκπομπή χαρακτηριστικής ακτίνας X ή εκπομπής ηλεκτρονίου Auger. Η επιλογή εκπομπής μεταξύ των δύο διαφορετικών οδών καθορίζεται από την απόδοση φθορισμού ω (fluorescence yield) για το συγκεκριμένο άτομο ραδιονουκλιδίου. Το ω ενός δεδομένου φλοιού, ορίζεται ως ο αριθμός των χαρακτηριστικών ακτίνων X που εκπέμπονται ανά οπή σε κάθε φλοιό και αντικατοπτρίζει την πιθανότητα, μετά τη δημιουργία οπής, η αποδιέγερση να γίνει ακτινοβολιακά ενώ αντίθετα η πιθανότητα εκπομπής μέσω μη-ακτινοβολιακής μετάβασης (εκπομπή ηλεκτρονίου Auger) είναι $1-\omega$. Στην Γραφική 1.2 φαίνεται η απόδοση φθορισμού ω για οπές που δημιουργούνται στους K , L και M φλοιούς καθώς και η πιθανότητα μέσω εκπομπής ηλεκτρονίου Auger σε συνάρτηση με τον ατομικό αριθμό Z του ατόμου.



Γραφική 1.2: Απόδοση φθορισμού και πιθανότητα εκπομπής Auger για οπές σε φλοιούς K , L και M ως συνάρτηση του ατομικού αριθμού Z [7].

Από την παραπάνω Γραφική αξίζει να τονιστούν κάποια αξιοσημείωτα γνωρίσματα:

1. Η απόδοση φθορισμού ω_K έχει σιγμοειδή μορφή με τιμή να κυμαίνεται από 0 για στοιχεία με χαμηλό Z , 0.5 για στοιχεία με Z έως 30 και 0.96 για πολύ βαριά στοιχεία.
2. Για οπή στον φλοιό L , είναι μηδενική για $Z < 30$ και στην συνέχεια αυξάνει με το Z μέχρι 0.5 για πολύ βαριά στοιχεία.
3. Η ω_M είναι μηδενική για $Z < 60$, ενώ για $Z > 60$ αυξάνει αργά με το Z μέχρι την τιμή 0.05 για πολύ βαριά στοιχεία υποδηλώνοντας ότι η αποδιέγερση μέσω εκπομπής χαρακτηριστικών ακτίνων X γίνεται σχεδόν με πολύ χαμηλή πιθανότητα.
4. Όσο μεγαλύτερος είναι ο κύριος κβαντικός αριθμός n (φλοιός) που συμβαίνει η δημιουργία της οπής (άρα και χαμηλότερη η ενέργεια σύνδεσης του ηλεκτρονίου) τόσο μικρότερη είναι η απόδοση φθορισμού (δηλ. η πιθανότητα αποδιέγερσης μέσω εκπομπής χαρακτηριστικής

ακτίνας X) και συνεπώς τόσο μεγαλύτερο το 1-ω, δηλαδή η αποδιέγερση μέσω εκπομπής ηλεκτρονίου Auger.

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι σε κάποια ραδιονουκλίδια (όπως π.χ. το Tl-201) η αποδιέγερση γίνεται μόνο μέσω του EC και έτσι τα χρήσιμα φωτόνια που ανιχνεύονται κλινικά μπορεί να είναι και από ακτινοβολιακές αποδιεγέρσεις του ατόμου του μέσω των εκπομπών χαρακτηριστικών ακτίνων X.

1.3 Φάσματα ραδιονουκλιδίων

Τα φάσματα που θα χρησιμοποιηθούν στην παρούσα εργασία πάρθηκαν από την εργασία του Roger Howell [8]. Η κύρια διαφορά με τα αντίστοιχα δημοσιευμένα της MIRD και της ICRP είναι ότι ενδείκνυνται για δοσιμετρία σε όγκους με διαστάσεις ≤ 5 mm (που είναι αυτές που θα μας απασχολήσουν) διότι συμπεριλαμβάνουν στο συνολικό yield ηλεκτρόνια Auger τα οποία έχουν εκπεμφθεί από N και O φλοιούς τα οποία είναι εξαιρετικά χαμηλής ενέργειας. Μιας και η διαδικασία αποδιέγερσης είναι στοχαστική τα φάσματα υπολογίστηκαν με μεθόδους Monte Carlo. Στην Εικόνα 1.4 φαίνονται τα φάσματα των ραδιονουκλιδίων Ga-67, Tc-99m, In-111, I-123, I-125 και Tl-201 τα οποία περιλαμβάνουν τις ενέργειες των εκπεμπόμενων ακτίνων γ , των ηλεκτρονίων IC, των ηλεκτρονίων Auger και Coster – Kronig, των χαρακτηριστικών ακτίνων X καθώς και το yield ανά διάσπαση και την εμβέλεια (CSDA range) του κάθε ηλεκτρονίου στο νερό. Παρατηρούμε ότι ανά διάσπαση ο μέσος αριθμός των ηλεκτρονίων Auger (yield/decay) που εκπέμπονται κυμαίνεται μεταξύ του 4 για το Tc-99m το οποίο είναι το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο ραδιονουκλίδιο στις διαγνωστικές εξετάσεις Πυρηνικής Ιατρικής έως και 37 για το Tl-201 που χρησιμοποιείται συχνά στις εξετάσεις καρδιάς. Οι ενέργειες που εκπέμπονται είναι από ~ 6 eV έως και ~ 80 keV. Από αυτό συνεπάγεται ότι η εμβέλεια τους στο υγρό νερό κυμαίνεται μεταξύ μερικών νανομέτρων (nm) έως και κάποια δεκάδες μικρόμετρα (μm). Πρέπει να σημειωθεί ότι τα χαμηλής ενέργειας ηλεκτρόνια Auger (<1 keV) είναι αυτά που έχουν και το υψηλότερο yield/decay. Όσον αφορά τα ηλεκτρόνια IC ο αριθμός εκπομπής τους ανά διάσπαση είναι εξαιρετικά μικρός (~ 0.15 έως ~ 1) και οι ενέργειες στους είναι σχετικά μεγάλες (~ 100 keV έως ~ 300 keV). Τέλος, το πιο αξιοσημείωτο ίσως γεγονός, είναι το ποσοστό της συνολικής ενέργειας των ηλεκτρονίων Auger που εκπέμπεται ανά διάσπαση ως προς τη συνολική ενέργεια που εκπέμπεται ανά διάσπαση (συμπεριλαμβανομένων ακτίνων X και γ) το οποίο είναι εξαιρετικά χαμηλό, της τάξης του 0.5%-4%. Αυτός είναι και ο λόγος που μέχρι πρόσφατα τα ηλεκτρόνια Auger δεν λαμβάνονταν υπόψη σε δοσιμετρικούς υπολογισμούς [9].

TABLE II. Ga-67 average radiation spectrum.

	Average energy (MeV)	Yield/decay	Range (microns)
γ_1	9.33E-02	3.63E-01	
γ_2	9.13E-02	3.19E-02	
γ_3	1.85E-01	2.27E-01	
γ_4	2.09E-01	2.36E-02	
γ_5	3.00E-01	1.82E-01	
γ_6	3.94E-01	5.42E-02	
γ_7	4.94E-01	1.10E-03	
γ_{10}	8.88E-01	1.90E-03	
IC 1 K	8.37E-02	2.70E-01	1.05E+02
IC 1 L	9.22E-02	3.76E-02	1.24E+02
IC 1 M,N...	9.32E-02	6.60E-03	1.27E+02
IC 2 K	8.16E-02	2.70E-03	1.01E+02
IC 3 K	1.75E-01	3.40E-03	3.63E+02
IC 5 K	2.91E-01	1.00E-03	8.14E+02
Auger KLL	7.43E-03	4.70E-01	1.63E+00
Auger KLY	8.44E-03	1.16E-01	2.02E+00
Auger KXY	9.46E-03	8.20E-03	2.45E+00
CK LLX	7.29E-05	3.46E-01	4.31E-03
Auger LMM	9.21E-04	1.68E+00	6.06E-02
Auger LMX	9.53E-04	1.16E-02	6.36E-02
CK MMX	6.24E-05	2.07E+00	3.91E-03
X-ray $K_{\alpha 1}$	8.64E-03	3.35E-01	
X-ray $K_{\alpha 2}$	8.62E-03	1.67E-01	
X-ray $K_{\beta 1}$	9.57E-03	4.00E-02	
X-ray $K_{\beta 3}$	9.57E-03	2.28E-02	
X-ray L	1.00E-03	1.10E-02	

Total yield of Auger and CK electrons per decay=4.7
 Total yield of IC electrons per decay=0.32
 Total yield of x-rays per decay=0.57
 Total yield of γ -rays per decay=0.88
 Total energy released per decay=201624 eV
 Auger and CK energy released per decay=6264 eV
 IC energy released per decay=28078 eV
 X-ray energy released per decay=4936 eV
 γ -ray energy released per decay=162347 eV

TABLE III. Tc-99m average radiation spectrum.

	Average energy (MeV)	Yield/decay	Range (microns)
γ_2	1.41E-01	8.89E-01	
IC 1 M,N...	1.82E-03	9.91E-01	1.65E-01
IC 2 K	1.19E-01	8.43E-02	1.93E+02
IC 2 L	1.37E-01	1.36E-02	2.44E+02
IC 2 M,N...	1.40E-01	3.70E-03	2.51E+02
IC 3 K	1.22E-01	5.90E-03	1.99E+02
IC 3 L	1.40E-01	2.50E-03	2.50E+02
Auger KLL	1.53E-02	1.26E-02	5.57E+00
Auger KLY	1.78E-02	4.70E-03	7.25E+00
CK LLX	4.29E-05	1.93E-02	2.83E-03
Auger LMM	2.05E-03	8.68E-02	1.99E-01
Auger LMX	2.32E-03	1.37E-02	2.41E-01
Auger LXY	2.66E-03	1.20E-03	3.00E-01
CK MMX	1.16E-04	7.47E-01	5.98E-03
Auger MXY	2.26E-04	1.10E+00	1.05E-02
CK NNX	3.34E-05	1.98E+00	2.05E-03
X-ray $K_{\alpha 1}$	1.84E-02	3.89E-02	
X-ray $K_{\alpha 2}$	1.83E-02	2.17E-02	
X-ray $K_{\beta 1}$	2.06E-02	7.60E-03	
X-ray $K_{\beta 2}$	2.10E-02	1.50E-03	
X-ray $K_{\beta 3}$	2.06E-02	2.70E-03	
X-ray L	2.45E-03	4.90E-03	
X-ray M	2.36E-04	1.20E-03	

Total yield of Auger and CK electrons per decay=4.0
 Total yield of IC electrons per decay=1.1
 Total yield of x-rays per decay=0.079
 Total yield of γ -rays per decay=0.89
 Total energy released per decay=142646 eV
 Auger and CK energy released per decay=899 eV
 IC energy released per decay=15383 eV
 X-ray energy released per decay=1367 eV
 γ -ray energy released per decay=124997 eV

TABLE IV. In-111 average radiation spectrum.

	Average energy (MeV)	Yield/decay	Range (microns)
γ_1	1.71E-01	9.06E-01	
γ_2	2.45E-01	9.37E-01	
IC 1 K	1.45E-01	8.24E-02	2.05E+02
IC 1 L	1.67E-01	1.00E-02	2.72E+02
IC 1 M,N...	1.71E-01	1.40E-03	2.83E+02
IC 2 K	2.19E-01	5.21E-02	5.20E+02
IC 2 L	2.41E-01	9.10E-03	6.09E+02
IC 2 M,N...	2.45E-01	1.90E-03	6.22E+02
Auger KLL	1.91E-02	1.03E-01	8.21E+00
Auger KLY	2.23E-02	3.94E-02	1.08E+01
Auger KXY	2.55E-02	3.60E-03	1.36E+01
CK LLX	1.83E-04	1.51E-01	8.69E-03
Auger LMM	2.59E-03	8.35E-01	2.87E-01
Auger LMX	3.06E-03	1.90E-01	3.75E-01
Auger LXY	3.53E-03	1.09E-02	4.73E-01
CK MMX	1.25E-04	9.15E-01	6.35E-03
Auger MXY	3.50E-04	2.09E+00	1.64E-02
CK NNX	3.88E-05	2.54E+00	2.50E-03
Auger NXY	8.47E-06	7.82E+00	2.51E-04
X-ray $K_{\alpha 1}$	2.32E-02	4.63E-01	
X-ray $K_{\alpha 2}$	2.30E-02	2.40E-01	
X-ray $K_{\beta 1}$	2.61E-02	7.88E-02	
X-ray $K_{\beta 2}$	2.66E-02	1.86E-02	
X-ray $K_{\beta 3}$	2.61E-02	3.82E-02	
X-ray $K_{\beta 5}$	2.63E-02	1.10E-03	
X-ray L	3.23E-03	4.99E-02	
X-ray M	3.56E-04	3.00E-03	

Total yield of Auger and CK electrons per decay=14.7
 Total yield of IC electrons per decay=0.16
 Total yield of x-rays per decay=0.89
 Total yield of γ -rays per decay=1.84
 Total energy released per decay=419205 eV
 Auger and CK energy released per decay=6750 eV
 IC energy released per decay=25957 eV
 X-ray energy released per decay=19966 eV
 γ -ray energy released per decay=366532 eV

TABLE VII. I-123 average radiation spectrum.

	Average energy (MeV)	Yield/decay	Range (microns)
γ_1	1.59E-01	8.39E-01	
γ_2	4.40E-01	3.90E-03	
γ_4	3.46E-01	1.40E-03	
γ_5	5.05E-01	2.80E-03	
γ_8	5.29E-01	1.45E-02	
γ_{12}	5.39E-01	4.50E-03	
γ_{16}	7.84E-01	1.00E-03	
IC 1 K	1.27E-01	1.30E-01	2.14E+02
IC 1 L	1.54E-01	1.79E-02	2.94E+02
IC 1 M,N...	1.58E-01	5.30E-03	3.08E+02
Auger KLL	2.24E-02	8.38E-02	1.09E+01
Auger KLY	2.63E-02	3.84E-02	1.43E+01
Auger KXY	3.02E-02	3.50E-03	1.81E+01
CK LLX	2.13E-04	1.56E-01	9.99E-03
Auger LMM	3.04E-03	7.51E-01	3.72E-01
Auger LMX	3.66E-03	2.02E-01	5.02E-01
Auger LXY	4.28E-03	1.30E-02	6.48E-01
CK MMX	1.27E-04	8.69E-01	6.42E-03
Auger MXY	4.61E-04	1.97E+00	2.25E-02
CK NNX	2.98E-05	2.10E+00	1.75E-03
Auger NXY	3.25E-05	6.54E+00	1.98E-03
CK OOX	6.00E-06	2.18E+00	1.50E-04
X-ray $K_{\alpha 1}$	2.75E-02	4.62E-01	
X-ray $K_{\alpha 2}$	2.72E-02	2.37E-01	
X-ray $K_{\beta 1}$	3.10E-02	8.13E-02	
X-ray $K_{\beta 2}$	3.17E-02	2.27E-02	
X-ray $K_{\beta 3}$	3.09E-02	4.45E-02	
X-ray KM,N,O	3.17E-02	1.30E-03	
X-ray L	3.93E-03	7.90E-02	
X-ray M	5.43E-04	2.30E-03	

Total yield of Auger and CK electrons per decay=14.9
 Total yield of IC electrons per decay=0.15
 Total yield of x-rays per decay=0.93
 Total yield of γ -rays per decay=0.87
 Total energy released per decay=200396 eV
 Auger and CK energy released per decay=7419 eV
 IC energy released per decay=20245 eV
 X-ray energy released per decay=24134 eV
 γ -ray energy released per decay=148598 eV

TABLE VIII. I-125 average radiation spectrum.

	Average energy (MeV)	Yield/decay	Range (microns)
γ_1	3.55E-02	6.47E-02	
IC 1 K	3.65E-03	7.97E-01	4.98E-01
IC 1 L	3.06E-02	1.10E-01	1.86E+01
IC 1 M,N...	3.47E-02	2.84E-02	2.31E+01
Auger KLL	2.24E-02	1.38E-01	1.08E+01
Auger KLY	2.64E-02	5.90E-02	1.43E+01
Auger KXY	3.02E-02	6.50E-03	1.82E+01
CK LLX	2.19E-04	2.64E-01	1.02E-02
Auger LMM	3.05E-03	1.25E+00	3.73E-01
Auger LMX	3.67E-03	3.40E-01	5.04E-01
Auger LXY	4.34E-03	2.11E-02	6.62E-01
CK MMX	1.27E-04	1.44E+00	6.43E-03
Auger MXY	4.61E-04	3.28E+00	2.25E-02
CK NNX	2.99E-05	3.51E+00	1.75E-03
Auger NXY	3.24E-05	1.09E+01	1.97E-03
CK OOX	6.00E-06	3.66E+00	1.50E-04
X-ray $K_{\alpha 1}$	2.75E-02	7.51E-01	
X-ray $K_{\alpha 2}$	2.72E-02	3.94E-01	
X-ray $K_{\beta 1}$	3.10E-02	1.38E-01	
X-ray $K_{\beta 2}$	3.17E-02	4.03E-02	
X-ray $K_{\beta 3}$	3.09E-02	6.85E-02	
X-ray $K_{\beta 5}$	3.12E-02	1.20E-03	
X-ray KM,N,O	3.17E-02	3.00E-03	
X-ray L	3.93E-03	1.32E-01	
X-ray M	5.42E-04	4.00E-03	

Total yield of Auger and CK electrons per decay=24.9
 Total yield of IC electrons per decay=0.94
 Total yield of x-rays per decay=1.53
 Total yield of γ -rays per decay=0.065
 Total energy released per decay=61439 eV
 Auger and CK energy released per decay=12241 eV
 IC energy released per decay=7242 eV
 X-ray energy released per decay=39661 eV
 γ -ray energy released per decay=2294 eV

TABLE XI. Tl-201 average radiation spectrum.

	Average energy (MeV)	Yield/decay	Range (microns)
γ_1	3.06E-02	2.70E-03	
γ_4	3.22E-02	2.40E-03	
γ_5	1.35E-01	2.72E-02	
γ_6	1.66E-01	1.30E-03	
γ_7	1.67E-01	9.56E-02	
IC 1 M,N...	8.95E-04	6.08E-01	5.82E-02
IC 2 L	1.22E-02	2.20E-03	3.77E+00
IC 3 L	1.59E-02	8.61E-02	5.96E+00
IC 3 M,N...	2.77E-02	2.36E-02	1.57E+01
IC 4 L	1.74E-02	7.24E-02	7.02E+00
IC 4 M,N...	2.94E-02	2.37E-02	1.74E+01
IC 5 K	5.22E-02	7.97E-02	4.69E+01
IC 5 L	1.21E-01	1.52E-02	1.96E+02
IC 6 K	1.33E-01	2.70E-03	2.29E+02
IC 6 K	8.28E-02	2.50E-03	1.04E+02
IC 7 K	8.43E-02	1.59E-01	1.07E+02
IC 7 L	1.53E-01	2.69E-02	2.90E+02
IC 7 M,N...	1.65E-01	9.40E-03	3.29E+02
Auger KLL	5.50E-02	2.68E-02	5.13E+01
Auger KLY	6.63E-02	1.53E-02	7.08E+01
Auger KXY	7.75E-02	1.50E-03	9.26E+01
CK LLX	7.73E-04	3.22E-01	4.75E-02
Auger LMM	7.58E-03	5.41E-01	1.68E+00
Auger LMX	9.85E-03	2.35E-01	2.63E+00
Auger LXY	1.20E-02	1.91E-02	3.69E+00
CK MMX	4.06E-04	9.23E-01	1.93E-02
Auger MXY	1.83E-03	2.03E+00	1.67E-01
CK NNX	1.72E-04	4.41E+00	8.24E-03
Auger NXY	6.44E-05	7.93E+00	3.99E-03
CK OOX	4.53E-05	2.84E+00	3.01E-03
Auger OXY	1.61E-05	1.76E+01	6.83E-04
X-ray $K_{\alpha 1}$	7.08E-02	4.69E-01	
X-ray $K_{\alpha 2}$	6.89E-02	2.74E-01	
X-ray $K_{\beta 1}$	8.03E-02	1.03E-01	
X-ray $K_{\beta 2}$	8.25E-02	3.57E-02	
X-ray $K_{\beta 3}$	7.98E-02	5.15E-02	
X-ray $K_{\beta 4}$	8.27E-02	1.40E-03	
X-ray $K_{\beta 5}$	8.08E-02	3.20E-03	
X-ray KM,N,O	8.25E-02	5.90E-03	
X-ray L	1.10E-02	4.15E-01	
X-ray M	2.24E-03	5.62E-02	

Total yield of Auger and CK electrons per decay=36.9
 Total yield of IC electrons per decay=1.1
 Total yield of x-rays per decay=1.4
 Total yield of γ -rays per decay=0.13
 Total energy released per decay=138508 eV
 Auger and CK energy released per decay=15273 eV
 IC energy released per decay=30220 eV
 X-ray energy released per decay=72947 eV
 γ -ray energy released per decay=20068 eV

Εικόνα 1.4: Φάσματα ραδιονουκλιδίων (Ga-67, Tc-99m, In-111, I-123, I-125 και Tl-201) από την εργασία του Roger Howell [8].

1.4 Στοιχεία κυτταρικής ραδιοβιολογίας

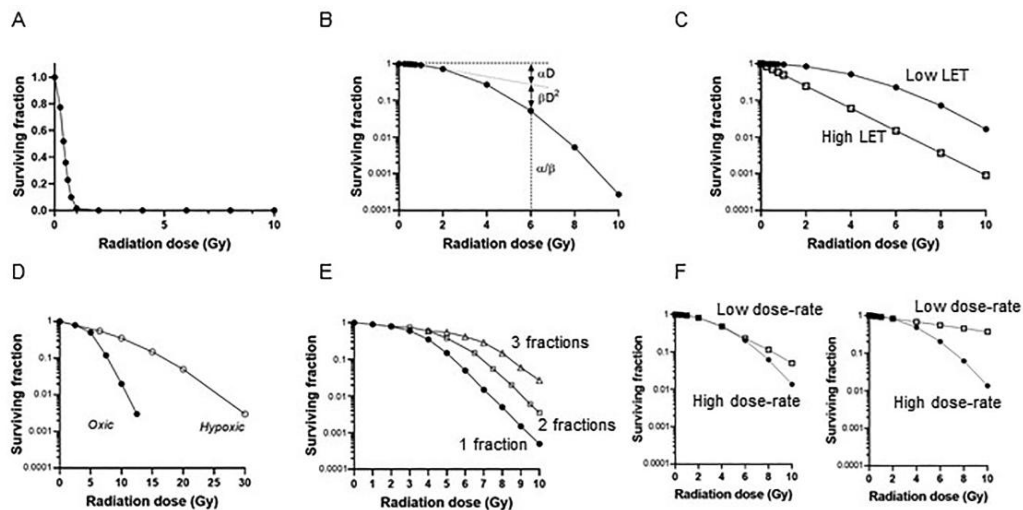
1.4.1 Αρχικά γεγονότα

Η ιοντίζουσα ακτινοβολία αλληλεπιδρά με τα βιολογικά υποστρώματα μέσω άμεσων (direct) και έμμεσων (indirect) μηχανισμών. Οι άμεσες επιδράσεις περιλαμβάνουν αντιδράσεις απευθείας ιονισμού, ενώ οι έμμεσες επέρχονται μέσω της διάσπασης του μορίου του νερού, οδηγώντας στην παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS) όπως ρίζες σουπεροξειδίου $O_2^{\cdot -}$ και υπεροξειδίου του υδρογόνου H_2O_2 , οι οποίες είναι πρόδρομα μόρια των ιδιαίτερα βλαβερών ριζών υδροξυλίου $\cdot OH$. Αξιοσημείωτο είναι ότι οι ROS είναι παρόμοιες με αυτές που παράγονται από ενδογενείς πηγές όπως το οξειδωτικό στρες [10], [11]. Μαζική παραγωγή ROS και δραστικών μορφών αζώτου (RNS) μπορούν να ενεργοποιήσουν πρωτεΐνες όπως η ATM (ataxia telangiectasia mutated) η οποία εμπλέκεται στην αναγνώριση βλαβών του DNA [12]. Το υπεροξυνιτρώδες $ONOO^-$ μπορεί να παράξει πολλά από προϊόντα αποδόμησης (degradation products) που παρατηρούνται και με το $\cdot OH$. Επιπλέον, σε αντίθεση με το $\cdot OH$, το οποίο είναι πολύ δραστικό και διαχέεται μόνο για περίπου 4 nm, το $ONOO^-$ μπορεί να διαχυθεί εύκολα εντός των κυττάρων και η ιδιαίτερα οξειδωτική του πρωτονιομένη μορφή (ONOH) μπορεί να προκαλέσει βλάβες στο DNA, θάνατο των κυττάρων καθώς και υπεροξείδωση πρωτεϊνών και λιπιδίων [10]. Το H_2O_2 και το μονοξείδιο του αζώτου (NO) μπορούν να διαχέονται μεταξύ των κυττάρων [10]. Οι ROS και οι NOS συμμετέχουν στις φυσιολογικές διεργασίες του κυττάρου όπως η επικοινωνία μεταξύ τους, η ανοσολογική απόκριση, η φλεγμονή, η κυτταρική ανάπτυξη αλλά και στην απόκριση τους στην ακτινοβολία [11]. Αυτές οι ενδογενείς και εξωγενείς δραστικές μορφές μπορούν να προκαλέσουν κυτταρικές βλάβες όταν υπάρχει ανισορροπία μεταξύ της παραγωγής τους και της καταστροφής τους από τα ενζυμικά και μη ενζυμικά αμυντικά συστήματα του κυττάρου τα οποία διατηρούν τα επίπεδα των ROS και NOS όσο χαμηλότερα γίνεται. Όταν υπάρχει ανισορροπία υπέρ των δραστικών μορφών, όλα τα κυτταρικά συστατικά (κυτταρική μεμβράνη, μιτοχόνδρια και ειδικά ο πυρήνας) και τα μόρια (DNA, λιπίδια και πρωτεΐνες) μπορεί να υποστούν βλάβη και οι λειτουργίες τους να αλλοιωθούν.

1.4.2 Βλάβη στο DNA

Η βλάβη του DNA που επάγεται από την ακτινοβολία, προκύπτει είτε μέσω των υδροξυλίων (έμμεσες επιδράσεις, ραδιόλυση του νερού) είτε από απευθείας ιονισμούς (άμεσες επιδράσεις) και περιλαμβάνει Single Strand Breaks (SSBs), Double Strand Breaks (DSBs), βλάβες στις βάσεις του DNA (Base Damage, BD) και διασταυρωμένους δεσμούς (crosslinks) μεταξύ DNA-DNA ή DNA-πρωτεϊνών. Οι DSB μπορούν να σχηματιστούν ύστερα από μετουσίωση (denaturation) του DNA λόγω δύο SSB εντός 20 ζευγών βάσεων. Η συχνότητα βλάβης του DNA είναι ανάλογη της απορροφούμενης δόσης και ποσοτικοποιείται ανά Gy ανά κύτταρο. Έπειτα από έκθεση σε ακτινοβολία χαμηλού LET σχηματίζονται περίπου ~40 DSBs, ~1000 SSBs, ~150 DNA-πρωτεϊνών crosslinks ανά Gy ανά κύτταρο [13]. Παρόλο που οι DSB είναι σπάνιες, η επιβίωση των κυττάρων και η μεταλλαξογένεση τους εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από την χωρική τους κατανομή. Η συσσώρευση βλαβών μπορεί να οδηγήσει σε περίπλοκες βλάβες, γνωστές ως LMDS (Locally Multiply Damaged Sites) ή OCDLs (Oxidative Clustered DNA Lesions) [14]. Αυτές συμβαίνουν όταν πάνω από δύο βλάβες εμφανίζονται μέσα σε μία ή δύο έλικες (≤ 20 ζεύγη βάσεων) και συμπεριλαμβάνουν σύνθετες SSBs ή/και απλά ή περίπλοκα DSBs. Για χαμηλού LET ακτινοβολία μπορεί να υπάρξουν μέχρι

και 10 βλάβες ανά συστάδα (cluster) ενώ για υψηλού LET οι βλάβες μπορεί να είναι ακόμη περισσότερες και πιο πολύπλοκες. Έτσι, αν και, η χαμηλού-LET ακτινοβολία παρουσιάζει ίδιες βλάβες (φυσικά φαινόμενα) με την υψηλού LET, διαφέρουν μεταξύ τους ως προς την απόδοση τους (yield) και την χωρική τους κατανομή. Τελικώς, σύμφωνα με την κεντρική θεώρηση για το DNA, οι μη επιδιορθωμένες βλάβες (DSBs, OCLDs) σε αυτό, που προκαλούνται από την ακτινοβολία είναι τα θανατηφόρα συμβάντα που οδηγούν στον κυτταρικό θάνατο. Ο τρόπος που μετράται η επιβίωση των κυττάρων είναι μέσω της τεχνικής που ονομάζεται κλωνογενική ανάλυση (clonogenic assay) η οποία αναπτύχθηκε από τους Puck & Markus το 1956 [15]. Η τεχνική είναι in vitro και εκτιμά την ικανότητα των κυττάρων να σχηματίζουν αποικίες ύστερα από έκθεση σε ακτινοβολία. Ένας συγκεκριμένος αριθμός κυττάρων τοποθετείται σε πιάτο, τα κύτταρα εκτίθενται σε ακτινοβολία (εσωτερική ή εξωτερική) και στη συνέχεια ανά τακτά χρονικά διαστήματα μετρούνται τα κύτταρα που έχουν πολλαπλασιαστεί σχηματίζοντας αποικία (~50 κύτταρα). Η παρατήρηση γίνεται ύστερα από την εισαγωγή κατάλληλης χρωστικής ουσίας κάτω από μικροσκόπιο. Το κλάσμα του αριθμού των αποικιών με τον αρχικό αριθμό των κυττάρων είναι το ζητούμενο κλάσμα επιβίωσης. Το μοντέλο με το οποίο συχνά γίνεται fit είναι το λεγόμενο γραμμικό τετραγωνικό μοντέλο $S = e^{-\alpha D - \beta D^2}$ και επηρεάζεται από την ευαισθησία (εξειδίκευση) των κυττάρων στην ακτινοβολία (δηλ. τον λόγο α/β), το LET της ακτινοβολίας την οξυγόνωση των κυττάρων, την κλασματοποίηση της συνολικής απορροφούμενης δόσης και τον ρυθμό της απορροφούμενης δόσης [16]. Στην Γραφική 1.3 φαίνονται πως επηρεάζονται τα κλάσματα επιβίωσης για τους προαναφερθέντες παράγοντες [17].



Γραφική 1.3: Κλάσματα επιβίωσης ως συνάρτηση της απορροφούμενης δόσης: A) Γραμμική κλίμακα, B) Ημι-λογαριθμική κλίμακα, C) Ακτινοβολία υψηλού και χαμηλού LET, D) Οξυγόνωση, E) Κλασματοποίηση, F) Ρυθμός δόσης; δεξιά υγιή κύτταρα, αριστερά καρκινικά κύτταρα [17].

1.4.3 Νέα πρότυπα στη Ραδιοβιολογία: Αποτελέσματα μη-επικεντρωμένα στο DNA

Για περίπου έναν αιώνα, το κυρίαρχο πρότυπο στη ραδιοβιολογία ήταν ότι οι βιολογικές επιδράσεις της ιοντίζουσας ακτινοβολίας συμβαίνουν μόνο στον πυρήνα των

κυττάρων που διασχίζονται από την ακτινοβολία και έτσι ο κυτταρικός θάνατος οφείλεται αυστηρά σε μη επιδιορθωμένο ή εσφαλμένα επιδιορθωμένο DNA. Συνεπώς, οι βιολογικές επιδράσεις της ιοντίζουσας ακτινοβολίας θεωρείται ότι σχετίζονται αυστηρά με την ενέργεια που απορροφούν οι ιστοί και την επιβίωση των ακτινοβολημένων κυττάρων, εκφρασμένη ως συνάρτηση της δόσης, η οποία θα πρέπει να αποτυπώνεται με γραμμική ή γραμμική-τετραγωνική καμπύλη. Ωστόσο, αυτή η προσέγγιση που επικεντρώνεται στο DNA δεν είναι πλήρως ικανοποιητική [18]. Για παράδειγμα, δεν μπορεί να εξηγήσει την υπερευαισθησία σε χαμηλές δόσεις και τα σύνδρομα ευαισθησίας από την ακτινοβολία που σχετίζονται με μεταλλάξεις σε πρωτεΐνες του κυτταροπλάσματος [19]. Επιπλέον, μελέτες σε κύτταρα, ζώα ή ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία έδειξαν ότι οι βιολογικές επιδράσεις μπορούν να παρατηρηθούν ακόμα και όταν μόνο το κυτταρόπλασμα ακτινοβολείται (αποτελέσματα μη-επικεντρωμένα στο DNA, non-DNA centered effects) και σε μη ακτινοβολημένες περιοχές (μη-στοχευμένα αποτελέσματα, bystander effects). Ήδη από το 1922, η ιδέα των bystander effects είχε αναπτυχθεί, όταν μεσάζοντες ουσίες του στρες (stress mediators) είχαν παρατηρηθεί σε δείγματα αίματος ακτινοβολημένων ασθενών [20], [21], [22]. Η ιδέα ήρθε ξανά στο προσκήνιο το 1992 όταν οι Nagasawa & Little ανέφεραν ότι σε μονοστιβάδες κυττάρων που εκτέθηκαν με μικρο-δέσμες ακτινοβολίας άλφα, ανταλλαγές των αδερφών χρωματίδων παρατηρήθηκαν στο 30% των κυττάρων αν και μόνο το 1% είχε διασχιστεί από τα σωματίδια άλφα [23]. Έκτοτε, πολλές μελέτες ερευνήσαν την προέλευση και τη φύση των bystander effects, τα οποία ορίζονται ως βιολογικές επιδράσεις που συμβαίνουν στην περιοχή γύρω από τα ακτινοβολημένα κύτταρα. Τα bystander effects μπορεί να περιλαμβάνουν μεταλλάξεις, γονιδιοτοξικά αποτελέσματα, κυτταρικό θάνατο και απόπτωση [24]. Κυρίως παρατηρούνται μετά από έκθεση σε χαμηλή δόση (<1 Gy) ή έπειτα από ακτινοβολήση με χαμηλό ρυθμό δόσης, αν και έχουν επίσης παρατηρηθεί μετά από θεραπεία με EBRT (εξωτερική ακτινοθεραπεία). Σχετίζονται με την επικοινωνία από τα ακτινοβολημένα κύτταρα προς τα μη ακτινοβολημένα. Συγκεκριμένα, αυτοί οι stress mediators μεταδίδονται στα γειτονικά κύτταρα μέσω κυτταρικών αλληλεπιδράσεων (Gap Junction Intercellular Communication, GJIC) όταν τα κύτταρα βρίσκονται σε επαφή ή μέσω απελευθέρωσης διαλυτών-μορίων/στρες, που μπορεί να έχουν μακρινές βιολογικές επιδράσεις (abscopal effects) [24]. Οι stress mediators μπορεί να είναι ROS, NOS ή κυτοκίνες. Παράγονται στα ακτινοβολημένα κύτταρα και απελευθερώνονται στο εξωκυτταρικό περιβάλλον επάγοντας οξειδωτικό stress σε γειτονικά κύτταρα ή ιστούς. Αν και το $\cdot\text{OH}$ έχει μικρό εύρος αλληλεπίδρασης (~ 4 nm), άλλες ρίζες όπως H_2O_2 , NO μπορούν να μετακινούνται μέσω της πλασματικής μεμβράνης και να προκαλέσουν ζημιά στα γειτονικά κύτταρα. Ακόμη διάφορες κυτοκίνες (IL-1 β , TNF- α , IL-33) οι οποίες απελευθερώνονται από τα ακτινοβολημένα κύτταρα οδηγούν στην παραγωγή δραστικών ριζών στα γειτονικά (ανοσοποιητική απόκριση). Έτσι τα bystander effects είναι θεμελιώδους σημασίας αφού εμπλέκονται στην δημιουργία δραστικών ριζών [25]. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι διαφορετικές οδοί επικοινωνίας (signaling pathways) εμπλέκονται στην επιδιόρθωση του DNA, ανάλογα με το αν η βλάβη του DNA προκαλείται άμεσα μέσω ακτινοβολήσης ή έμμεσα από οξειδωτικό στρες που προκαλείται από επιδράσεις γειτονικών κυττάρων [26].

1.4.4 Νέα πρότυπα στη Ραδιοβιολογία: Εξωπυρηνικοί στόχοι κυτταρική μεμβράνη και μιτοχόνδρια

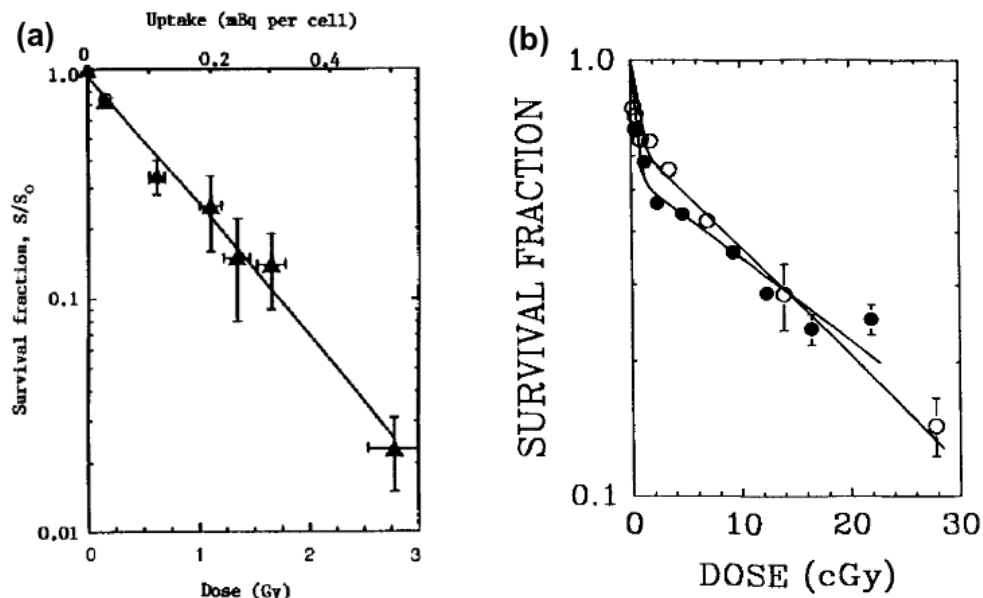
Παρόλο που η περισσότερη προσοχή έχει δοθεί στο DNA ως τον κύριο στόχο για επιδράσεις από την ακτινοβολία, η ιδέα ότι η μεμβράνη θα μπορούσε επίσης να είναι σημαντικός στόχος προτάθηκε το 1963 από τον Alper [27]. Πλέον, η κυτταρική μεμβράνη αναγνωρίζεται ότι έχει υπολογίσιμο ρόλο στις βιολογικές επιδράσεις της ακτινοβολίας. Ο ρόλος της στην κυτταρική απόκριση στην ακτινοβολία μπορεί να εξηγηθεί από τη συμμετοχή της σε πολλούς οδούς επικοινωνίας (signaling pathways), συμπεριλαμβανομένης της απόπτωσης [28]. Τα μόρια ριζών υδροξυλίου που δημιουργούνται από την ακτινοβολία μπορούν να επιτεθούν όχι μόνο στο πυρηνικό DNA, αλλά επίσης σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και φωσφολιπίδια της μεμβράνης με αποτέλεσμα το σχηματισμό μαλονεδιαλδεΐδης και 4-υδροξυνωνενάλης, που με τη σειρά τους μπορούν να προκαλέσουν διασταυρώσεις DNA-πρωτεΐνης [29]. Ακόμη η ακτινοβολία μπορεί να ενεργοποιήσει ένζυμα στην κυτταρική μεμβράνη (Acid sphingomyelinase) τα οποία με τη σειρά τους υδρολύουν λιπίδια (Sphingomyelin) με αποτέλεσμα την παραγωγή περαιτέρω λιπιδίων όπως η κεραμίδη (ceramide) η οποία είναι θεμελιώδης προπομπός της απόπτωσης. Από την άλλη, τα μιτοχόνδρια που είναι κεντρικά κυτταρικά οργανίδια και συμμετέχουν στην κυτταρική αναπνοή με την αναγωγή του O_2 σε $O_2^{\bullet -}$ κατά την παραγωγή ATP, αποτελούν μια από τις κύριες πηγές ενδογενών ROS και RNS. Παίζουν επίσης ρόλο στις οδούς επικοινωνίας που προκαλούνται από την ακτινοβολία, όπως η απόπτωση [30]. Ένα από τα κρίσιμα γεγονότα είναι η αλλαγή της μιτοχονδριακής μεμβράνης, που οδηγεί στη διαρροή και την απελευθέρωση στο κυτταρόπλασμα πρωτεϊνών που προάγουν την απόπτωση (cytochrome C) [12]. Αυτό οφείλεται στην υψηλή παραγωγή ROS και NO ως απόκριση στην άμεση ακτινοβολία ή σε μη-στοχευμένα αποτελέσματα. Επιπλέον, οι ROS, όπως τα ανιόντα σουπεροξειδίων, που απελευθερώνονται από τα μιτοχόνδρια, μπορούν να συμβάλουν στο ενδοκυτταρικό οξειδωτικό στρες και στα μη στοχευμένα αποτελέσματα μέσω της μετατροπής τους σε διάχυτα μόρια H_2O_2 [25].

1.5 Υπόβαθρο του προβλήματος

Μια ευρεία γκάμα ραδιονουκλιδίων που χρησιμοποιούνται ευρέως στη διαγνωστική πυρηνική ιατρική διασπώνται μέσω των φυσικών φαινομένων της εσωτερικής μετατροπής (IC) ή/και της αρπαγής ηλεκτρονίου (EC) [31]. Έτσι, μαζί με τα κλινικώς χρήσιμα φωτόνια (είτε χαρακτηριστικές ακτίνες X είτε ακτίνες γ) εκπέμπουν και πολυάριθμα ηλεκτρόνια Auger κυρίως χαμηλών ενεργειών, κάτω από 1 keV. Η εμβέλεια των τελευταίων είναι εξαιρετικά μικρή στον ιστό, οδηγώντας σε υψηλές τοπικές εναποθέσεις ενέργειας (highly localized energy depositions) γύρω από τη σημείο που έχει συμβεί η διάσπαση του ραδιονουκλιδίου και συνεπώς η αποδιέγερση του ατόμου. Η τιμές των LET που έχουν είναι ανάμεσα από 5 έως 25 keV/μm και θεωρούνται υψηλού-LET ακτινοβολία. Με βάση αυτή την ιδιότητα τα ραδιονουκλίδια που είναι εκπομποί ηλεκτρονίων Auger (Auger-electron emitters, AeE) είναι γνωστά ότι παρουσιάζουν μεταβλητό RBE για ένα μεγάλο εύρος βιολογικών αποτελεσμάτων, το οποίο εξαρτάται από την ενδοκυτταρική τοποθεσία του ραδιονουκλιδίου [9], [32], [33].

Πιο συγκεκριμένα, όταν τα AeE είναι απευθείας συνδεδεμένα στο DNA η ραδιοτοξικότητα τους μπορεί να είναι τόσο σοβαρή όσο αυτή των ραδιονουκλιδίων που εκπέμπουν σωμάτια άλφα, παρουσιάζοντας υψηλό RBE (>1) [33], [34]. Στην Γραφική 1.4 (a)

απεικονίζεται το κλάσμα επιβίωσης κυττάρων V79 έπειτα από την χορήγηση κυττρικού Πολωνίου 210 (^{210}Po -citrate). Το Po-210 είναι εκπομπός α σωματιδίων ενέργειας 5.3 MeV τα οποία έχουν υψηλό-LET περίπου 100 keV/μm και εμβέλεια της τάξης των 50 μm στον ιστό. Είναι εμφανές ότι η καμπύλη δεν έχει ώμο ($\beta \sim 0$), ένα χαρακτηριστικό των ακτινοβολιών υψηλού-LET. Ακόμη, το RBE στο 37% της επιβίωσης, για δόση αναφοράς που έχει προέλθει από ακτίνες γ του Cs-137 υπολογίστηκε σε ~ 6 [35].



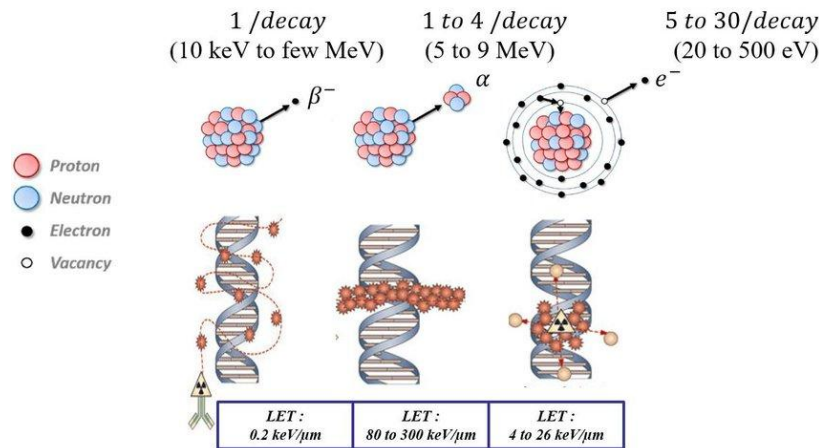
Γραφική 1.4: (a) Καμπύλη επιβίωσης V79 κυττάρων σε συνάρτηση με την απορροφούμενη δόση ύστερα από χορήγηση κυττρικού Po-210. (b) Καμπύλη επιβίωσης σπερματογόνων βλαστοκυττάρων σε συνάρτηση με την απορροφούμενη δόση έπειτα από τη χορήγηση ^{125}I UdR (κλειστοί κύκλοι) και κυττρικού Po-210 (ανοικτοί κύκλοι) [36].

Στην Γραφική 1.4 (b) φαίνονται οι καμπύλες επιβίωσης σπερματογόνων βλαστοκυττάρων σε συνάρτηση με την απορροφούμενη δόση έπειτα από τη χορήγηση ^{125}I UdR (κλειστοί κύκλοι) και κυττρικού ^{210}Po (ανοικτοί κύκλοι) [36]. Όπως είδαμε στην ενότητα 1.3 το I-125 είναι εκπομπός ηλεκτρονίων Auger με περίπου 25 ανά διάσπαση (Εικόνα 1.4). Η χορήγηση εδώ γίνεται μέσω της ιωδιοδεοξουριδίνης (Iododeoxyuridine, IUdR) η οποία είναι ανάλογη (υποκατάστατη) της θυμιδίνης (Radiolabeled thymidine, TdR) με αποτέλεσμα να συγκεντρώνεται απευθείας στη θυμίνη του DNA. Το RBE εδώ, στο 37% της επιβίωσης, για δόσεις αναφοράς από εξωτερικές ακτίνες X, 60 kVp ή 120 kVp, υπολογίστηκε ως ~ 8 και ~ 7 για το εισαγόμενο στο DNA ^{125}I -IUdR και τον εκπομπό σωματιδίων άλφα Po-210, αντίστοιχα [36]. Είναι φανερό ότι όταν τα AeE βρίσκονται στο DNA παρουσιάζουν παρόμοια βιολογικά αποτελέσματα με εκπομπούς ακτινοβολίας άλφα.

Αντίθετα, όταν τα AeE βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα τα χαμηλής ενέργειας ηλεκτρόνια Auger είναι αδύνατο να φτάσουν και να πλήξουν το DNA με συνέπεια το RBE τους να είναι παρόμοιο με αυτό χαμηλών-LET ακτινοβολιών παρουσιάζοντας RBE κοντά στη μονάδα [37]. Πειράματα κλωνογενικής ανάλυσης έδειξαν ότι για την χημική ουσία HIPDM (hydroxyiodobenzyl-propanediamine) επισημασμένη με το AeE I-125 (H^{125}IPD) η οποία είναι

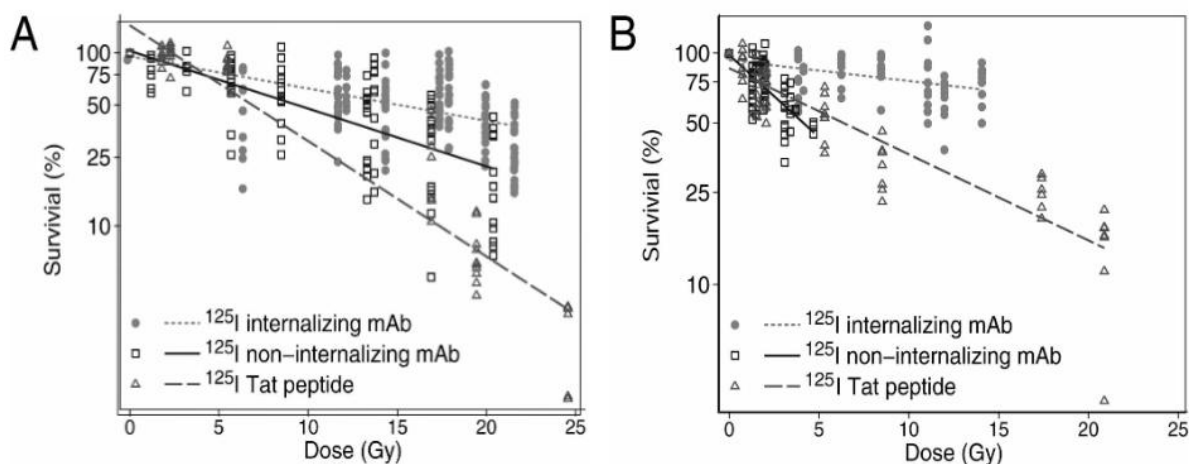
συγκεντρωμένη 100% στο κυτταρόπλασμα η θανατηφόρα δόση για το 37% της επιβίωσης έχει τιμή $D_{37} = 68 \pm 6$ cGy σε σύγκριση με την D_{37} εξωτερικών ακτίνων X (60 kVp ή 120 kVp) $D_{37} = 67 \pm 3$ cGy δίνοντας έτσι $RBE=1$ [38].

Η Εικόνα 1.5 απεικονίζει ποιοτικά την πυκνότητα ιονισμών και διεγέρσεων (LET) στο DNA για ακτινοβολία α , β και ηλεκτρόνια Auger.



Εικόνα 1.5: Ποιοτική αναπαράσταση του LET στο DNA για ακτινοβολία α , β και ηλεκτρόνια Auger.

Πιο πρόσφατα, *in vitro* πειράματα σε διάφορες κυτταρικές σειρές καθώς και *in-vivo* σε κύτταρα ποντικών, έχουν καταδείξει ότι ραδιοεπισημασμένα με το AeE I-125 μονοκλωνικά αντισώματα (mAbs) που στοχεύουν καρκινικά κύτταρα χρειάζονται μικρότερο μέσο αριθμό θανατηφόρων διασπάσεων για συγκεντρώσεις στην κυτταρική μεμβράνη από ότι στο κυτταρόπλασμα [39], [40], [41]. Με βάση τις συνολικές διασπάσεις και με τη χρήση της μεθόδου MIRD είναι εφικτός ο υπολογισμός της δόσης με στόχο τον πυρήνα. Στην Γραφική 1.5 απεικονίζονται τα κλάσματα επιβίωσης δύο κυτταρικών σειρών (A-431 & SK-OV-3) που έχουν επισημανθεί με διαφορετικά μόρια (πεπτίδιο ή μονοκλωνικό αντίσωμα) για το AeE I-125 στοχεύοντας σε τρεις διαφορετικές ενδοκυτταρικές τοποθεσίες, ονομαστικά στην κυτταρική μεμβράνη (non-internalizing mAb), στο κυτταρόπλασμα (internalizing mAb) και στο DNA (Tat-peptide) [39]. Παρατηρείται ότι η ευθεία που αφορά την κατανομή στην κυτταρική μεμβράνη είναι κάτω από την αντίστοιχη του κυτταροπλάσματος. Αυτό είναι ξεκάθαρη ένδειξη ότι η επιβίωση για τη ζημιά από τα ηλεκτρόνια Auger του I-125 είναι χαμηλότερη για τα κύτταρα που έχουν στοχευθεί με AeE στην κυτταρική μεμβράνη σε σχέση με αυτά που το AeE στοχεύεται να βρεθεί στο κυτταρόπλασμα.



Γραφική 1.5: Κλάσματα επιβίωσης για δύο κυτταρικές σειρές και για τρεις διαφορετικές ενδοκυτταρικές τοποθεσίες του AeE I-125, σε συνάρτηση με τη μέση απορροφούμενη δόση στον πυρήνα. (Α) Κυτταρική σειρά A-431. (Β) Κυτταρική σειρά SK-OV-3. Συμπαγής ευθεία: I-125 συνδεδεμένο με μονοκλωνικό αντίσωμα (mAb) που δεσμεύεται στην κυτταρική μεμβράνη. Ευθεία με κουκίδες: I-125 συνδεδεμένο με μονοκλωνικό αντίσωμα (mAb) που δεσμεύεται στο κυτταρόπλασμα. Ευθεία με παύλες: I-125 συνδεδεμένο με πεπτίδιο (Tat) που δεσμεύεται στο DNA [39].

Δεδομένης της χαμηλής εμβέλειας των ηλεκτρονίων Auger αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η κυτταρική μεμβράνη (πάχος περίπου 10 nm) είναι πιο ακτινοευαίσθητος στόχος σε έκθεση της από ηλεκτρόνια Auger από ότι το κυτταρόπλασμα. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η ευαισθησία της κυτταρικής μεμβράνης έχει αναφερθεί και σε έκθεση της σε υψηλού-LET σωματία άλφα μέσω της πρόκλησης απόπτωσης δια της οδού της σφιγγομυελίνης [42]. Επιπλέον, έχει δείχθει ότι η ενδοκυτταρική επικοινωνία μεταξύ ακτινοβοληθέντων κυττάρων και γειτονικών τους μέσω των bystander effects παίζει σημαντικό ρόλο στα βιολογικά αποτελέσματα που έχουν προέρχονται από ηλεκτρόνια Auger [43]. Για παράδειγμα αυτά τα αποτελέσματα είναι υπεύθυνα για περίπου το 30% των κυττάρων που έχουν θανατωθεί, ανεξαρτήτως αν το AeE βρίσκεται στο DNA (^{125}I UdR) ή στην κυτταρική μεμβράνη (μέσω μονοκλωνικών αντισωμάτων, mAbs) [44], [45]. Αυτά τα αποτελέσματα ήταν μετρήσιμα έως και 1 mm από την τοποθεσία του AeE και είναι παρόμοια ξανά με αυτά ραδιονουκλιδίων που εκπέμπουν άλφα ακτινοβολία [46]. Αντιθέτως, τα αποτελέσματα που προέρχονται απευθείας από την ακτινοβολήση (direct effects) συνεισφέρουν στο ~ 70% της συνολικής θνητότητας όταν το AeE βρίσκεται στο DNA, αλλά μόνο ~ 15% όταν είναι εντοπισμένα στην κυτταρική μεμβράνη [41], [46]. Η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος έπειτά από έκθεση σε ηλεκτρόνια Auger έχει επίσης αναφερθεί, αναδύοντας έτσι, ξανά ότι τα βιολογικά αποτελέσματα που επέρχονται εκτείνονται και πέρα από την φυσική εμβέλεια τους [47].

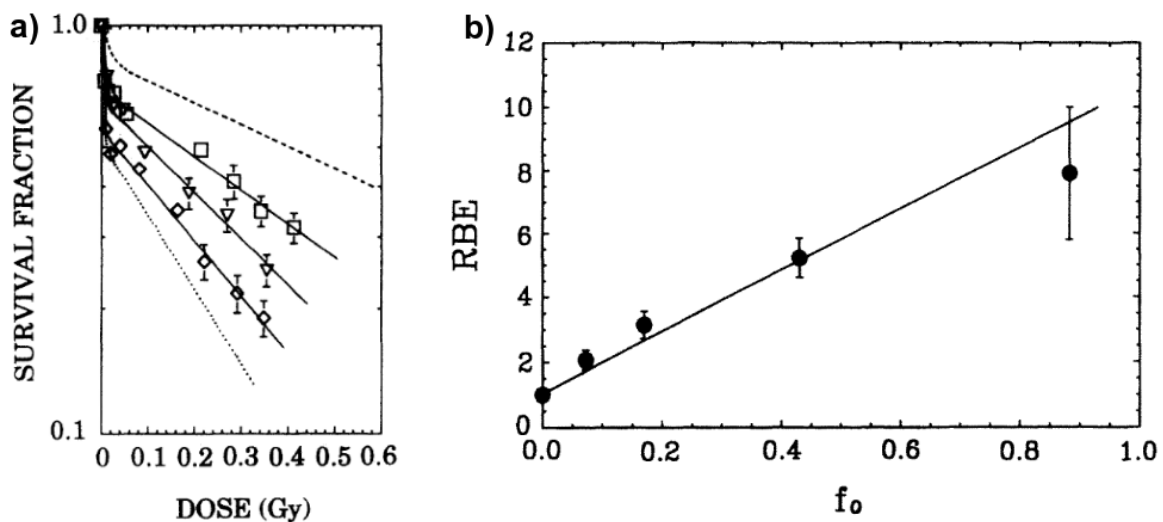
Μολονότι, τη χωρική εξάρτηση της ραδιοτοξικότητας που παρουσιάζουν τα AeE, ο υπολογισμός της ισοδύναμης δόσης, και συνεπώς το στοχαστικό ρίσκο που πηγάζει από αυτή, υποθέτει για όλα τα ηλεκτρόνια έχουν σταθερό συντελεστή $w_R=1$. Η επιλογή αυτή προέρχεται από τις συστάσεις της ICRP [4], αγνοώντας έτσι την ενεργειακή όπως και τη χωρική του εξάρτηση αποτυγχάνοντας να λάβει υπόψη το λεγόμενο πρόβλημα της ποιότητας της ακτινοβολίας. Η ICRP, η οποία αν και αναγνωρίζει το πρόβλημα των AeE δεν προτείνει κάποια συγκεκριμένη τιμή για το w_R όπως προτείνει για την περίπτωση των νετρονίων στα οποία ο w_R είναι συνεχής συνάρτηση της ενέργειας τους [4]. Συγκεκριμένα, συστήνεται η μέθοδος της

μικροδοσιμετρίας όταν χρειάζεται να ληφθεί υπόψη η ποιότητα της ακτινοβολίας των AeE για τον προσδιορισμό του Q [4], διαδικασία που αν και σχετικά ακριβής είναι απαιτητική και κοπιαστική. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι στην περίπτωση πολύ-ενεργειακών πεδίων ακτινοβολίας όπως στην περίπτωση των AeE το w_R (ή το Q) πρέπει να αντικατασταθεί από το μέσο $\bar{Q}$ που λαμβάνει υπόψη τη συνεισφορά του κάθε ηλεκτρονίου Auger στη συνολική δόση (εξίσωση 2.44).

Μία μέθοδος που διατηρεί την απλότητα του συντελεστή βαρύτητας έχει προταθεί από τον Howell και τους συνεργάτες του [34], [48], προσαρμόζοντας τον w_R των ηλεκτρονίων Auger με τρόπο που να έχει εξάρτηση από την ενδοκυτταρική κατανομή του AeE. Η ισοδύναμη δόση σε ιστό T που προέρχεται από κάποιο AeE εκφράζεται ως:

$$H_{T,R_{Auger}} = w_{Auger} \sum_{R_{Auger}} D_{T,R_{Auger}} \quad (1.15)$$

όπου ο w_{Auger} προσδιορίζεται από πειραματικές μετρήσεις του RBE για επιβίωση των κυττάρων (spermhead survival in mouse testis). Συγκεκριμένα, με χορήγηση $H^{125}IPDM$ (που κατανέμεται στο κυτταρόπλασμα) και $^{125}IdUR$ (που κατανέμεται στον πυρήνα) με μείγματα με διαφορετικές συγκεντρώσεις ενεργότητας προσδιορίστηκαν οι καμπύλες επιβίωσης οι οποίες απεικονίζονται στην Γραφική 1.6 (a). Τα εισαχθέντα μείγματα ήταν: (Ενεργότητα $^{125}IdUR$: Ενεργότητα $H^{125}IPDM$, σύμβολο): Μείγμα 1 (1:1.17, $\square$), Μείγμα 2 (1:0.28, ∇), Μείγμα 3 (1:0.1, $\diamond$), συν δύο ακόμη μείγματα που περιείχαν 100% $^{125}IdUR$ (ευθεία με τελείες) και 100 % $H^{125}IPDM$ (ευθεία με παύλες) [48].



Γραφική 1.6: (a) Κλάσμα επιβίωσης (spermhead survival in mouse testis) ύστερα από χορήγηση $^{125}IdUR$ (συγκεντρωμένο στο DNA) και $H^{125}IPDM$ (συγκεντρωμένο στο κυτταρόπλασμα). Τα μείγματα είναι: (Ενεργότητα $^{125}IdUR$: Ενεργότητα $H^{125}IPDM$, σύμβολο): Μείγμα 1 (1:1.17, $\square$), Μείγμα 2 (1:0.28, ∇), Μείγμα 3 (1:0.1, $\diamond$), 100% $^{125}IdUR$ (ευθεία με τελείες) και 100 % $H^{125}IPDM$ (ευθεία με παύλες). (b) Εξάρτηση του RBE (στο D_{37}) του ^{125}I από το κλάσμα f_0 της ραδιενέργειας που δεσμεύεται στο DNA [48].

Για 37% της επιβίωσης με δόσεις αναφοράς από ακτινοβολία 60 ή 120 kVp εξάχθηκε η ακόλουθη πειραματική σχέση για το RBE (Γραφική 1.6 (b)) [48]:

$$RBE_{exp} = 1 + c f_0 \quad (1.16)$$

με c μια σταθερά που προέρχεται από fit των πειραματικών δεδομένων (8.7 ± 0.6) και f_0 το ποσοστό της ενεργότητας που είναι δεσμευμένη στο DNA. Υποθέτοντας ότι ο w_{Auger} έχει όμοια γραμμική εξάρτηση με το f_0 όπως το RBE_{exp} στην εξίσωση (1.16), η εξίσωση (1.15) μπορεί να τροποποιηθεί ως [48]:

$$H_{T,R_{Auger}} = [1 + f_0 (w_{Auger} - 1)] \sum_{R_{Auger}} D_{T,R_{Auger}} \quad (1.17)$$

Τα πλεονεκτήματα της εξίσωσης (1.17) είναι δύο: Αρχικά ο w_{Auger} λαμβάνει υπόψη, μέσω της σύνδεσης του με το RBE_{exp} , όλους τους μηχανισμούς βλάβης (direct and indirect effects) επομένως είναι πιο αντιπροσωπευτικός του συνολικού βιολογικού αποτελέσματος και δεύτερον ο w_{Auger} είναι ανεξάρτητος της ενδοκυτταρική κατανομή του AeE (όπως πρέπει να είναι σύμφωνα με τον ορισμό της ICRP για το w_R) όπου πλέον περιλαμβάνεται εντός της εξίσωσης (1.17) για την ισοδύναμη δόση. Από την άλλη μεριά βέβαια, η εγκυρότητα της εξίσωσης (1.17) περιορίζεται στη γραμμική εξάρτηση του w_{Auger} και του f_0 γεγονός που μπορεί να μην είναι αληθές για άλλα βιολογικά τελικά σημεία εκτός του κυτταρικού θανάτου. Υπό αυτή τη σκοπιά η εξίσωση (1.17) είναι λιγότερο γενικευμένη.

Το LET έχει ιστορικά χρησιμοποιηθεί ως φυσική παράμετρος περιγραφής του RBE αφού αντανakλά την πυκνότητα των ιονισμών και διεγέρσεων κατά μήκος της τροχιάς της ακτινοβολίας [1]. Με βάση αυτό, όπως ειπώθηκε και στο κεφάλαιο 1.1.5, η ICRP πρότεινε μια σχέση μεταξύ του Q και του LET για να ληφθεί υπόψη η εξάρτηση του Q τόσο από την ενέργεια όσο και από τον τύπο της ακτινοβολίας [4]. Έτσι, το πρόβλημα προσδιορισμού του Q ανάγεται στον υπολογισμό του LET για συγκεκριμένο είδος και ενέργεια ακτινοβολίας. Ο τυπικός τρόπος υπολογισμού του LET είναι μέσω της γνωστής σχέσης του Hans Bethe για το linear electronic stopping power διότι ισούται με το απεριόριστο (unrestricted) LET [3]. Ωστόσο, στην περιοχή ενεργειών κάτω του ενός keV η εφαρμογή της σχέσης του Bethe γίνεται ολοένα και πιο ανακριβής εξαιτίας της έλλειψης διορθώσεων για τα φαινόμενα των φλοιών (shell-corrections) και της προοδευτικής αποτυχίας της πρώτης προσέγγισης Born. Επιπλέον, ύστερα από κάποια ενέργεια προβλέπει αρνητική τιμή stopping power. Η ενέργεια αποκοπής είναι ίση με $I/1.166$, με I να είναι η μέση ενέργεια διέγερσης του μέσου (mean excitation energy or potential) [3]. Με βάση την προτεινόμενη τιμή της ICRU (Report 90), 78 eV, η ενέργεια αποκοπής της σχέσης του Bethe είναι περί τα ~70 eV [3]. Για τους παραπάνω λόγους η ICRU για να κρατήσει τις αβεβαιότητες σε σχετικά χαμηλά επίπεδα (<5%), οι πίνακες για το stopping power ηλεκτρονίων σε υγρό νερό που έχει δημοσιεύσει έχουν κατώτατο όριο ενέργειας το 1 keV [3]. Από την άλλη μεριά, οι πλειονότητα των ηλεκτρονίων Auger που εκπέμπουν τα AeE έχουν ενέργειες μεταξύ ~ 20-500 eV [8], [9], [31], [32], [33], πολύ πιο κάτω από το όριο ενεργειών που συνίσταται για χρήση η σχέση του Bethe και μερικώς πιο κάτω από 70 eV που είναι το όριο αποκοπής της στο υγρό νερό. Η κύρια πρόκληση στον υπολογισμό του LET για ενέργειες κάτω του keV έγκειται στην αυξανόμενη σημασία διάφορων φαινομένων που δεν λαμβάνονται υπόψη στη θεωρία του Bethe. Τέτοια είναι τα φαινόμενα εσωτερικών φλοιών (inner-shell effects) και ο σημαντικός ρόλος που παίζουν φαινόμενα πέρα από την προσέγγιση

Born όπως φαινόμενα εναλλαγής (exchange effects) και ανώτερου βαθμού όροι της θεωρίας διαταραχών (higher-order perturbation terms), που είναι εξαιρετικά δύσκολο να προσδιοριστούν για πραγματικά υλικά [49], [50].

Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι διττός. Αφενός να εξεταστούν διάφορα θεωρητικά, εμπειρικά και αριθμητικά χαμηλο-ενεργειακά μοντέλα LET για χρήση κάτω από το 1 keV που είναι το προτεινόμενο όριο χρήσης της σχέσης του Bethe, με στόχο να καλυφθεί όλο το φάσμα εκπομπής ηλεκτρονίων των AeE (10 eV-300 keV) και αφετέρου να προσδιοριστεί ο μέσος (ως προς τη δόση) παράγοντας ποιότητας $\bar{Q}$ για τα έξι AeE ραδιονουκλίδια: Ga-67, Tc-99m, In-111, I-123, I-125, Tl-201 για τρεις διαφορετικές ενδοκυτταρικές τοποθεσίες, ειδικότερα, για DNA, κυτταρόπλασμα (Cy) και κυτταρική επιφάνεια (CS) χρησιμοποιώντας την σχέση (1.7) της ICRP, $Q=f(LET)$ κατηγοριοποιώντας τα ηλεκτρόνια του φάσματος του κάθε AeE είτε ως crosser είτε ως stopper αναλόγως τον στόχο.

2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.1 Εξίσωση του Bethe και χαμηλο-ενεργειακά μοντέλα LET

Για να εφαρμοστεί η σχέση (1.7) της ICRP, $Q=f(LET)$ στην περίπτωση των AeE, πρέπει να είναι γνωστό στο LET σε όλο το εύρος εκπομπής των ηλεκτρονίων Auger (και IC) δηλαδή από 10 eV που θεωρούμε την ενέργεια κατωφλίου για ιονισμό του υγρού νερού έως και ~300 keV [8]. Η φόρμουλα του Bethe χρησιμοποιείται για αυτόν το υπολογισμό για ηλεκτρόνια με ενέργεια άνω του 1 keV που είναι το ελάχιστο προτεινόμενο από την ICRU όριο χρήσης [3]. Στις χαμηλές ενέργειες, <1 keV, η σχέση του Bethe γίνεται ανακριβής για τους λόγους που αναφέρθηκαν παραπάνω, δηλαδή αγνοεί διορθώσεις των φλοίων και η πρώτη προσέγγιση Born παύει να ισχύει. Έτσι, εξετάζονται μερικά χαμηλο-ενεργειακά μοντέλα LET για ενέργειες από 10 eV έως 1 keV.

2.1.1 Φόρμουλα του Bethe

Όπως αναφέρθηκε και στο κεφάλαιο 1.1.3, το S_{el} (Linear Electronic Stopping Power) είναι υπεύθυνο για τις μεταφορές ενέργειας των προσπιπτόντων σωματιδίων στα ατομικά ηλεκτρόνια του μέσου. Με $d\sigma/d\omega$ την διαφορική ενεργό διατομή (ανά ατομικό ηλεκτρόνιο) για ανελαστική σκέδαση και ω την μεταφορά ενέργειας το mass linear electronic stopping power μπορεί να γραφεί ως [3]:

$$\frac{1}{\rho} S_{el}(T) = NZ \int_0^{\omega_{max}} \omega \frac{d\sigma}{d\omega} d\omega \quad (2.1)$$

όπου T η αρχική κινητική ενέργεια του προσπίπτοντος ηλεκτρονίου, ω_{max} η μέγιστη δυνατή απώλεια ενέργειας σε ανελαστική σκέδαση με ατομικό ηλεκτρόνιο, N ο αριθμός των ατόμων ανά μονάδα μάζας του μέσου και Z ο ατομικός αριθμός του μέσου. Η ποσότητα N ισούται με $N_A/M_A = u^{-1}$, με N_A τη σταθερά του Avogadro, M_A τη μοριακή μάζα του μέσου ($g \text{ mol}^{-1}$), A ο μαζικός αριθμός του μέσου και u η μαζική ατομική σταθερά που ισούται με το $1/12$ τη μάζας του ^{12}C . Ο υπολογισμός του Bethe για την εξίσωση (2.1) χωρίζει τις μεταφορές ενέργειας ω σε δύο κατηγορίες, ανάλογα με το αν είναι μικρότερη ή μεγαλύτερη από μια τιμή αποκοπής ω_c , όπου η ω_c πρέπει να είναι μεγάλη συγκριτικά με τις ενέργειες σύνδεσης των ατομικών ηλεκτρονίων. Έτσι,

$$\frac{1}{\rho} S_{el} = \frac{1}{\rho} S_{el}(\omega < \omega_c) + \frac{1}{\rho} S_{el}(\omega > \omega_c) \quad (2.2)$$

Το κύριο αποτέλεσμα της λύσης του Bethe είναι:

$$\frac{1}{\rho} S_{el}(\omega < \omega_c) = \frac{2\pi r_e^2 m_e c^2}{\beta^2} \frac{Z}{uA} Z^2 \left[\ln \left(\frac{2m_e c^2 \beta^2 \omega_c}{(1-\beta^2)I^2} \right) - \beta^2 \right] \quad (2.3)$$

Όπου r_e η κλασική ακτίνα ηλεκτρονίου, c η ταχύτητα του φωτός στο κενό, $m_e c^2$ η ενέργεια ηρεμίας του ηλεκτρονίου, β η ταχύτητα του προσπίπτοντος σωματιδίου διαιρεμένη με την ταχύτητα του φωτός, Z το φορτίο του προσπίπτοντος σωματιδίου και I η μέση ενέργεια διέγερσης του μέσου. Η σταθερά $2\pi r_e^2 m_e c^2 / u$ ισούται με $0.153537 \text{ MeV cm}^2 \text{ g}^{-1}$. Η εξίσωση (2.3) είναι έγκυρη για όλα τα είδη φορτισμένων σωματιδίων (ελαφριά και βαριά) αρκεί να ικανοποιούνται οι συνθήκες της πρώτης προσέγγισης Born, δηλαδή: (i) Η ταχύτητα των προσπιπτόντων σωματιδίων να είναι μεγάλη συγκριτικά με τις ταχύτητες των ατομικών ηλεκτρονίων (για τα ηλεκτρόνια του K φλοιού αρκεί $\alpha Z/\beta \ll 1$, με $\alpha=1/137$ την σταθερά λεπτής

υφής). (ii) Για βαριά σωματίδια, το πλάτος του σκεδαζόμενου κύματος από το πεδίο των ατομικών ηλεκτρονίων να είναι μικρό συγκριτικά με το πλάτος του προσπίπτοντος κύματος ($\alpha z/\beta \ll 1$). Ο όρος εξαιτίας των κοντινών (close) συγκρούσεων υπολογίζεται σαν τα ατομικά ηλεκτρόνια του μέσου να είναι ελεύθερα και σε ηρεμία:

$$\frac{1}{\rho} S_{el}(\omega > \omega_c) = NZ \int_{\omega_c}^{\omega_{max}} \omega \frac{d\sigma}{d\omega} d\omega \quad (2.4)$$

όπου τώρα $d\sigma/d\omega$ είναι η διαφορική ενεργός διατομή για μεταφορά ενέργειας ω σε κρούση με ελεύθερο ηλεκτρόνιο σε ηρεμία, και

$$\omega_{max} = \frac{2\tau(\tau+2)m_e c^2}{[1+2(\tau+1)(m_e/M)+(m_e/M)^2]} \quad (2.5)$$

με $\tau=T/(Mc^2)$ να είναι ο λόγος της κινητικής ενέργειας του προσπίπτοντος σωματιδίου με την ενέργεια ηρεμίας και m_e/M ο λόγος της μάζας ηλεκτρονίου ως προς τη μάζα του προσπίπτοντος σωματιδίου.

Για τα ηλεκτρόνια και ποζιτρόνια η εξίσωση (2.5) ανάγεται σε $\omega_{max}=T$. Για ηλεκτρόνια, μεγάλες μεταφορές ενέργειας καθορίζονται από την ενεργό διατομή του Møller:

$$\frac{d\sigma}{d\omega} = \frac{2\pi r_e^2 m_e c^2}{\beta^2} \times \left\{ \frac{1}{\omega^2} + \frac{1}{(T-\omega)^2} - \frac{2\tau+1}{(\tau+1)^2} \frac{1}{\omega(T-\omega)} + \left(\frac{\tau}{\tau+1} \right)^2 \right\} \quad (2.6)$$

Για προσπίπτοντα ηλεκτρόνια, εξαιτίας της μη διακρισιμότητας (indistinguishability) του προσπίπτοντος (incident) με το εξερχόμενο (ejected) το stopping power υπολογίζεται για το γρηγορότερο από αυτά και η ω_{max} κατά σύμβαση ισούται με $T/2$. Η τελική έκφραση του stopping power για ηλεκτρόνια παίρνει την εξής μορφή:

$$\frac{1}{\rho} S_{el}(T) = \frac{2\pi r_e^2 m_e c^2}{\beta^2} \frac{Z}{uA} \times \left[\ln \left(\frac{T}{I} \right)^2 + \ln \left(1 + \frac{\tau}{2} \right) + F(\tau) - \delta \right] \quad (2.7)$$

$$\text{με } F(\tau) = (1 - \beta^2) [1 + \tau^2/8 - (2\tau + 1) \ln 2] \quad (2.8)$$

Η μέση ενέργεια διέγερσης I ενός υλικού παίζει κεντρικό ρόλο στον υπολογισμό του stopping power. Μπορεί να εξαχθεί με διαφορετικούς τρόπους όπως πειραματικά ή με χρήση της κατανομής oscillator-strength (oscillator-strength distribution, OSD) για αέριο μέσο ή μέσω της διηλεκτρικής συνάρτησης (dielectric-response function, DRF) για μέσο σε συμπυκνωμένη φάση. Η τιμή που προτείνεται από την ICRU στο Report 90 είναι αυτή που θα χρησιμοποιηθεί στα πλαίσια της παρούσας εργασίας, ήτοι 78 eV [3]. Στην εξίσωση (2.7) το δ είναι η διόρθωση για το φαινόμενο πυκνότητας το οποίο είναι συνάρτηση του τ . Η φυσική του σημασία μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι καθώς ένα φορτισμένο σωματίδιο διασχίζει ένα μέσο, η πόλωση των ατόμων του μέσου μειώνει τη δράση του πεδίου που ασκείται στο σωματίδιο με αποτέλεσμα τη μείωση του stopping power. Αυτή η μείωση είναι μεγάλη σε υλικά που βρίσκονται σε συμπυκνωμένη φάση σε σύγκριση με τα ίδια όταν βρίσκονται σε αέρια φάση και γι' αυτό ονομάζεται φαινόμενο πυκνότητας (density effect). Το δ υπολογίστηκε από τον Fermi και είναι συνάρτηση του τ (ταχύτητα του σωματιδίου) και των διηλεκτρικών ιδιοτήτων του διασχισθέντος υλικού. Για τους υπολογισμούς μας θα αγνοηθεί μιας και είναι αμελητέα διόρθωση στις ενέργειες που θα εργαστούμε (1-300 keV).

2.1.2 Εμπειρικό μοντέλο των Cole-Howell

Ο Cole μέτρησε πειραματικά την εμβέλεια διείσδυσης (transmission range) μονοενεργειακών δεσμών ηλεκτρονίων ως συνάρτηση της κινητικής τους ενέργειας από 20 eV έως 50 keV σε χαμηλού ατομικού αριθμού υλικά όπως το πλαστικό και ο αέρας [51]. Στη μελέτη του χρησιμοποίησε κυλινδρικό θάλαμος ιονισμού, λειτουργώντας σε πιέσεις από 10^{-3} έως 250 torr, ο οποίος χρησιμοποιήθηκε για την μέτρηση της απορρόφησης των ηλεκτρονίων στον αέρα. Η μέση ενέργεια που δαπανάται ανά ζεύγος ιόντων, $\bar{W}$, βρέθηκε να αυξάνεται με τη μείωση της ενέργειας των ηλεκτρονίων, από 33,5 eV ανά ζεύγος ιόντων στα 10.000 eV, σε 52 eV/ζεύγος ιόντων στα 100 eV, και σε 74 eV/ζεύγος ιόντων στα 20 eV [51]. Τα ηλεκτρόνια που μεταδίδονται (transmitted) και ανακλώνται από πλαστικά φύλλα και ο ιονισμός που παράγεται από τα ηλεκτρόνια καθορίστηκαν για φύλλα πάχους από 0,24 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ έως 5.240 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. Έτσι, προσδιόρισε αναλυτικές εμπειρικές σχέσεις εμβέλειας-ενέργειας, $R(T)$ και $T(R)$, για εύρος ενεργειών 20 eV έως 100 keV. Παραγωγίζοντας την $T(R)$ μπορεί να εξαχθεί η αντίστοιχη σχέση για το LET, dT/dR ως συνάρτηση της ενέργειας (ή της εμβέλειας). Οι σχέσεις του μοντέλου του Cole είναι οι ακόλουθες [51]:

$$T(R) = 5.9(R + 0.007)^{0.565} - 0.367 \quad (2.9)$$

$$R(T) = 0.0431(T + 0.367)^{1.77} - 0.007 \quad (2.10)$$

$$\frac{dT}{dR}(R) = 3.316(R + 0.007)^{-0.435} \quad (2.11)$$

$$\frac{dT}{dR}(T) = 13.05(T + 0.367)^{-0.771} \quad (2.12)$$

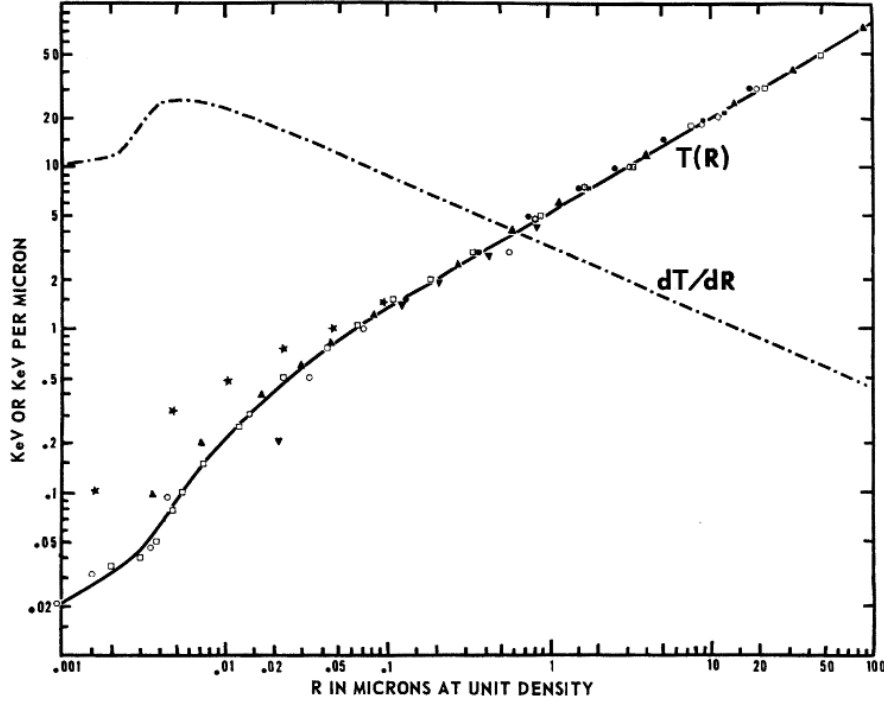
Χρησιμοποιώντας και άλλα διαθέσιμα πειραματικά δεδομένα ο Cole επέκτεινε τις παραπάνω σχέσεις στο εύρος ενεργειών 20 eV – 20 MeV [51]:

$$T(R) = 5.9(R + 0.007)^{0.565} + 0.00413R^{1.33} - 0.367 \quad (2.13)$$

$$\frac{dT(R)}{dR} = 3.333(R + 0.007)^{-0.435} + 0.0055R^{0.33} \quad (2.14)$$

Οι μονάδες των μεγεθών στις παραπάνω εξισώσεις είναι: T σε keV, R σε $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ και dT/dR σε $(\text{keV cm}^2)/(100 \mu\text{g})$.

Στη Γραφική 2.1 φαίνονται χαραγμένες οι συναρτήσεις της εμβέλειας (transmission range) για το 5% σε πλαστικό (collodion) ανοικτά τετράγωνα και στο 1% ιονισμού στον αέρα (ανοικτοί κύκλοι) για ενέργειες από 20 eV έως και 50 keV (μαζί με άλλα υλικά που επέλεξε ο Cole από τη βιβλιογραφία) [51]. Η $T(R)$ έχει παραγωγιστεί για τον υπολογισμό του dT/dR (LET).



Γραφική 2.1: Συναρτήσεις της εμβέλειας (transmission range) για το 5% σε πλαστικό (collodion) ανοικτά τετράγωνα και στο 1% ιονισμού στον αέρα (ανοικτοί κύκλοι) για ενέργειες από 20 eV έως και 50 keV (μαζί με άλλα υλικά που επέλεξε ο Cole από τη βιβλιογραφία). Η $T(R)$ έχει παραγωγιστεί για τον υπολογισμό του dT/dR [51].

Όμως, οι παραπάνω εξισώσεις του Cole δεν περιγράφουν ικανοποιητικά τα δεδομένα για ηλεκτρόνια με ενέργειες μικρότερες από 400 eV, και έτσι ο Howell και οι συνεργάτες του επανεκτιμώντας καλύτερα τα δεδομένα πρότειναν βελτιωμένες πολυωνμικές εξισώσεις για τον υπολογισμό του LET (stopping power, dT/dR) [52], [53]. Οι ακόλουθες σχέσεις περιγράφουν το $R(T)$ και το dT/dR στο εύρος ενεργειών 0 έως 400 eV.

Για ενέργειες ηλεκτρονίων μεταξύ 60 και 400 eV:

$$R(T) = a + bT + cT^2 + dT^3 \quad (2.15)$$

$$\text{με, } a = 1.524 \times 10^{-3}, b = 3.815 \times 10^{-2}, c = -7.018 \times 10^{-4}, d = 3.628 \times 10^{-2}$$

$$\text{και, } \frac{dT}{dR} = 29.5 - 666.7R \quad (2.16)$$

Για ενέργειες ηλεκτρονίων μεταξύ 0 και 60 eV:

$$R(T) = 0.0123T + 2.25T^2 - 23.33T^3 \quad (2.17)$$

$$\text{και, } \frac{dT}{dR} = a + bT + cT^2 + dT^3 + eT^4 \quad (2.18)$$

$$\text{με, } a = 10.5, b = 1.126 \times 10^3, c = -9.251 \times 10^5, d = 2.593 \times 10^8, e = 4.964 \times 10^{10}$$

Τέλος πρέπει να σημειωθεί ότι το μέγεθος dT/dR δεν είναι ακριβώς ίσο με τη μέση ενέργεια που χάνεται ανά μονάδα μήκους διαδρομής (LET) αφού το R δεν είναι το ακριβώς καμπυλωτό μήκος διαδρομής (curved path length).

2.1.3 Ημιθεωρητικό μοντέλο των Sugiyama-Gümüş

Σε μια προσπάθεια να ληφθούν υπόψη τα φαινόμενα (inner-shell effects) που αναδύονται στις χαμηλές ενέργειες για χαμηλού ατομικού αριθμού υλικά ο Sugiyama προσπάθησε να επεκτείνει τη θεωρία του Bethe στις χαμηλές ενέργειες προτείνοντας την εισαγωγή των ποσοτήτων του ενεργού ατομικού αριθμού και της ενεργού μέσης ενέργειας διέγερσής, με τις δύο ποσότητες να υπολογίζονται από το αδιαβατικό κριτήριο του Bohr (Bohr's stripping criterion ή Bohr's adiabatic criterion) [54]. Επιπλέον, για ενέργειες ηλεκτρονίων κάτω των 200 eV εισήγαγε την έννοια του ενεργού φορτίου του ηλεκτρονίου, του οποίου η συνάρτηση με την ενέργεια υπολογίστηκε από πειραματικά δεδομένα για το stopping power του N₂ και του O₂ [55]. Ακολούθως, ο Gümüş υλοποίησε μια εναλλακτική μέθοδο υπολογισμού των προτεινόμενων ποσοτήτων του Sugiyama, προσδιορίζοντας το αδιαβατικό κριτήριο του Bohr χρησιμοποιώντας τη συνάρτηση θωράκισης (screening function) εντός του πλαισίου του ατομικού μοντέλου Thomas-Fermi [56]. Τέλος, για να γίνει ο υπολογισμός του stopping power για το νερό εφάρμοσε τον προσθετικό κανόνα του Bragg για το οξυγόνο και το υδρογόνο.

Η τροποποιημένη εξίσωση (2.7) του Bethe για το mass stopping power μπορεί να γραφεί ως [54]:

$$S_{\xi} = -\frac{dE}{d\xi} = -\frac{dE}{\rho dx} = \frac{4\pi e^2 z^{*2}}{mv_1^2} \frac{N_0}{A} Z_2^* \left\{ \ln \left(\frac{E}{I_2^*} \right) + \frac{F(\tau)}{2} \right\} \quad (2.19)$$

$$F(\tau) = 1 - \beta^2 + \frac{(\tau^2/8) - (2\tau+1) \ln 2}{(1+\tau)^2} \quad (2.20)$$

με m τη μάζα του ηλεκτρονίου, v₁ την ταχύτητα του προσπίπτοντος ηλεκτρονίου, E την κινητική ενέργεια του ηλεκτρονίου, N=N₀/A την πυκνότητα των ατόμων του στόχου, με * συμβολίζονται οι ενεργές ποσότητες δηλαδή το ενεργό φορτίο των ηλεκτρονίων z^{*2}, I₂^{*} η ενεργός μέση ενέργεια διέγερσης και Z₂^{*} ο ενεργός ατομικός αριθμός των ατόμων του στόχου. Α είναι ο μαζικός αριθμός του στόχου, N₀ η σταθερά του Avogadro, β ο λόγος v₁/c, c η ταχύτητα του φωτός στο κενό και ρ η πυκνότητα του στόχου. Στην εξίσωση (2.19) ο όρος μπροστά από τα άγκιστρα μπορεί να γραφεί ως (k/Aβ²)z^{*2}Z₂^{*} με k=4πε⁴N₀/mc²=0.307075 MeV cm². Τα Z₂^{*} και I₂^{*} μπορούν να εξαχθούν από το αδιαβατικό κριτήριο του Bohr και από την θεωρία των Lindhard και Scharff με την ενεργό μέση ενέργεια διέγερσης να δίνεται από τον Sugiyama ως [54]:

$$Z_2^* = \int_{r_c}^{\infty} 4\pi r^2 n(r) dr \quad (2.21)$$

$$\ln I_2^* = \frac{1}{Z_2^*} \int_{r_c}^{\infty} \ln\{\gamma \hbar \omega_p(r)\} 4\pi r^2 n(r) dr \quad (2.22)$$

Τα Z₂^{*} και I₂^{*} μπορούν να εξαχθούν αναλυτικά από αυτές της εξισώσεις κάνοντας χρήση της συνάρτησης θωράκισης του Tietz για το ατομικό μοντέλο Thomas-Fermi, το r είναι η απόσταση από τον πυρήνα και το r_c προσδιορίζεται ξανά από το αδιαβατικό κριτήριο του Bohr. Αυτό το κριτήριο μπορεί να γραφεί με τη μορφή συνθήκης δυναμικού-ενέργειας (potential-energy condition):

$$\frac{1}{2}mv^2 + U(r_c) = 0 \quad (2.23)$$

με r_c η απόσταση από τον πυρήνα ενός δέσμιου ηλεκτρονίου του ατόμου του στόχου για το οποίο η ταχύτητα του ισούται με την ταχύτητα του προσπίπτοντος ηλεκτρονίου ($v_1=v_e$). Ηλεκτρόνιο που κινείται σε $r>r_c$ με $v_e<v_1$ συνεισφέρει στο stopping power, ενώ εσωτερικό ηλεκτρόνιο του στόχου με $v_e>v_1$ είσαι δέσμια συνδεδεμένο και συνεπώς δεν του μεταφέρεται ενέργεια.

Για να προσδιοριστεί το r_c και συνεπώς τα Z_2^* και I_2^* είναι αναγκαία η γνώση της v_e ως συνάρτηση του r . Αυτή βρίσκεται από το ατομικό μοντέλο Thomas-Fermi (TF), που περιγράφει ένα άτομο με Z_2 δέσμια ηλεκτρόνια από την ακτινικώς συμμετρική ηλεκτρονιακή πυκνότητα:

$$\eta(r) = \frac{Z_2}{4\pi\Lambda r} \frac{d^2\Phi(x)}{dx^2} \quad (2.24)$$

Όπου $x=r/\Lambda$ και $\Phi(x)$ είναι η συναρτήσεις θωράκισης που εξάγονται από την λύση της εξίσωσης TF και το μήκος θωράκισης. Λ είναι μια μεταβλητή παράμετρος και εξάγεται από την ελαχιστοποίηση της συνολικής ενέργειας,

$$E = E_{ne} + \lambda E_{ee} + E_{kin} \quad (2.25)$$

ως συνάρτηση του αριθμού των ηλεκτρονίων. Εδώ, ο πρώτος όρος είναι η αλληλεπίδραση μεταξύ πυρήνα και ηλεκτρονίων, ο δεύτερος είναι η αλληλεπίδραση μεταξύ ηλεκτρονίων με λ μια παράμετρος που εμπεριέχει τα φαινόμενα συσχέτισης (correlation) και εναλλαγής (exchange) και ο τελευταίος όρος είναι η κινητική ενέργειας των ηλεκτρονίων. Η συνολική ενέργεια θα πρέπει να ικανοποιεί τις ακόλουθες συνθήκες:

$$\frac{\partial E}{\partial \Lambda} = 0, \quad \left. \frac{\partial E}{\partial N} \right|_Z = 0 \quad (2.26)$$

με την δεύτερη συνθήκη να δηλώνει ότι ένα ουδέτερο άτομο έχει μικρότερη ενέργεια από ότι τα ιόντα του. Σύμφωνα με τον Tietz η συνάρτηση θωράκισης του ατομικού μοντέλου TF είναι:

$$\Phi(x) = \frac{b^2}{(x+b)^2} \quad (2.27)$$

όπου b επιλέγεται να είναι $b=(8/\pi)^{2/3}$ για να κανονικοποιεί την ηλεκτρονιακή πυκνότητα. Χρησιμοποιώντας τη συνάρτηση θωράκισης του Tietz, ο Cabrera-Trujillo και οι συνεργάτες του υπολόγισαν το μήκος θωράκισης [57]:

$$\Lambda = 0.6064741719 a_0 Z^{-1/3} \quad (2.28)$$

το οποίο έχει εξάρτηση από τον ατομικό αριθμό. Προκειμένου να υπολογιστεί το κρίσιμο μήκος (critical length, x_c) από το αδιαβατικό κριτήριο του Bohr πρέπει να γίνει χρήση της ηλεκτρονιακής πυκνότητας φορτίου:

$$\eta_2(x) = \frac{Z_2}{4\pi\Lambda^3} \frac{F(x)}{x} \quad (2.29)$$

όπου $F(x)$ η δεύτερη παράγωγος της συνάρτηση θωράκισης ως προς x ($d^2\Phi(x)/dx^2$). Ο Cabrera-Trujillo και οι συνεργάτες του έλυσαν την εξίσωση (2.23) για $x_c=r_c/\Lambda$ και βρήκαν [57]:

$$x_c(v_1) = -2 \left(\frac{b}{3} \right) + \frac{1}{\left[\frac{a}{2} + (b/3)^3 + \sqrt{(a/2)^2 + a(b/3)^3} \right]^{1/3}} \left(\frac{b}{3} \right)^2 + \left[\frac{a}{2} + (b/3)^3 + \sqrt{(a/2)^2 + a(b/3)^3} \right]^{1/3} \quad (2.30)$$

$$\text{όπου } a(v_1) = \frac{b^2}{0.60647} \frac{v_0^2 Z_2^{4/3}}{v_1^2} \quad (2.31)$$

και v_0 η ταχύτητα του Bohr και έτσι το κρίσιμο μήκος x_c υπολογίζεται απευθείας από την εξίσωση (2.30).

Ο ενεργός ατομικός αριθμός του στόχου στην διαδικασία της απώλειας ενέργειας μπορεί να εκφραστεί αναλυτικά τελικώς ως:

$$Z_2^*(v_1) = Z_2 \int_{x_c}^{\infty} x F(x) dx \Rightarrow Z_2^*(v_1) = Z_2 \frac{b^2(3x_c+b)}{(x_c+b)^3} \quad (2.32)$$

Έτσι για υψηλές ενέργειες (δηλαδή $x_c \rightarrow 0$) θα είναι $Z_2^* \rightarrow Z_2$.

Στην πραγματικότητα η μέση ενέργεια διέγερσης είναι ποσότητα που μεταβάλλεται με την ταχύτητα και μπορεί να υπολογιστεί από την εξίσωση (2.22). Αν η ηλεκτρονιακή πυκνότητα φορτίου (υπολογισμένη κάνοντας χρήση της μεθόδου TF για ουδέτερο άτομο και συχνότητα πλάσματος) εισαχθεί στην εξίσωση (2.22) τότε παίρνουμε (σε eV) [54], [58]:

$$I_2^* = 2R_{\infty} \gamma Z_2 c_0^{-3/2} \exp \left\{ \frac{Z_2}{2Z_2^*} \int_{x_c}^{\infty} \ln \left[\frac{F(x)}{x} \right] F(x) x dx \right\} \quad (2.33)$$

που εδώ το x_c δίνεται από την εξίσωση (2.30), $R_{\infty}=13.6$ eV η σταθερά Rydberg και $c_0=0.6064741718$. Με χρήση της συνάρτησης θωράκισης του Tietz παίρνουμε:

$$I_2^* = 2R_{\infty} \gamma Z_2 c_0^{-3/2} e^{\alpha} \quad (2.34)$$

με,

$$\alpha = \frac{Z_2}{2Z_2^*} \left(\frac{x_c^2(x_c+3b) \ln x_c + x_c(x_c+b)b + x_c(\ln 6 - 2)3b^2 + b^3 \left(\ln 6 - \frac{10}{3} \right) + (3x_c+b)b^2 \ln \frac{b^2}{(x_c+b)^4} - (x_c+b)^3 \ln(x_c+b)}{(x_c+b)^3} \right)$$

Στο υψηλό όριο ενεργειών ($x_c \rightarrow 0$), η παραπάνω εξίσωση παίρνει τη μορφή:

$$I_2 = 10.46313462 \gamma Z_2 \quad (2.35)$$

Το ημιεμπειρικό ενεργό φορτίο των προσπιπτόντων ηλεκτρονίων δίνεται από [54], [55]:

$$Z^* = 1 - e^{-2200\beta^{1.78}} \quad (2.36)$$

Έτσι μέσω των εξισώσεων (2.32), (2.34) και (2.36) υπολογίζονται οι ποσότητες Z_2^* , I_2^* και Z^* αντίστοιχα, οι οποίες χρησιμοποιούνται στην εξίσωση (2.19) για τον υπολογισμό του stopping power (S_x) για το υδρογόνο και οξυγόνο αντίστοιχα.

Τέλος, το συνολικό stopping power για το νερό υπολογίζεται από το προσθετικό κανόνα του Bragg, όπου για το μόριο του νερού ισχύει: $n=2/18$ και $m=16/18$:

$$S_{\xi} = nS_{\xi}^{(H_2)} + mS_{\xi}^{(O)} \quad (2.37)$$

2.1.4 Ημι-εμπειρική φόρμουλα των Joy-Luo

Για να επεκτείνουν τη φόρμουλα του Bethe κάτω από την ενέργεια αποκοπής ($I/1.166$) αλλά ταυτόχρονα να διατηρήσουν την απλότητα της αρχικής σχέσης ο Joy και Luo τροποποίησαν τον λογαριθμικό όρο, εισάγοντας μια σταθερά k η οποία εξαρτάται από το μέσο και πολλαπλασιάζει τη μέση ενέργεια διέγερσης I [59].

Αρχικά, η εξίσωση (2.7) μπορεί να γραφεί με την παρακάτω μορφή:

$$S = -785 \frac{\rho Z}{AT} \ln \left[\frac{1.166 T}{I} \right], \quad (\text{eV}/\text{\AA}) \quad (2.38)$$

όπου T η ενέργεια του προσπίπτοντος ηλεκτρονίου (σε eV), ρ η πυκνότητα (σε g cm^{-3}), Z ο ατομικός αριθμός, A το ατομικό βάρος του στόχου και I μέση ενέργεια διέγερσης του υλικού (σε eV). Ένας από τους (πολλούς) τρόπους υπολογισμού του I είναι μέσω αναλυτικής συνάρτησης που έχει προέλθει από fit:

$$I = \begin{cases} 9.76 Z + \frac{58.5}{Z^{0.19}}, & Z \geq 13 \\ 11.5 Z, & Z \leq 12 \end{cases} \quad (\text{eV}) \quad (2.39)$$

Η εξίσωση (2.38) για $T \gg I$ συμπεριφέρεται καλά ενώ καθώς το T τείνει στο I η τιμή του S κυριαρχείται από τον λογαριθμικό όρο και να αποτυγχάνει όπως έχει προαναφερθεί για $T < I/1.166$.

Μια πιο γενική μορφή της σχέσης του Bethe είναι η εξής:

$$S = -785 \frac{\rho Z}{AT} \sum_i \frac{Z_i}{Z} \ln \frac{T}{T_i}, \quad (\text{eV}/\text{\AA}) \quad (2.40)$$

Με Z_i η κατάληψη του i -φλοιού και T_i η αντίστοιχη ενέργεια σύνδεσης. Η άθροιση συμβαίνει μόνο για τα i που ισχύει $T > T_i$ και έτσι όλοι οι όροι είναι θετικοί ή τείνουν στο μηδέν όταν $T \rightarrow T_i$. Με αυτό τον τρόπο η σχέση μπορεί να χρησιμοποιηθεί μέχρι τις ενέργειες των εξωτερικών κατειλημμένων φλοιών του ατόμου. Τα stopping power που έχουν υπολογισθεί με αυτό τον τρόπο είναι σε εξαιρετική συμφωνία με άλλα υπολογιστικά μοντέλα, ωστόσο για συγκεκριμένη T και συγκεκριμένο άτομο είναι εκτενή και χρονοβόρα η διαδικασία υπολογισμού, διότι για βαριά άτομα πρέπει να συνυπολογιστούν όλοι οι φλοιοί. Η εξίσωση (2.38) μοιάζει αρκετά με την (2.40). Σημαντική διαφορά είναι ότι ο αριθμός των μερών του αθροίσματος που συνεισφέρουν στο stopping power μειώνεται με την ενέργεια μέχρις ότου τις πολύ χαμηλές ενέργειες που το stopping power εξαρτάται μόνο από τον όρο $(Z_v/Z) \ln(T/T_v)$, που είναι ο αριθμός των ηλεκτρονίων σθένους. Το I στην εξίσωση (2.38) αναπαριστά κατά κάποιο τρόπο το άθροισμα αυτών των συνεισφορών και συνεπώς θα πρέπει να εξαρτάται από την ενέργεια πάρα να είναι σταθερό. Έτσι, η (2.38) μπορεί να τροποποιηθεί και να γραφεί στη μορφή:

$$S = 785 \frac{\rho Z}{AE} \ln \left(\frac{1.166(T+kI)}{I} \right) (\text{eV}/\text{\AA}) \quad (2.41a)$$

και ξανά μπορεί να γραφεί ισοδύναμα στη μορφή:

$$S = 785 \frac{\rho Z}{AE} \ln \left(\frac{1.166T}{I'} \right) (\text{eV}/\text{\AA}) \quad (2.41b)$$

όπου $I' = \frac{I}{1+k_T}$ και $k < 1$. Κατά αυτό τον τρόπο έχει εισαχθεί μια υποτυπώδης ενεργειακή εξάρτηση του I μιας και για υψηλές ενέργειες $I' \rightarrow I$ αλλά για χαμηλές ισχύει ότι $I' < I$ και μεταβάλλεται περίπου γραμμικά με το T . Συγκρίνοντας την (2.41b) με την (2.40) και με την βοήθεια της (2.39) οι Joy – Luo εξήγαν τιμές για το k για τα στοιχεία (C, Al, Si, Cu, Ni, Ag, Au) για ενέργειες 50 eV – 10 keV. Στον πίνακα 2.1 φαίνονται οι τιμές του k για αυτά τα επτά στοιχεία [59].

Πίνακας 2.1: Η παράμετρος k όπως υπολογίστηκε στην εργασία των Joy – Luo για επτά διαφορετικά υλικά [59].

Στοιχείο	C	Al	Si	Cu	Ni	Ag	Au
k	0.77	0.815	0.822	0.83	0.83	0.852	0.851

Για να εξάγουμε κάποια τιμή του k για το νερό έγινε fit για τη συνάρτηση $k=f(Z)$ από τα δεδομένα του Πίνακα 2.1 το οποίο έδωσε:

$$k = 0.734Z^{0.037} \quad (2.42)$$

Για Z νερού χρησιμοποιήθηκε ο ενεργός ατομικός αριθμός $Z_{\text{eff}}=7.42$. Η τιμή του k , τότε είναι $k_{\text{water}}=0.79$ η οποία είναι κοντά στην τιμή του άνθρακα ($k_{\text{carbon}}=0.77$). Αν και οι συγγραφείς δεν προτείνουν την χρήση του μοντέλου τους για ενέργειες κάτω των 50 eV, η χρήση του επεκτάθηκε μέχρι τα 10 eV. Τελικώς, μέσω της σχέσης (2.41b), με $k_{\text{water}}=0.77$ και $I=78$ eV υπολογίστηκε το τελικό stopping power που θα μας χρειαστεί.

2.1.5 Διηλεκτρικό μοντέλο των Emfietzoglou - Cucinotta - Nikjoo (ECN)

Το διηλεκτρικό μοντέλο ECN επιτρέπει τον υπολογισμό του stopping power από το μηδέν χρησιμοποιώντας την διηλεκτρική θεωρία της ανελαστικής σκέδασης. Το κύριο στοιχείο του μοντέλου ECN είναι ότι η μεταφορά ενέργειας (E) και η μεταφορά ορμής (q) εξαρτώνται από τη διηλεκτρική συνάρτηση $\varepsilon(E, q)$ η οποία εξάγεται από πειραματικά δεδομένα ανελαστικής σκέδασης ακτινών X (Inelastic X-ray Scattering, IXS) για το υγρό νερό [60]. Η σπουδαιότητα της διηλεκτρικής συνάρτησης $\varepsilon(E, q)$ έγκειται στο γεγονός ότι εντός της πρώτης προσέγγισης Born το stopping power (ή LET) μπορεί να υπολογιστεί ακριβώς, με ολοκλήρωση, της ενομομαζόμενης συνάρτησης απώλειας ενέργειας (Energy Loss Function, ELF) η οποία ισούται με $\text{Im} = [-1/\varepsilon(E, q)]$, στο επίπεδο E - q [60], [61]. Ίσως η πιο σημαντική πτυχή του μοντέλου ECN, η οποία και σχετίζεται με την παρούσα εργασία, είναι ότι οι διορθώσεις των φλοιών (shell-correction) είναι ενσωματωμένες στο υπολογισμό του stopping power μέσω της ξεκάθαρης εξάρτησης της $\varepsilon(E, q)$ από την ορμή q . Στην ουσία, και αντίθετα με άλλα παρόμοια μοντέλα, στο μοντέλο ECN η εξάρτηση της ELF τόσο από την ενέργεια E όσο και από την ορμή q , έχει επιβεβαιωθεί από πειραματικά δεδομένα για το υγρό νερό [60]. Αυτό το χαρακτηριστικό γνώρισμα του μοντέλου ECN ξεπερνάει τα όποια εμπόδια για την επέκταση της φόρμουλας του Bethe σε ενέργειες κάτω των keV. Ακόμη, κατά τον υπολογισμό του stopping power έχουν συμπεριληφθεί με επιπλέον όρους τα φαινόμενα εναλλαγής και ανώτερων όρων διαταραχών [60]. Για τον σκοπό της παρούσας εργασίας, και για διευκολυνθεί

η χρήση του μοντέλου ECN, τα δεδομένα του LET στο εύρος 10 eV – 1 keV που εξήχθησαν από αυτό έγιναν fit με μια πολυωνυμική επέκταση της φόρμουλας του Bethe.

2.1.6 Διηλεκτρικά μοντέλα του Geant4-DNA

Πέραν του διηλεκτρικού μοντέλου ECN, έγιναν προσομοιώσεις για τον υπολογισμό του LET στο υγρό νερό χρησιμοποιώντας την κλάση *sprower* του κώδικα Geant4-DNA, για διάφορες ενέργειες ηλεκτρονίων μεταξύ 10 eV – 1 keV [62], [63], [64]. Ο κώδικας Geant4-DNA προσφέρει στους χρήστες μια ποικιλία διαφορετικών φυσικών μοντέλων για κάθε είδος αλληλεπίδρασης (ιονισμός, διέγερση, ελαστική σκέδαση). Ωστόσο, οι προσομοιώσεις του LET εξαρτώνται αποκλειστικά από το μοντέλο ανελαστικής σκέδασης που καθορίζει τις ενεργές διατομές (cross sections) για ιονισμό και διέγερση. Σε αυτή την εργασία, πραγματοποιήθηκαν δύο set προσομοιώσεων. Ειδικότερα, ένα set χρησιμοποιώντας το default μοντέλο (G4DNA_option2) και το άλλο set χρησιμοποιώντας ένα καινούργιο μοντέλο με καλύτερη απόδοση στις χαμηλότερες ενέργειες (G4DNA_option4) [65], [66], [67]. Όμοια με το ECN, τόσο το G4DNA_option2 όσο και το G4DNA_option4 αξιοποιούν ημιεμπειρικό μοντέλο για την διηλεκτρική συνάρτηση $\varepsilon(E, q)$ του υγρού νερού, όμως διαφέρουν στην παραμετροποίηση της $\varepsilon(E, q)$ [63], [65]. Το G4DNA_option4 αν και αρχικά αναπτύχθηκε για χρήση σε μη σχετικιστικές ενέργειες ηλεκτρονίων (<10 keV), πρόσφατα επεκτάθηκε μέχρι το 1 MeV, ενσωματώνοντας σχετικιστικά φαινόμενα καθώς και άλλες τροποποιήσεις που βελτιώνουν την απόδοση του στις χαμηλότερες ενέργειες [65], [67]. Άξιο αναφοράς επίσης είναι ότι σε αντίθεση με το μοντέλο ECN, μόνο δεδομένα στο οπτικό όριο ($q=0$) έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεμελίωση της διηλεκτρικής συνάρτησης $\varepsilon(E, q)$ των G4DNA_option2 και G4DNA_option4 ενώ η εξάρτηση από την ορμή q έχει θεωρηθεί πολύ προσεγγιστικά. Όπως και στο μοντέλο ECN τα αριθμητικά δεδομένα του stopping power των G4DNA_option2 και G4DNA_option4 που εξήχθησαν μεταξύ των ενεργειών 10 eV – 1 keV έγιναν fit με μια πολυωνυμική επέκταση της φόρμουλας του Bethe.

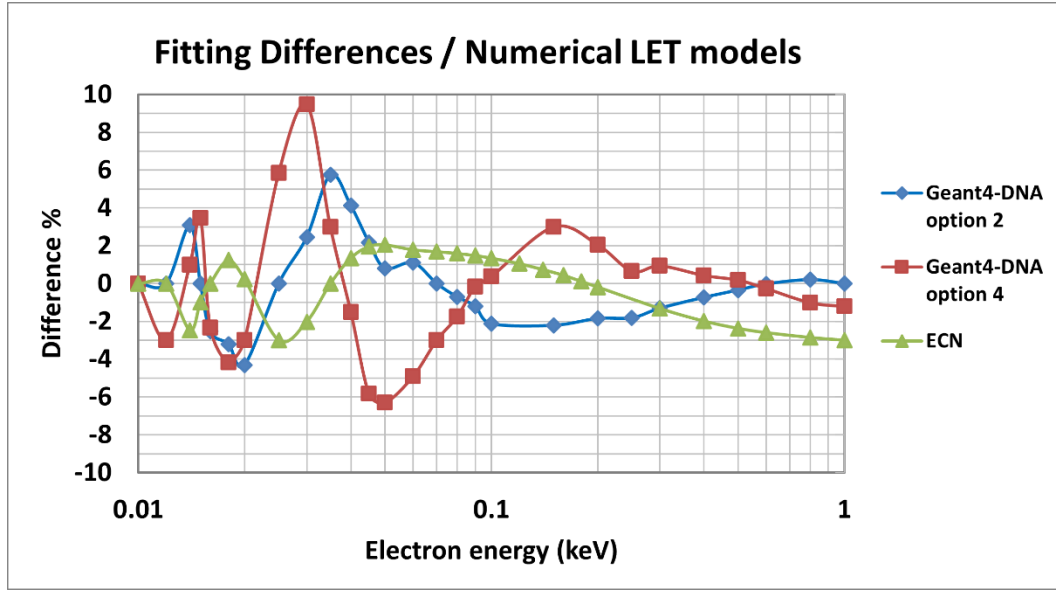
Πίνακας 2.2: Η σταθερές της εξίσωσης (2.43) που προέκυψαν από fitting των αριθμητικών μοντέλων LET.

Μοντέλο	a	b	c	d	e	f
Geant4-DNA option 2 (Default)	4378.47	0.0104747	48.73	-459.25	2596.44	-6200.97
Geant4-DNA option 4 (New)	4778.16	0.0098549	51.16	-496.32	2868.46	-7043.44
ECN	4196.86	0.009171	56.42	-618.13	4027.89	-10971.073

Η αναλυτική πολυωνυμική συνάρτηση που έγινε το fit των μοντέλων ECN και Geant4-DNA είναι η ακόλουθη:

$$S = aT^{-1}[\ln(bT) + cT^{-1} + dT^{-2} + eT^{-3} + fT^{-4}] \quad (2.43)$$

Με την κινητική ενέργεια των ηλεκτρονίων στο νερό, T , να είναι σε μονάδες eV και οι μονάδες του stopping power, S , να είναι σε keV/μm. Οι σταθερές της (2.43) δίνονται στον Πίνακα 2.2.



Γραφική 2.2: Ποσοστιαίες αποκλίσεις των αριθμητικών δεδομένων από το fit για τα τρία αριθμητικά μοντέλα LET (ECN, G4DNA_option2 και G4DNA_option4).

Τέλος, στην Γραφική 2.2 φαίνονται οι ποσοστιαίες αποκλίσεις ($100 \times \frac{Fitted_{LET} - Numerical_{LET}}{Numerical_{LET}}$) του κάθε αριθμητικού μοντέλου LET ως συνάρτηση της ενέργειας στο εύρος ενεργειών 10 eV-1 keV, οι οποίες είναι κάτω από 4%, 6% και 10% για το ECN, G4DNA_option2 και G4DNA_option4 αντίστοιχα.

2.2 Τοποθεσία του ραδιονουκλιδίου που εκπέμπει ηλεκτρόνια Auger

Για την τοποθεσία που βρίσκεται το AeE θα θεωρηθούν τρεις περιπτώσεις, συγκεκριμένα: (i) να είναι δεσμευμένο στο DNA, (ii) να κατανέμεται ομοιόμορφα στο κυτταρόπλασμα και (iii) να είναι δεσμευμένο στην κυτταρική μεμβράνη (επιφάνεια). Η ισοδύναμη δόση, που υπολογίζεται με την βοήθεια του παράγοντας ποιότητας, σύμφωνα με την εξίσωση (1.9) είναι, $H = Q(LET) \times D$, σχέση που ισχύει σε περίπτωση μονοενεργειακού πεδίου ακτινοβολίας. Στην περίπτωση των ηλεκτρονίων Auger που εκπέμπονται από τα AeE το πεδίο ακτινοβολίας είναι πολυενεργειακό και έτσι η ισοδύναμη δόση ανά διάσπαση παίρνει τη μορφή:

$$H = \sum_i (D_i Q_i) = D \sum_i [(D_i/D) Q_i] = D \bar{Q} \quad (2.44)$$

με το i να είναι ο δείκτης για κάθε εκπεμπόμενο ηλεκτρόνιο Auger (και IC) ανά διάσπαση και

$$\bar{Q} = \sum_i [(D_i/D) Q_i] = D^{-1} \sum_i (D_i Q_i) \quad (2.45)$$

να είναι ο μέσος παράγοντας ποιότητας ανά διάσπαση σταθμισμένος ως προς την απορροφούμενη δόση. Εξαιτίας της εξαιρετικά μικρής εμβέλειας των ηλεκτρονίων Auger συγκριτικά με τις κυτταρικές διαστάσεις (δηλαδή τους στόχους που θα γίνει η εναπόθεση ενέργειας), ο υπολογισμός της D_i και συνεπώς του $\bar{Q}$ εξαρτάται από την ενδοκυτταρική

τοποθεσία του AeE. Η παραπάνω διαδικασία υπολογισμού απλοποιείται κατηγοριοποιώντας, σε κάθε περίπτωση, το κάθε ηλεκτρόνιο Auger είτε ως “crosser” είτε ως “stopper”. Ως crossers αναφέρονται τα ηλεκτρόνια Auger που διασχίζουν τον όγκο-στόχο εναποθέτοντας μόνο ένα μέρος της ενέργειας τους στο στόχο, ενώ stoppers αναφέρονται τα ηλεκτρόνια Auger που εναποθέτουν όλη την ενέργεια τους εντός του στόχου.

2.2.1 AeE δεσμευμένο στο DNA

Η επιλογή στόχου σχετιζόμενου με το DNA συχνά είναι ζήτημα διαφωνίας και συζήτησης. Ξεχωριστά τμήματα του DNA, το νουκλεόσωμα και τμήματα ιών χρωματίνων, έχουν όλα προταθεί ως σχετιζόμενα με τις ομαδοποιημένες (clustered) βλάβες στο DNA [68], [69], [70]. Γενικά, η πρόκληση DSB θεωρείται η πιο καίριας σημασίας βλάβη από την ακτινοβολία. Η DSB βλάβη συνήθως προϋποθέτει δύο η περισσότερα σπασίματα ξεχωριστά στις αντίθετες έλικες του DNA σε απόσταση μέχρι 10 ζεύγη βάσεων. Έτσι, για την μοντελοποίηση του στόχου στην περίπτωση της κατανομής του AeE στο DNA, υιοθετείται μια απλή προσέγγιση που θεωρεί τον στόχο ίσο με 10 ζεύγη βάσεων τμημάτων του DNA, τα οποία υποθέτουμε ότι είναι κύλινδρος με ~2 nm διάμετρο και ~3 nm μήκος. Σε αυτή την περίπτωση, μπορούμε με σιγουριά να υποθέσουμε ότι όλα τα ηλεκτρόνια Auger είναι crossers και ότι ισχύει η ηλεκτρονική ισορροπία (CPE), οπότε από την εξίσωση (2.45) ο μέσος παράγοντας ποιότητας ανά διάσπαση σταθμισμένος ως προς τη δόση παίρνει τη μορφή:

$$\overline{Q_{DNA}} = D^{-1} \sum_i [D_i Q_{ICRP}(L_i)] = \frac{\sum_i [\Phi_i \left(\frac{L_i}{\rho}\right) Q_{ICRP}(L_i)]}{\sum_i [\Phi_i \left(\frac{L_i}{\rho}\right)]} = \frac{\sum_i [Y_i L_i Q_{ICRP}(L_i)]}{\sum_i [Y_i L_i]} \quad (2.46)$$

όπου Φ_i , Y_i και L_i είναι αντίστοιχα, η ροή, το yield ανά διάσπαση, και το απεριόριστο (unrestricted) LET το οποίο όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο 1.1.4 ισούται με το linear electronic stopping power ή απλά S. Ο δείκτης i αναφέρεται στο i ηλεκτρόνιο Auger (και IC) που εκπέμπει το AeE ανά διάσπαση. Η ποσότητα ρ είναι η πυκνότητα μάζας του υλικού μέσου που στην περίπτωση μας θεωρούμε ότι είναι ο υγρό νερό ($\rho=1 \text{ g cm}^{-3}$) και $\frac{L_i}{\rho}$ είναι το mass electronic linear stopping power. Η ροή υπολογίζεται από την σχέση $\Phi_i = \frac{Y_i}{A}$ όπου A η επιφάνεια του στόχου η οποία και απλοποιείται στην εξίσωση (2.46). Σύμφωνα με την (2.46), η συνεισφορά του κάθε ηλεκτρονίου Auger στην απορροφούμενη δόση στο DNA προσεγγίζεται από το unrestricted linear electronic stopping power (ή απλά LET) πολλαπλασιασμένο με το αντίστοιχο yield του ανά διάσπαση.

2.2.2 Ομοιόμορφη κατανομή AeE στο κυτταρόπλασμα (Cytoplasm, Cy)

Σε αυτή την περίπτωση η πλειονότητα των ηλεκτρονίων Auger δεν φτάνουν στο DNA για να το ακτινοβολήσουν, επομένως η εξίσωση (2.46) δεν είναι κατάλληλη για τον υπολογισμό του παράγοντα ποιότητας. Ωστόσο, ίσως κάποια πιο ενεργητικά ηλεκτρόνια Auger (και IC) που η εμβέλεια τους είναι της τάξης των μικρομέτρων, έχουν αρκετή ενέργεια να διεισδύσουν εκτός του κυτταροπλάσματος. Επομένως, μπορεί ικανοποιητικά να προσεγγιστεί ο όγκος στόχος ως ολόκληρο το κύτταρο, το οποίο θεωρείται ότι είναι σφαιρικό με ακτίνα κάποια δεκάδες μικρόμετρα. Το ακριβές μέγεθος του κυττάρου δεν έχει πρακτική σημασία αφού όπως θα δειχθεί, όπου χρειαστεί, η ακτίνα θα απλοποιηθεί (εξίσωση 2.47). Τότε,

σε μια πρώτη προσέγγιση, όλα τα ηλεκτρόνια Auger θεωρούνται stoppers και ο μέσος παράγοντας ποιότητας ανά διάσπαση σταθμισμένος ως προς τη δόση (εξίσωση 2.45) παίρνει τη μορφή:

$$\overline{Q_{cy}} = D^{-1} \sum_i [D_i Q_{ICRP}(L_i)] = \frac{\sum_i \left[Y_i \left(\frac{E_i}{m_{cell}} \right) Q_{ICRP}(L_i) \right]}{\sum_i \left[Y_i \left(\frac{E_i}{m_{cell}} \right) \right]} = \frac{\sum_i [Y_i E_i Q_{ICRP}(L_i)]}{\sum_i [Y_i E_i]} \quad (2.47)$$

όπου Y_i και E_i είναι αντίστοιχα, το yield και η κινητική ενέργεια του i ηλεκτρονίου Auger που εκπέμπεται ανά διάσπαση. Σύμφωνα με εξίσωση (2.47), η συνεισφορά του κάθε ηλεκτρονίου Auger στην απορροφούμενη δόση στο κύτταρο είναι απλώς η αρχική κινητική ενέργεια του ενέργεια πολλαπλασιασμένη με το αντίστοιχο yield. Πρέπει να σημειωθεί, ότι ακόμη και αν δεν συμπεριληφθούν τα πιο ενεργητικά ηλεκτρόνια Auger και IC (με ενέργεια μερικά keV) στην εξίσωση (2.47) τα οποία ίσως δεν μπορούν να θεωρηθούν stoppers αφού η εμβέλεια τους υπερβαίνει τη διάμετρο του κυττάρου, η τιμή του $\overline{Q_{cy}}$ πρακτικά δεν θα αλλάξει, επειδή αυτά έχουν $L_i < 10$ keV/ μm και συνεπώς σύμφωνα με την εξίσωση (1.7), $Q_{ICRP}(L_i) = 1$.

2.2.3 AeE δεσμευμένο στην κυτταρική επιφάνεια (Cell Surface, CS)

Σε αυτή την περίπτωση ο στόχος είναι η κυτταρική μεμβράνη (σφαιρικό κέλυφος ακτίνας περίπου $\sim 5\text{-}10$ μm και πάχους 10 nm,) επειδή η πλειονότητα των ηλεκτρονίων Auger δεν φτάνουν στο DNA (όμοια με την περίπτωση του κυτταροπλάσματος). Ωστόσο, αντίθετα με την περίπτωση του κυτταροπλάσματος, η κυτταρική μεμβράνη είναι αρκετά λεπτή έτσι ώστε στην απορροφούμενη δόση να συνεισφέρουν πλέον τόσο οι crossers όσο και οι stoppers. Σε αυτό το σημείο δεδομένα προσομοιώσεων με το κώδικα Geant4-DNA έδειξαν ότι ηλεκτρόνια ενέργειας 400 eV έχουν εμβέλεια διείσδυσης (penetration range) στο υγρό νερό περίπου 11 nm [63], [64]. Άρα για την περίπτωση ενός τυπικού πάχους της μεμβράνης που έχει επιλεγεί, 10 nm, μπορεί να υποτεθεί ότι τα ηλεκτρόνια Auger που έχουν ενέργεια μεγαλύτερη των 400 eV, δηλαδή ισχύει ότι η εμβέλεια διείσδυσης τους $>$ πάχος της κυτταρικής μεμβράνης, είναι crossers ενώ για αυτά με ενέργεια μικρότερη των 400 eV (δηλαδή ισχύει ότι η εμβέλεια διείσδυσης τους $<$ πάχος της κυτταρικής μεμβράνης) είναι stoppers. Τότε, ο μέσος παράγοντας ποιότητας ανά διάσπαση σταθμισμένος ως προς τη δόση (εξίσωση 2.45) παίρνει τη μορφή:

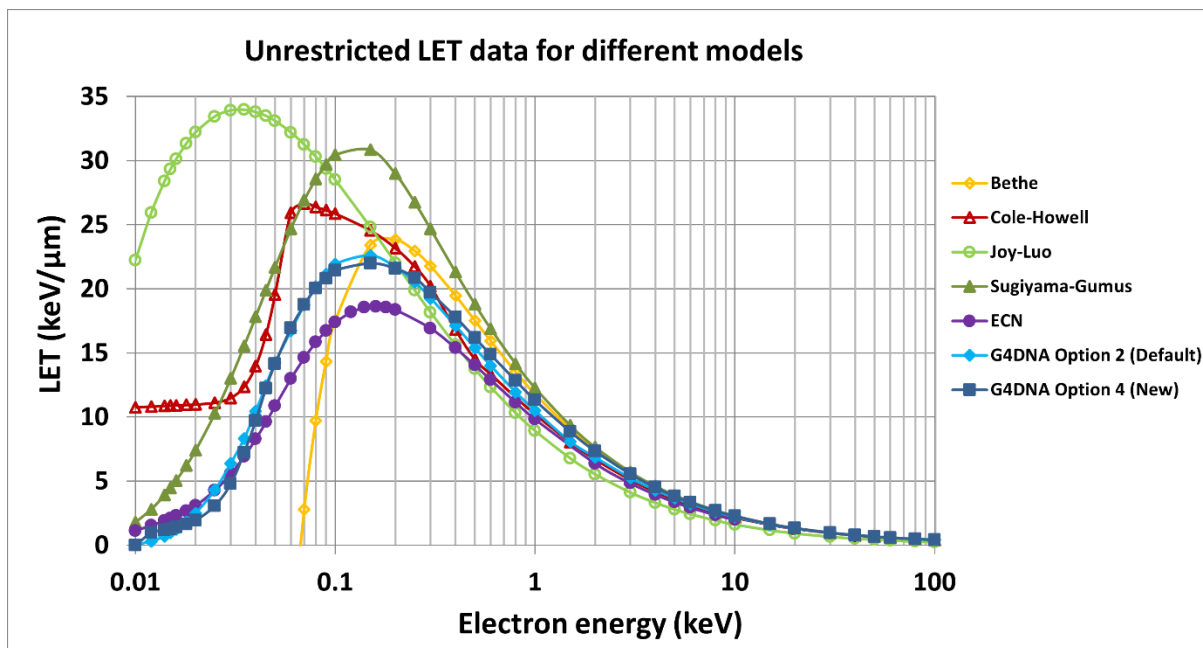
$$\begin{aligned} \overline{Q_{CS}} &= D^{-1} \sum_i [D_i Q_{ICRP}(L_i)] \\ &= \frac{\sum_{i(<400 \text{ eV})} \left[Y_i \left(\frac{E_i}{m_{membrane}} \right) Q_{ICRP}(L_i) \right] + \sum_{i(>400 \text{ eV})} \left[\Phi_i \left(\frac{L_i}{\rho} \right) Q_{ICRP}(L_i) \right]}{\sum_{i(<400 \text{ eV})} \left[Y_i \left(\frac{E_i}{m_{membrane}} \right) \right] + \sum_{i(>400 \text{ eV})} \left[\Phi_i \left(\frac{L_i}{\rho} \right) \right]} \end{aligned} \quad (2.48)$$

όπου Φ_i , Y_i , E_i , L_i , είναι αντίστοιχα, η ροή, το yield, η αρχική κινητική ενέργεια και το LET του i ηλεκτρονίου Auger που εκπέμπεται ανά διάσπαση και $m_{membrane} = \rho V_{membrane} = \frac{4}{3}\pi\rho[r_{cell}^3 - (r_{cell} - d_{membrane})^3]$ η μάζα της μεμβράνης με ακτίνα κυττάρου $r_{cell} = 5$ μm και πάχος μεμβράνης $d_{membrane} = 10$ nm. Η ροή υπολογίζεται από τη σχέση $\Phi_i = \frac{Y_i}{A}$, με A την επιφάνεια του στόχου (κυτταρική μεμβράνη) η οποία βρίσκεται από την μερική

παραγωγή του όγκου της μεμβράνης ως προς το πάχος της, $A = \frac{\partial V_{\text{membrane}}}{\partial d_{\text{membrane}}} = 4\pi(r_{\text{cell}} - d_{\text{membrane}})^2$.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

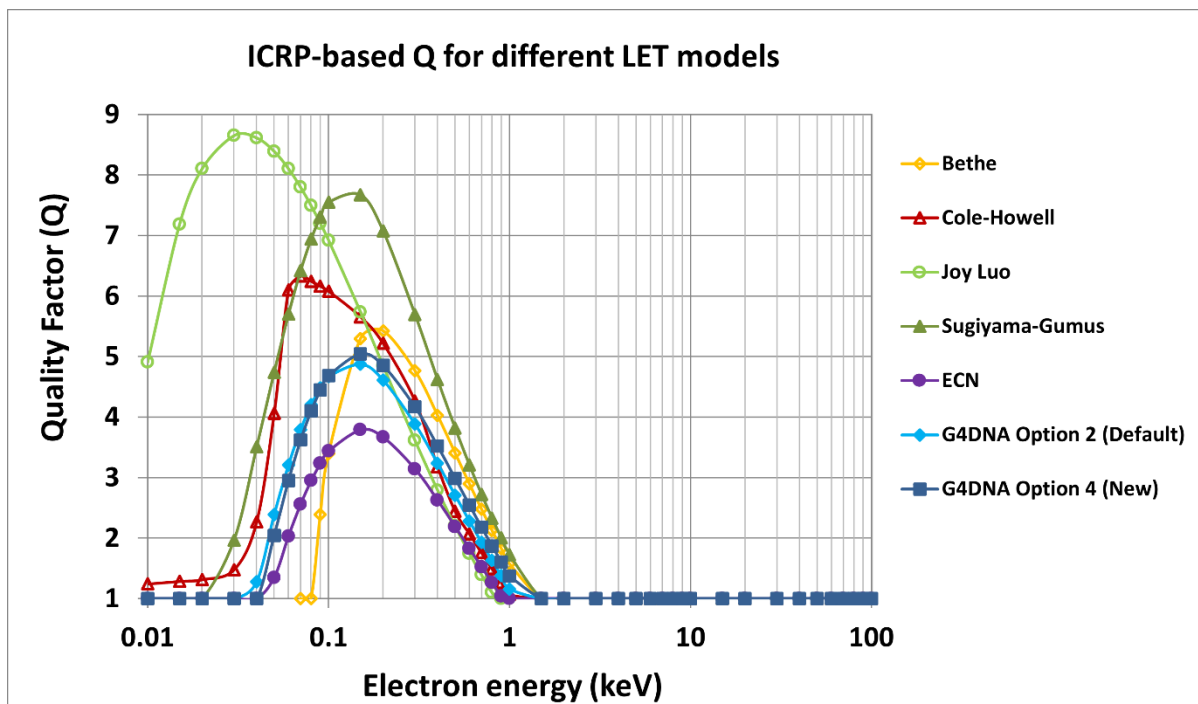
Η σύγκριση διαφόρων μοντέλων stopping power που χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό του απεριορίστου (unrestricted) LET των ηλεκτρονίων στο υγρό νερό, στην ενεργειακή περιοχή ενδιαφέροντος - ήτοι από 10 eV έως 300 keV - αποκαλύπτει σημαντικές αποκλίσεις για ενέργειες κάτω του 1 keV, ιδιαίτερα στην περιοχή κάτω των 200 eV, όπου το LET λαμβάνει τη μέγιστη τιμή του. Στη Γραφική 3.1 παρουσιάζεται το LET ως συνάρτηση της ενέργειας, για τα εξής μοντέλα: Bethe (Εξίσωση 2.7), Cole-Howell (Εξισώσεις 2.9 έως 2.18), Joy-Luo (Εξίσωση 2.41b), Emfietzoglou-Cucinotta-Nikjoo, καθώς και για τα μοντέλα Geant4-DNA option 2 και 4.



Γραφική 3.1: Το απεριορίστο (unrestricted) LET συναρτήσει της ενέργειας ηλεκτρονίων στο υγρό νερό για διάφορα αναλυτικά μοντέλα και των αριθμητικών μοντέλων ECN, G4DNA option 2 (Default μοντέλο) καθώς και του νέου βελτιωμένου χαμηλο-ενεργειακού G4DNA option 4 μοντέλου.

Τα δύο μοντέλα του κώδικα Geant4-DNA παρουσιάζουν πολύ καλή συμφωνία εκτός από την περιοχή των εξαιρετικά χαμηλών ενεργειών κάτω των 50 eV, όπου αποκλίσεις εμφανίζονται κυρίως εξαιτίας της διαφορετικής παραμετροποίησης της διηλεκτρικής συνάρτησης $\epsilon(E, q)$. Συγκρινόμενα με τα μοντέλα Geant4-DNA, το μοντέλο ECN προβλέπει χαμηλότερο LET στην περιοχή της μέγιστης τιμής του LET, περίπου στα 150 eV, αλλά σαφώς υψηλότερη τιμή στις πολύ χαμηλές ενέργειες, κάτω από τα 30 eV, χαρακτηριστικό του γεγονότος της εξάρτησης της συνάρτησης απώλειας ενέργειας (ELF) $\text{Im} = [-1/\epsilon(E, q)]$ από την ορμή q . Τα μοντέλα των Joy-Luo, Sugiyama-Gümüş και Cole-Howell, σε φθίνουσα σειρά, εμφανίζουν προοδευτικά υψηλότερες τιμές LET. Στο μοντέλο των Cole-Howell, και σε μεγαλύτερο βαθμό στον Joy-

Luo, παρατηρείται ακόμη μετατόπιση του μέγιστου LET προς τις χαμηλότερες ενέργειες. Ακόμη είναι φανερή η αποτυχία του μοντέλου του Bethe για ενέργειες κάτω των περίπου 70 eV. Πρέπει επιπλέον να σημειωθεί ότι τα Geant4-DNA (Option 2 and Option 4), ECN και Cole-Howell μοντέλα είναι ιδανικά για χρήση σε ισοδύναμο ιστού υλικού (υγρό νερό) σε αντίθεση με τα Joy-Luo και Sugiyama-Gümüş που είναι πιο γενικά μοντέλα μη έχοντας αναπτυχθεί για χρήση συγκεκριμένα για μέσο το υγρό νερό, αλλά για πληθώρα υλικών. Στη συνέχεια χρησιμοποιώντας την εξίσωση (1.7) της ICRP που συνδέει τον παράγοντα ποιότητας Q με το LET γίνεται εφικτός ο προσδιορισμός της εξάρτησης του από την ενέργεια των ηλεκτρονίων [4].



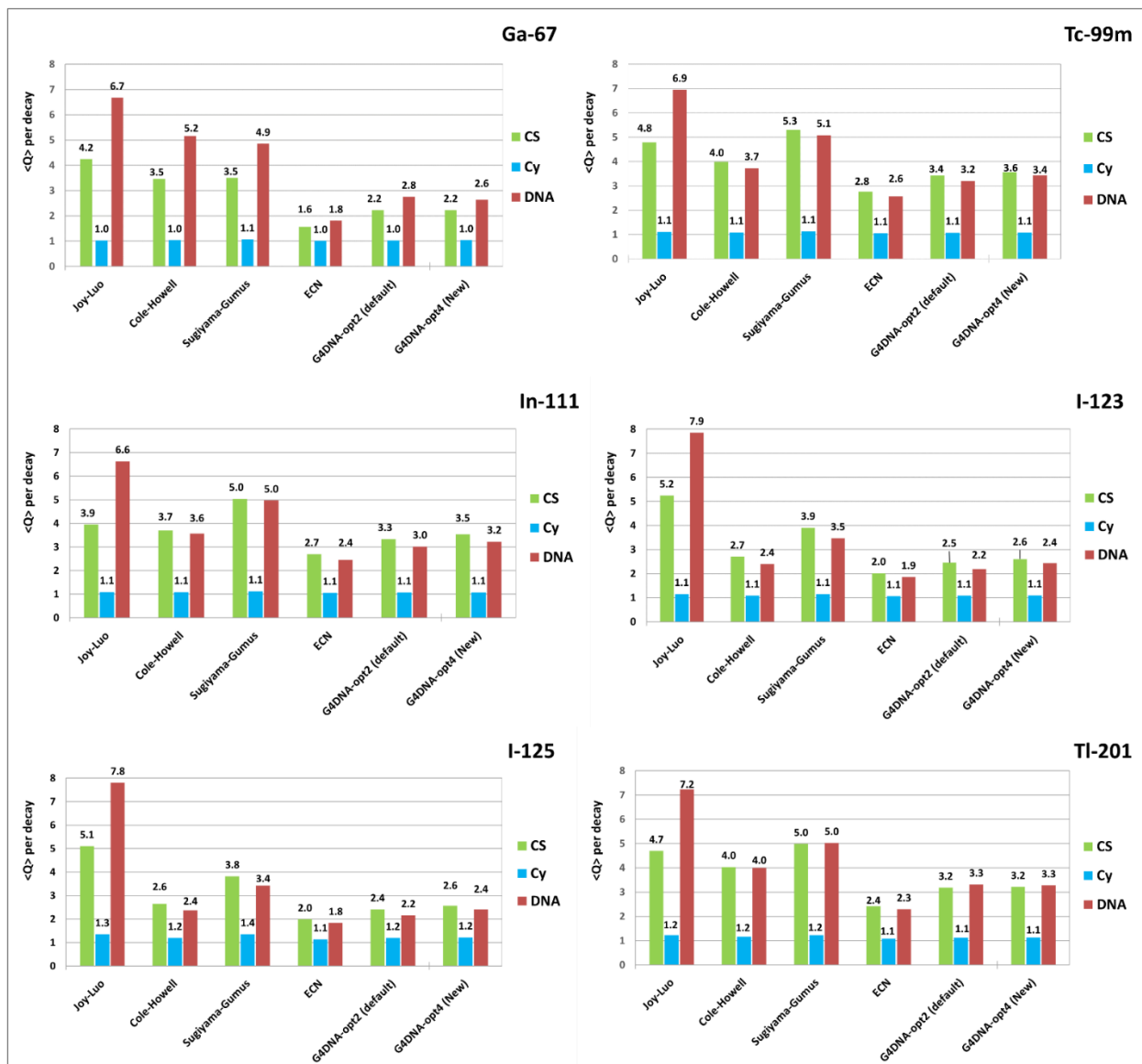
Γραφική 3.2: Η εξάρτηση του παράγοντα ποιότητας Q συναρτήσει της ενέργειας ηλεκτρονίων, βασισμένη στη σχέση της ICRP $Q=f(LET)$ [4].

Στη Γραφική 3.2 φαίνεται αυτή η εξάρτηση του παράγοντα ποιότητας Q με την ενέργεια των ηλεκτρονίων που προβλέπουν τα διαφορετικά μοντέλα LET που χρησιμοποιήθηκαν. Οι μέγιστες τιμές του Q είναι μεταξύ περίπου 4 και 8 και παρατηρούνται στο ενεργειακό εύρος μεταξύ περίπου των 30 eV και 200 eV. Αφού εξίσωση του Bethe αποτυγχάνει, όπως αναφέρθηκε, για ενέργειες κάτω από περίπου 70 eV δεν έχει συμπεριληφθεί στους ακόλουθους υπολογισμούς. Για ενέργειες ηλεκτρονίων που υπερβαίνουν το 1 keV όλα τα μοντέλα προβλέπουν $Q=1$, και έτσι, για χάρη απλότητας η σχέση του Bethe χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό του LET.

Έπειτα από τον καθορισμό της εξάρτησης του Q, μέσω του LET, σε όλο το ενεργειακό εύρος εκπομπής των ηλεκτρονίων Auger (και IC), δηλαδή 10 eV έως 300 keV, υπολογίστηκε ο μέσος παράγοντας ποιότητας ανά διάσπαση σταθμισμένος ως προς την απορροφούμενη δόση για τις περιπτώσεις κατανομής του AeE στο DNA ($\overline{Q}_{DNA}$), στο κυτταρόπλασμα ($\overline{Q}_{Cy}$)

και στην κυτταρική μεμβράνη ($\overline{Q}_{CS}$) για τα ακόλουθα έξι AeE ραδιονουκλίδια: Ga-67, Tc-99m, In-111, I-123, I-125, Tl-201 χρησιμοποιώντας τις εξισώσεις (2.46), (2.47) και (2.48) αντίστοιχα. Για το Yield και την ενέργεια των ηλεκτρονίων χρησιμοποιήθηκαν τα φάσματα εκπομπής από την εργασία του Roger Howell που αναφέρθηκαν στο κεφάλαιο 1.3 [8].

Στη Γραφική 3.3 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των υπολογισμών του μέσου $\overline{Q}$ ανά διάσπαση για τα έξι AeE ραδιονουκλίδια, Ga-67, Tc-99m, In-111, I-123, I-125 και Tl-201 καθώς και για διαφορετική ενδοκυτταρική κατανομή του (DNA, κυτταρόπλασμα (Cy) και κυτταρική μεμβράνη (Cs)) όπως και για το εκάστοτε διαφορετικό μοντέλο LET (Joy-Luo, Cole-Howell, Sugiyama-Gümüş, ECN, Geant4-DNA Option 2 (default) και Geant4-DNA option 4 (new)).



Γραφική 3.3: Μέσος παράγοντας ποιότητας $\overline{Q}$ σταθμισμένος ως προς τη δόση για τα AeE ραδιονουκλίδια: Ga-67, Tc-99m, In-111, I-123, I-125, Tl-201, για διαφορετικές ενδοκυτταρικές τοποθεσίες κατανομής του ραδιονουκλιδίου: DNA, κυτταρόπλασμα (Cy) και κυτταρική μεμβράνη (Cs) και για διαφορετικά μοντέλα LET.

Από την Γραφική 3.3 αναδύονται σημαντικές αποκλίσεις στην τιμή του $\overline{Q}$ (ανά decay) αναλόγως της ενδοκυτταρικής τοποθεσίας του AeE και του χρησιμοποιούμενου μοντέλου

LET. Ειδικότερα, το $\overline{Q_{DNA}}$ κυμαίνεται από 1.8 μέχρι 7.9, το $\overline{Q_{Cy}}$ κυμαίνεται από 1 έως 1.4 και το $\overline{Q_{CS}}$ από 1.6 έως 5.3. Όπως αναφέρθηκε και στο εισαγωγικό κεφάλαιο, για AeE που είναι δεσμευμένα στο DNA οι πειραματικές τιμές του RBE, όταν το κλάσμα επιβίωσης χρησιμοποιείται σαν τελικό βιολογικό σημείο (biological endpoint) κυμαίνεται περίπου μεταξύ 7 και 9 το οποίο σε γενικές γραμμές είναι συγκρίσιμο (αν και μεγαλύτερο) με τις παρούσες τιμές του $\overline{Q_{DNA}}$. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η συμφωνία με τις πειραματικές τιμές του RBE του μοντέλου LET των Joy-Luo προβλέποντας $\overline{Q_{DNA}} = 6.6 - 7.9$. Αυτές οι υψηλές τιμές του $\overline{Q_{DNA}}$ για το μοντέλο των Joy-Luo πηγάζουν από τη μετατόπιση του μεγίστου LET της συνάρτησης $LET=f(T)$ προς τις χαμηλότερες ενέργειες ηλεκτρονίων (Γραφική 3.1) με αποτέλεσμα την ισχυρή επαύξηση του παράγοντα ποιότητας για τα ηλεκτρόνια ενέργειας κάτω των 100 eV (Γραφική 3.2). Παρ' όλα αυτά, αυτή η μετατόπιση του μεγίστου LET προς τόσο χαμηλές ενέργειες (~30 eV) δεν έχει φυσική σημασία και είναι πολύ πιο χαμηλά από τη θεωρητική αναμενόμενη τιμή για το υγρό νερό (~100-200 eV). Για παράδειγμα, σύμφωνα με τη θεωρία του Bethe το μέγιστο του LET εμφανίζεται σε ενέργεια περίπου δυόμισι φορές της τιμής της μέσης ενέργειας διέγερσης I που σύμφωνα με την προτεινόμενη τιμή της ICRU στο υγρό νερό είναι 78 eV [3] όταν η συνεισφορά όλων των φλοιών λαμβάνεται υπόψη, ή περίπου 46 eV όταν μόνο οι φλοιοί σθένους λαμβάνονται υπόψη, όπως στην περίπτωση προσπιπτόντων ηλεκτρονίων με ενέργειες χαμηλότερες από αυτή της ενέργειας σύνδεσης του K φλοιού (~540 eV) [71]. Συνεπώς το μέγιστο LET ηλεκτρονίων στο υγρό νερό θα πρέπει να εμφανίζεται κάπου μεταξύ των ενεργειών 115 eV και 195 eV. Αυτό το εύρος είναι σε συμφωνία με τις προβλέψεις των μοντέλων (Geant4-DNA, ECN) που συμπεριλαμβάνουν τις διορθώσεις των εσωτερικών φλοιών (inner-shell corrections) ή συμπεριλαμβάνουν εξάρτηση της μέσης ενέργειας διέγερσης I από την ενέργεια (Sugiyama-Gümüş). Επίσης όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο 2.1.4 εξαιτίας των εγγενών περιορισμών του, το μοντέλο LET των Joy-Luo, δεν ενδείκνυται για χρήση σε ενέργειες ηλεκτρονίων κάτω από 50 eV, δηλαδή διάστημα που περιλαμβάνει το μέγιστο LET περί τα ~35 eV. Με βάση τα παραπάνω, η συμφωνία του μοντέλου LET των Joy-Luo με τις πειραματικές μετρήσεις του RBE για AuE δεσμευμένα στο DNA πρέπει να θεωρηθεί τυχαία.

Στον Πίνακα 3.1, παρουσιάζονται οι μέσες τιμές του $\overline{Q}$ ($\pm$ μία τυπική απόκλιση, 1 SD) για το κάθε ραδιονουκλίδιο ξεχωριστά υπολογισμένες ως προς όλα τα μοντέλα LET που εξετάστηκαν, δηλαδή:

$$\overline{Q_{Loc}} = N^{-1} \sum_{k=1}^N \overline{Q_{k,Loc}} \quad (2.49)$$

όπου Loc η τοποθεσία του AeE: DNA, κυτταρόπλασμα (Cy) και κυτταρική μεμβράνη (CS), k το μοντέλο LET και N=6 ο αριθμός των μοντέλων LET.

$$SD = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{k=1}^N (\overline{Q_{k,Loc}} - \overline{Q_{Loc}})^2} \quad (2.50)$$

Πίνακας 3.1: Μέσος παράγοντας ποιότητας $\bar{Q}$ του κάθε AeE για διαφορετικές ενδοκυτταρικές τοποθεσίες (DNA, κυτταρόπλασμα (Cy), κυτταρική μεμβράνη (CS)). Για κάθε AeE αναφέρεται η μέση τιμή $\bar{Q}$ (± 1 SD) ως προς όλα τα διαφορετικά μοντέλα LET που εξετάστηκαν.

Radionuclide	$\bar{Q}_{DNA}$	$\bar{Q}_{Cy}$	$\bar{Q}_{CS}$
Ga-67	4.0 ± 1.9	1.0 ± 0.0	2.9 ± 1.0
Tc-99m	4.2 ± 1.6	1.1 ± 0.0	4.0 ± 0.9
In-111	4.0 ± 1.6	1.1 ± 0.0	3.7 ± 0.8
I-123	3.4 ± 2.3	1.1 ± 0.0	3.2 ± 1.2
I-125	3.3 ± 2.3	1.2 ± 0.1	3.1 ± 1.2
Tl-201	4.2 ± 1.7	1.2 ± 0.1	3.8 ± 1.0

Συνολικά, τα αποτελέσματα του Πίνακα 3.1 είναι σε συμφωνία με την πειραματικώς παρατηρούμενη τάση προβλέποντας σημαντικά υψηλότερη βιολογική αποτελεσματικότητα όταν το AeE είναι δεσμευμένο στο DNA ($\bar{Q}_{DNA}$ μέχρι και 4.2 ± 1.7) ή στην κυτταρική μεμβράνη ($\bar{Q}_{CS}$ μέχρι και 4.0 ± 0.9) συγκρινόμενη με του κυτταροπλάσματος ($\bar{Q}_{Cy}$ μέχρι και 1.2 ± 0.1) [35], [36], [38], [39], [40], [41]. Επιπρόσθετα, τα αποτελέσματα του Πίνακα 3.1 δείχνουν ότι η βιολογική αποτελεσματικότητα είναι παρεμφερής μεταξύ της περίπτωση που το AeE είναι δεσμευμένο στο DNA ή στην κυτταρική μεμβράνη, το οποίο επίσης συμβαδίζει με πειραματικά ευρήματα για συγκριμένες κυτταρικές σειρές [39].

Από την άλλη μεριά, η τιμές του $\bar{Q}_{DNA}$ (μέσες τιμές ως προς τα μοντέλα LET) κυμαίνονται μεταξύ 3.3 και 4.2 (αναλόγως το AeE ραδιονουκλίδιο) οι οποίες είναι σχεδόν οι μισές από τα πειραματικά παρατηρούμενα RBE για AeE δεσμευμένα στο DNA και το κλάσμα επιβίωσης ως βιολογικό τελικό σημείο (biological endpoint). Δεν είναι ξεκάθαρο αν αυτή η απόκλιση μπορεί να αποδοθεί ολικώς ή μερικώς στα διαφορετικά βιολογικά τελικά σημεία (κυτταρικός θάνατος για το πειραματικό RBE έναντι καρκινογένεση για το Q της ICRP) ή σε περιορισμούς της συγκεκριμένης προσέγγισης όπως π.χ. η επιλογή στόχου στην εκάστοτε περίπτωση μιας και τα συμπλέγματα χρωμοσωμάτων ως στόχος μπορεί να παίζουν σημαντικό ρόλο στην εξήγηση γιατί οι τιμές του $\bar{Q}_{DNA}$ δεν είναι υψηλότερες, τα οποία είναι δύσκολο να ληφθούν υπόψη σε αυτή την απλή προσέγγιση. Όπως και να έχει, το προτεινόμενο μοντέλο ξεκάθαρα βελτιώνει την τωρινή πρακτική υπολογισμού της ισοδύναμης δόσης η οποία υπολογίζεται δίνοντας στο Q τιμή μονάδα (ή $W_R=1$) για τα όλα τα ηλεκτρόνια ανεξαρτήτως της ενέργειας τους ή/και της ενδοκυτταρικής τοποθεσίας αποδιέγερσης των AeE.

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα εργασία προτείνει μια απλή, φυσικά τεκμηριωμένη και αναλυτικά εφαρμόσιμη μέθοδο για τον υπολογισμό του σταθμισμένου ως προς την απορροφούμενη δόση μέσου παράγοντας ποιότητας $\bar{Q}$ για ραδιονουκλίδια που είναι εκπομποί ηλεκτρονίων Auger, εντός του πλαισίου της ICRP. Η μεθοδολογία λαμβάνει υπόψη την εξάρτηση του παράγοντα ποιότητας Q , μέσω του LET, από την ενέργεια των ηλεκτρονίων και αναδεικνύει τη σημασία της ενδοκυτταρικής τοποθεσίας αποδιέγερσης του ραδιονουκλιδίου AeE προτείνοντας μια πιο ρεαλιστική προσέγγιση για την εκτίμηση της ισοδύναμης δόσης. Τα αποτελέσματα συμβαδίζουν με την πειραματικώς παρατηρούμενη τάση, προβλέποντας σημαντικά αυξημένη βιολογική αποτελεσματικότητα για τα AeE που βρίσκονται στο DNA ή στην κυτταρική μεμβράνη, σε αντίθεση με αυτά που βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα. Η συγκεκριμένη προσέγγιση παρέχει μια σημαντική βελτίωση στην εκτίμηση του στοχαστικού ρίσκου (μέσω της ισοδύναμης δόσης) που απορρέει από την έκθεση σε χαμηλής ενέργειας ηλεκτρόνια Auger, καλύπτοντας ένα κενό της υφιστάμενης προσέγγισης που προτείνει η ICRP. Τέλος, δεν πρέπει να αγνοείται το γεγονός ότι τα βιολογικά αποτελέσματα που προκύπτουν από την έκθεση σε χαμηλής εμβέλειας ηλεκτρόνια Auger οφείλουν να αξιολογούνται στην βάση του μικροπεριβάλλοντος του κυττάρου, διότι οι αλληλεπιδράσεις με γειτονικά κύτταρα δύναται να μεταβάλουν ουσιωδώς την απόκριση στα αρχικά γεγονότα, συμπεριλαμβανομένων των bystander effects και της ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος, επηρεάζοντας ουσιωδώς τα τελικά βιολογικά αποτελέσματα, ειδικά στην περίπτωση των στοχαστικών αποτελεσμάτων [47], [70]. Η συνέχιση της έρευνας προς αυτή την κατεύθυνση σίγουρα θα ενισχύσει την ακρίβεια στην εκτίμηση της ραδιοτοξικότητας των AeE και θα υποστηρίξει την ασφαλέστερη και πιο στοχευμένη χρήση των ραδιονουκλιδίων στην πυρηνική ιατρική.

5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] S. M. Seltzer *et al.*, “Report 85,” *J. ICRU*, vol. 11, no. 1, p. NP.2-NP, Apr. 2011, doi: 10.1093/jicru/ndr012.
- [2] “ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37 (2-4).pdf.”
- [3] “Key Data for Ionizing-Radiation Dosimetry: Measurement Standards and Applications,” *J. ICRU*, vol. 14, no. 1, pp. 1–1, Apr. 2014, doi: 10.1093/jicru_ndw043.
- [4] “ICRP, 1991. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Ann. ICRP 21 (1-3).”
- [5] J. Valentin, “Relative biological effectiveness (RBE), quality factor (Q), and radiation weighting factor (w_R): ICRP Publication 92: Approved by the Commission in January 2003,” *Ann. ICRP*, vol. 33, no. 4, pp. 1–121, Oct. 2003, doi: 10.1016/S0146-6453(03)00024-1.
- [6] J. E. Turner, *Atoms, radiation, and radiation protection*, 3rd completely rev. and enl. Ed. in Physics textbook. Weinheim: Wiley-VCH, 2007.
- [7] E. B. Podgorsak, *Radiation Physics for Medical Physicists*, 3rd ed. 2016. in Graduate Texts in Physics. Cham: Springer, 2016. doi: 10.1007/978-3-319-25382-4.
- [8] R. W. Howell, “Radiation spectra for Auger-electron emitting radionuclides: Report No. 2 of AAPM Nuclear Medicine Task Group No. 6: Task Group Report No. 2: Radiation spectra of radionuclides,” *Med. Phys.*, vol. 19, no. 6, pp. 1371–1383, Nov. 1992, doi: 10.1118/1.596927.
- [9] J. L. Humm, R. W. Howell, and D. V. Rao, “Dosimetry of Auger-electron-emitting radionuclides: Report No. 3 of AAPM Nuclear Medicine Task Group No. 6,” *Med. Phys.*, vol. 21, no. 12, pp. 1901–1915, Dec. 1994, doi: 10.1118/1.597227.
- [10] J. Cadet, J.-L. Ravanat, M. TavernaPorro, H. Menoni, and D. Angelov, “Oxidatively generated complex DNA damage: Tandem and clustered lesions,” *Cancer Lett.*, vol. 327, no. 1–2, pp. 5–15, Dec. 2012, doi: 10.1016/j.canlet.2012.04.005.
- [11] S. Reuter, S. C. Gupta, M. M. Chaturvedi, and B. B. Aggarwal, “Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked?,” *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 49, no. 11, pp. 1603–1616, Dec. 2010, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006.
- [12] T. K. Hei, H. Zhou, Y. Chai, B. Ponnaiya, and V. N. Ivanov, “Radiation Induced Non-targeted Response: Mechanism and Potential Clinical Implications,” *Curr. Mol. Pharmacol.*, vol. 4, no. 2, pp. 96–105, Jun. 2011, doi: 10.2174/1874467211104020096.
- [13] D. T. Goodhead, “Initial Events in the Cellular Effects of Ionizing Radiations: Clustered Damage in DNA,” *Int. J. Radiat. Biol.*, vol. 65, no. 1, pp. 7–17, Jan. 1994, doi: 10.1080/09553009414550021.

- [14] A. G. Georgakilas, P. O'Neill, and R. D. Stewart, "Induction and Repair of Clustered DNA Lesions: What Do We Know So Far?," *Radiat. Res.*, vol. 180, no. 1, pp. 100–109, Jul. 2013, doi: 10.1667/rr3041.1.
- [15] T. T. Puck and P. I. Marcus, "ACTION OF X-RAYS ON MAMMALIAN CELLS," *J. Exp. Med.*, vol. 103, no. 5, pp. 653–666, May 1956, doi: 10.1084/jem.103.5.653.
- [16] D. J. Brenner, L. R. Hlatky, P. J. Hahnfeldt, Y. Huang, and R. K. Sachs, "The Linear-Quadratic Model and Most Other Common Radiobiological Models Result in Similar Predictions of Time-Dose Relationships," *Radiat. Res.*, vol. 150, no. 1, p. 83, Jul. 1998, doi: 10.2307/3579648.
- [17] J.-P. Pouget *et al.*, "From the target cell theory to a more integrated view of radiobiology in Targeted radionuclide therapy: The Montpellier group's experience," *Nucl. Med. Biol.*, vol. 104–105, pp. 53–64, Jan. 2022, doi: 10.1016/j.nucmedbio.2021.11.005.
- [18] J.-P. Pouget, C. Lozza, E. Deshayes, V. Boudousq, and I. Navarro-Teulon, "Introduction to Radiobiology of Targeted Radionuclide Therapy," *Front. Med.*, vol. 2, Mar. 2015, doi: 10.3389/fmed.2015.00012.
- [19] C. Shao, M. Folkard, B. D. Michael, and K. M. Prise, "Bystander signaling between glioma cells and fibroblasts targeted with counted particles," *Int. J. Cancer*, vol. 116, no. 1, pp. 45–51, Aug. 2005, doi: 10.1002/ijc.21003.
- [20] R. H. Mole, "Whole Body Irradiation—Radiobiology or Medicine?," *Br. J. Radiol.*, vol. 26, no. 305, pp. 234–241, May 1953, doi: 10.1259/0007-1285-26-305-234.
- [21] J. G. Hollowell and L. G. Littlefield, "Chromosome Damage Induced by Plasma of X-Rayed Patients: An Indirect Effect of X-Ray," *Exp. Biol. Med.*, vol. 129, no. 1, pp. 240–244, Oct. 1968, doi: 10.3181/00379727-129-33295.
- [22] I. Emerit *et al.*, "Transferable clastogenic activity in plasma from persons exposed as salvage personnel of the Chernobyl reactor," *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, vol. 120, no. 9, pp. 558–561, Sep. 1994, doi: 10.1007/bf01221035.
- [23] "Nagasawa H, Little JB. Induction of sister chromatid exchanges by extremely low doses of alpha-particles. *Cancer Res* (1992) 52(22):6394–6".
- [24] N. Hamada, M. Maeda, K. Otsuka, and M. Tomita, "Signaling Pathways Underpinning the Manifestations of Ionizing Radiation-Induced Bystander Effects," *Curr. Mol. Pharmacol.*, vol. 4, no. 2, pp. 79–95, Jun. 2011, doi: 10.2174/1874467211104020079.
- [25] S. Havaki, A. Kotsinas, E. Chronopoulos, D. Kletsas, A. Georgakilas, and V. G. Gorgoulis, "The role of oxidative DNA damage in radiation induced bystander effect," *Cancer Lett.*, vol. 356, no. 1, pp. 43–51, Jan. 2015, doi: 10.1016/j.canlet.2014.01.023.
- [26] S. Burdak-Rothkamm, K. Rothkamm, and K. M. Prise, "ATM Acts Downstream of ATR in the DNA Damage Response Signaling of Bystander Cells," *Cancer Res.*, vol. 68, no. 17, pp. 7059–7065, Sep. 2008, doi: 10.1158/0008-5472.can-08-0545.

- [27] T. Alper, "Effects on Irradiated Micro-Organisms of Growth in the Presence of Acriflavine," *Nature*, vol. 200, no. 4906, pp. 534–536, Nov. 1963, doi: 10.1038/200534a0.
- [28] I. Corre, C. Niaudet, and F. Paris, "Plasma membrane signaling induced by ionizing radiation," *Mutat. Res. Mutat. Res.*, vol. 704, no. 1–3, pp. 61–67, Apr. 2010, doi: 10.1016/j.mrrev.2010.01.014.
- [29] A. Haimovitz-Friedman *et al.*, "Ionizing radiation acts on cellular membranes to generate ceramide and initiate apoptosis," *J. Exp. Med.*, vol. 180, no. 2, pp. 525–535, Aug. 1994, doi: 10.1084/jem.180.2.525.
- [30] J. E. J. Murphy, S. Nugent, C. Seymour, and C. Mothersill, "Mitochondrial DNA point mutations and a novel deletion induced by direct low-LET radiation and by medium from irradiated cells," *Mutat. Res. Toxicol. Environ. Mutagen.*, vol. 585, no. 1–2, pp. 127–136, Aug. 2005, doi: 10.1016/j.mrgentox.2005.04.011.
- [31] H. Nikjoo, D. Emfietzoglou, and D. E. Charlton, "The Auger effect in physical and biological research," *Int. J. Radiat. Biol.*, vol. 84, no. 12, pp. 1011–1026, Jan. 2008, doi: 10.1080/09553000802460172.
- [32] L. Person, "THE AUGER ELECTRON EFFECT IN RADIATION DOSIMETRY," *Health Phys.*, vol. 67, no. 5, 1994.
- [33] F. Paquet *et al.*, "The assessment and management of risks associated with exposures to short-range Auger- and beta-emitting radionuclides. State of the art and proposals for lines of research," *J. Radiol. Prot.*, vol. 33, no. 1, pp. R1–R16, Mar. 2013, doi: 10.1088/0952-4746/33/1/R1.
- [34] R. W. Howell, D. V. Rao, D.-Y. Hou, V. R. Narra, and K. S. R. Sastry, "The Question of Relative Biological Effectiveness and Quality Factor for Auger Emitters Incorporated into Proliferating Mammalian Cells," *Radiat. Res.*, vol. 128, no. 3, p. 282, Dec. 1991, doi: 10.2307/3578051.
- [35] R. W. Howell, V. R. Narra, D. V. Rao, and K. S. R. Sastry, "Radiobiological Effects of Intracellular ²¹⁰Po Alpha Emissions: A Comparison with Auger Emitters," *Radiat. Prot. Dosimetry*, vol. 31, no. 1–4, pp. 325–328, Jun. 1990, doi: 10.1093/oxfordjournals.rpd.a080690.
- [36] Dandamudi V. Rao, Roger W. Howell, Venkateswara R. Narra, George F. Govelitz, and Kandula S. R. Sastry, "IN-VIVO RADIOTOXICITY OF DNA-INCORPORATED ¹²⁵I COMPARED WITH THAT OF DENSELY IONISING ALPHA-PARTICLES," *The Lancet*, vol. 334, no. 8664, pp. 650–653, Sep. 1989, doi: 10.1016/S0140-6736(89)90896-9.
- [37] D. V. Rao, V. R. Narra, R. W. Howell, V. K. Lanka, and K. S. R. Sastry, "Induction of Sperm Head Abnormalities by Incorporated Radionuclides: Dependence on Subcellular Distribution, Type of Radiation, Dose Rate, and Presence of Radioprotectors," *Radiat. Res.*, vol. 125, no. 1, p. 89, Jan. 1991, doi: 10.2307/3577986.
- [38] D. V. Rao, V. R. Narra, R. W. Howell, and K. S. R. Sastry, "Biological Consequence of Nuclear versus Cytoplasmic Decays of ¹²⁵I: Cysteamine as a Radioprotector against Auger Cascades in Vivo," *Radiat. Res.*, vol. 124, no. 2, p. 188, Nov. 1990, doi: 10.2307/3577865.

- [39] J.-P. Pouget *et al.*, “Cell Membrane is a More Sensitive Target than Cytoplasm to Dense Ionization Produced by Auger Electrons,” *Radiat. Res.*, vol. 170, no. 2, pp. 192–200, Aug. 2008, doi: 10.1667/RR1359.1.
- [40] L. Santoro *et al.*, “Noninternalizing Monoclonal Antibodies Are Suitable Candidates for ^{125}I Radioimmunotherapy of Small-Volume Peritoneal Carcinomatosis,” *J. Nucl. Med.*, vol. 50, no. 12, pp. 2033–2041, Dec. 2009, doi: 10.2967/jnumed.109.066993.
- [41] S. Paillas *et al.*, “Localized Irradiation of Cell Membrane by Auger Electrons Is Cytotoxic Through Oxidative Stress-Mediated Nontargeted Effects,” *Antioxid. Redox Signal.*, vol. 25, no. 8, pp. 467–484, Sep. 2016, doi: 10.1089/ars.2015.6309.
- [42] J. H. Seideman *et al.*, “Alpha Particles Induce Apoptosis through the Sphingomyelin Pathway,” *Radiat. Res.*, vol. 176, no. 4, pp. 434–446, Oct. 2011, doi: 10.1667/RR2472.1.
- [43] R. W. Howell and A. Bishayee, “Bystander effects caused by nonuniform distributions of DNA-incorporated ^{125}I ,” *Micron*, vol. 33, no. 2, pp. 127–132, Jan. 2002, doi: 10.1016/S0968-4328(01)00007-5.
- [44] L. Y. Xue, N. J. Butler, G. M. Makrigiorgos, S. J. Adelstein, and A. I. Kassis, “Bystander effect produced by radiolabeled tumor cells *in vivo*,” *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 99, no. 21, pp. 13765–13770, Oct. 2002, doi: 10.1073/pnas.182209699.
- [45] S. Paillas *et al.*, “Apoptosis and p53 are not involved in the anti-tumor efficacy of ^{125}I -labeled monoclonal antibodies targeting the cell membrane,” *Nucl. Med. Biol.*, vol. 40, no. 4, pp. 471–480, May 2013, doi: 10.1016/j.nucmedbio.2013.02.001.
- [46] R. Ladjohounlou *et al.*, “Drugs That Modify Cholesterol Metabolism Alter the p38/JNK-Mediated Targeted and Nontargeted Response to Alpha and Auger Radioimmunotherapy,” *Clin. Cancer Res.*, vol. 25, no. 15, pp. 4775–4790, Aug. 2019, doi: 10.1158/1078-0432.ccr-18-3295.
- [47] J. Karam *et al.*, “Rapid communication: insights into the role of extracellular vesicles during Auger radioimmunotherapy,” *Int. J. Radiat. Biol.*, vol. 99, no. 1, pp. 109–118, Jan. 2023, doi: 10.1080/09553002.2021.1955999.
- [48] R. W. Howell, V. R. Narra, K. S. R. Sastry, and D. V. Rao, “On the Equivalent Dose for Auger Electron Emitters,” *Radiat. Res.*, vol. 134, no. 1, p. 71, Apr. 1993, doi: 10.2307/3578503.
- [49] D. Emfietzoglou, I. Kyriakou, R. Garcia-Molina, I. Abril, and H. Nikjoo, “Inelastic Cross Sections for Low-Energy Electrons in Liquid Water: Exchange and Correlation Effects,” *Radiat. Res.*, vol. 180, no. 5, pp. 499–513, Nov. 2013, doi: 10.1667/RR13362.1.
- [50] D. Emfietzoglou, I. Kyriakou, R. Garcia-Molina, and I. Abril, “Inelastic mean free path of low-energy electrons in condensed media: beyond the standard models,” *Surf. Interface Anal.*, vol. 49, no. 1, pp. 4–10, Jan. 2017, doi: 10.1002/sia.5878.
- [51] A. Cole, “Absorption of 20-eV to 50,000-eV Electron Beams in Air and Plastic,” *Radiat. Res.*, vol. 38, no. 1, p. 7, Apr. 1969, doi: 10.2307/3572707.

- [52] R. W. Howell, D. V. Rao, and K. S. R. Sastry, “Macroscopic dosimetry for radioimmunotherapy: Nonuniform activity distributions in solid tumors: Macroscopic dosimetry for radioimmunotherapy,” *Med. Phys.*, vol. 16, no. 1, pp. 66–74, Jan. 1989, doi: 10.1118/1.596404.
- [53] S. M. Goddu and T. F. Budinger, Eds., *MIRD cellular S. values: self-absorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclides and monoenergetic electron and alpha particle emitters incorporated into different cell compartments*. Reston, Va: Society of Nuclear Medicine, 1997.
- [54] H. Sugiyama, “Stopping power formula for intermediate energy electrons,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 30, no. 4, pp. 331–335, Apr. 1985, doi: 10.1088/0031-9155/30/4/006.
- [55] L. R. Peterson and A. E. S. Green, “The relation between ionization yields, cross sections and loss functions,” *J. Phys. B At. Mol. Phys.*, vol. 1, no. 6, pp. 1131–1140, Nov. 1968, doi: 10.1088/0022-3700/1/6/317.
- [56] H. Gümüş, “New stopping power formula for intermediate energy electrons,” *Appl. Radiat. Isot.*, vol. 66, no. 12, pp. 1886–1890, Dec. 2008, doi: 10.1016/j.apradiso.2008.05.006.
- [57] R. Cabrera-Trujillo, S. A. Cruz, J. Oddershede, and J. R. Sabin, “Bethe theory of stopping incorporating electronic excitations of partially stripped projectiles,” *Phys. Rev. A*, vol. 55, no. 4, pp. 2864–2872, Apr. 1997, doi: 10.1103/physreva.55.2864.
- [58] M. Ç. Tufan, A. Köroğlu, and H. Gümüş, “Stopping Power Calculations for Partially Stripped Projectiles in High Energy Region,” *Acta Phys. Pol. A*, vol. 107, no. 3, pp. 459–472, Mar. 2005, doi: 10.12693/aphyspola.107.459.
- [59] D. C. Joy and S. Luo, “An empirical stopping power relationship for low-energy electrons: Electron stopping power,” *Scanning*, vol. 11, no. 4, pp. 176–180, 1989, doi: 10.1002/sca.4950110404.
- [60] D. Emfietzoglou, F. A. Cucinotta, and H. Nikjoo, “A Complete Dielectric Response Model for Liquid Water: A Solution of the Bethe Ridge Problem,” *Radiat. Res.*, vol. 164, no. 2, pp. 202–211, Aug. 2005, doi: 10.1667/RR3399.
- [61] D. Emfietzoglou and H. Nikjoo, “Accurate Electron Inelastic Cross Sections and Stopping Powers for Liquid Water over the 0.1-10 keV Range Based on an Improved Dielectric Description of the Bethe Surface,” *Radiat. Res.*, vol. 167, no. 1, pp. 110–120, Jan. 2007, doi: 10.1667/RR0551.1.
- [62] M. A. Bernal *et al.*, “Track structure modeling in liquid water: A review of the Geant4-DNA very low energy extension of the Geant4 Monte Carlo simulation toolkit,” *Phys. Med.*, vol. 31, no. 8, pp. 861–874, Dec. 2015, doi: 10.1016/j.ejmp.2015.10.087.
- [63] S. Incerti *et al.*, “Geant4-DNA example applications for track structure simulations in liquid water: A report from the Geant4-DNA Project,” *Med. Phys.*, vol. 45, no. 8, Aug. 2018, doi: 10.1002/mp.13048.

- [64] I. Kyriakou *et al.*, “Review of the Geant4-DNA Simulation Toolkit for Radiobiological Applications at the Cellular and DNA Level,” *Cancers*, vol. 14, no. 1, p. 35, Dec. 2021, doi: 10.3390/cancers14010035.
- [65] I. Kyriakou, S. Incerti, and Z. Francis, “Technical Note: Improvements in GEANT 4 energy-loss model and the effect on low-energy electron transport in liquid water,” *Med. Phys.*, vol. 42, no. 7, pp. 3870–3876, Jul. 2015, doi: 10.1118/1.4921613.
- [66] I. Kyriakou, M. Šefl, V. Nourry, and S. Incerti, “The impact of new Geant4-DNA cross section models on electron track structure simulations in liquid water,” *J. Appl. Phys.*, vol. 119, no. 19, p. 194902, May 2016, doi: 10.1063/1.4950808.
- [67] I. Kyriakou *et al.*, “Extension of the Discrete Electron Transport Capabilities of the Geant4-DNA Toolkit to MeV Energies,” *Appl. Sci.*, vol. 15, no. 3, p. 1183, Jan. 2025, doi: 10.3390/app15031183.
- [68] D. T. Goodhead, “Track Structure Considerations in Low Dose and Low Dose Rate Effects of Ionizing Radiation,” in *Advances in Radiation Biology*, vol. 16, Elsevier, 1992, pp. 7–44. doi: 10.1016/B978-0-12-035416-0.50006-9.
- [69] L. A. Braby *et al.*, “Report 86,” *J. ICRU*, vol. 11, no. 2, p. NP-NP, Dec. 2011, doi: 10.1093/jicru/ndr028.
- [70] R. W. Howell, “Physical Considerations for Understanding Responses of Biological Systems to Low Doses of Ionizing Radiation: Nucleosome Clutches Constitute a Heterogeneous Distribution of Target Volumes,” *Health Phys.*, vol. 110, no. 3, pp. 283–286, Mar. 2016, doi: 10.1097/hp.0000000000000467.
- [71] D. Emfietzoglou, R. Garcia-Molina, I. Kyriakou, I. Abril, and H. Nikjoo, “A dielectric response study of the electronic stopping power of liquid water for energetic protons and a new I -value for water,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 54, no. 11, pp. 3451–3472, Jun. 2009, doi: 10.1088/0031-9155/54/11/012.

ΕΙΚΟΝΕΣ:

Εικόνα 1.1: <https://radiologykey.com/radioactive-decay-2>

Εικόνα 1.2: <http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/Nuclear/radact2.html>

Εικόνα 1.5: https://www.researchgate.net/figure/Biophysical-properties-of-beta-alpha-and-Auger-electron-emitting-radionuclides-uper_fig1_334879307

6. ΠΙΝΑΚΕΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Γραφική 2.2

Geant4-DNA (Option 2 Default) Data				Geant4-DNA (Option 4 New) Data				ECN model (w/MottCo) Data			
Electron energy (keV)	Stopping power (keV/μm)	SP_fit Εξίσωση (2.43)	Difference %	Electron energy (keV)	Stopping power (keV/μm)	SP_fit Εξίσωση (2.43)	Difference %	Electron energy (keV)	Stopping power (keV/μm)	SP_fit Εξίσωση (2.43)	Difference %
0.010	0.055	0.055	0.00	0.010	0.000	0.000	0.00	0.010	1.135	1.135	0.00
0.012	0.298	0.298	0.00	0.012	0.962	0.933	-3.00	0.012	1.558	1.558	0.00
0.014	0.703	0.724	3.08	0.014	1.193	1.204	0.99	0.014	1.897	1.850	-2.47
0.015	0.965	0.965	0.00	0.015	1.244	1.287	3.48	0.015	2.089	2.069	-0.99
0.016	1.247	1.215	-2.53	0.016	1.396	1.364	-2.34	0.016	2.292	2.292	0.00
0.018	1.815	1.757	-3.20	0.018	1.626	1.558	-4.17	0.018	2.677	2.711	1.25
0.020	2.486	2.379	-4.31	0.020	1.928	1.870	-3.00	0.020	3.094	3.101	0.24
0.025	4.306	4.306	0.00	0.025	3.078	3.258	5.86	0.025	4.289	4.160	-3.00
0.030	6.382	6.539	2.46	0.030	4.790	5.243	9.47	0.030	5.579	5.467	-2.02
0.035	8.308	8.786	5.75	0.035	7.212	7.428	3.00	0.035	6.926	6.926	0.00
0.040	10.443	10.873	4.12	0.040	9.707	9.561	-1.51	0.040	8.287	8.399	1.35
0.045	12.459	12.731	2.18	0.045	12.233	11.520	-5.83	0.045	9.610	9.798	1.96
0.050	14.230	14.345	0.81	0.050	14.155	13.263	-6.30	0.050	10.855	11.077	2.05
0.060	16.717	16.902	1.10	0.060	16.930	16.098	-4.91	0.060	12.994	13.227	1.79
0.070	18.725	18.725	0.00	0.070	18.746	18.184	-3.00	0.070	14.619	14.865	1.69
0.080	20.145	20.002	-0.71	0.080	20.040	19.690	-1.75	0.080	15.831	16.084	1.60
0.090	21.133	20.879	-1.20	0.090	20.794	20.761	-0.16	0.090	16.728	16.976	1.48
0.100	21.930	21.465	-2.12	0.100	21.430	21.510	0.38	0.100	17.383	17.617	1.34
0.150	22.597	22.097	-2.21	0.150	21.980	22.639	3.00	0.120	18.180	18.372	1.06
0.200	21.680	21.279	-1.85	0.200	21.590	22.034	2.06	0.140	18.534	18.671	0.74
0.250	20.520	20.148	-1.82	0.250	20.860	20.997	0.65	0.160	18.618	18.700	0.44
0.300	19.260	19.008	-1.31	0.300	19.710	19.895	0.94	0.180	18.546	18.566	0.11
0.400	17.110	16.985	-0.73	0.400	17.800	17.877	0.43	0.200	18.368	18.335	-0.18
0.500	15.390	15.337	-0.34	0.500	16.170	16.200	0.18	0.300	16.918	16.695	-1.32
0.600	14.000	13.997	-0.02	0.600	14.860	14.821	-0.26	0.400	15.383	15.077	-1.99
0.800	11.940	11.964	0.20	0.800	12.840	12.710	-1.01	0.500	14.043	13.709	-2.37
1.000	10.496	10.496	0.00	1.000	11.311	11.174	-1.21	0.600	12.908	12.573	-2.60
a	b	c	d	a	b	c	d	0.800	11.137	10.820	-2.85
4378.47	0.0104747	48.73	-459.25	4778.16	0.0098549	51.16	-496.32	1.000	9.829	9.534	-3.00
e	f			e	f			2.000	6.381	6.164	-3.40
2596.44	-6200.97			2868.46	-7043.44			3.000	4.842	4.663	-3.69
								4.000	3.950	3.794	-3.94
								5.000	3.359	3.220	-4.13
								6.000	2.936	2.810	-4.30
								8.000	2.365	2.257	-4.57
								10.000	1.994	1.899	-4.77
								a	b	c	d
								4196.86	0.009171	56.42	-618.13
								e	f		
								4027.89	-	10971.07	

Γραφική 3.1

	Bethe	Joy-Luo	Cole- Howell	Sugiyama- Gumus	Geant4- DNA (Option 2 Default)	Geant4- DNA (Option 4 New)	ECN model (w/MottCo)	
Electron energy (keV)	LET (keV/μm)	LET (keV/μm)	LET (keV/μm)	LET (keV/μm)	LET (keV/μm)	LET (keV/μm)	Electron energy (keV)	LET (keV/μm)
0.01	-826.84	22.21	10.76	1.776	0.055	0.000	0.01	1.14
0.012	-622.94	25.92	10.81	2.803	0.298	0.962	0.012	1.56
0.014	-486.06	28.40	10.87	3.904	0.703	1.193	0.014	1.90
0.015	-433.65	29.33	10.89	4.473	0.965	1.244	0.015	2.09
0.016	-389.00	30.11	10.91	5.049	1.247	1.396	0.016	2.29
0.018	-317.31	31.33	10.94	6.217	1.815	1.626	0.018	2.68
0.02	-262.67	32.20	10.98	7.391	2.486	1.928	0.02	3.09
0.025	-171.31	33.44	11.11	10.280	4.306	3.078	0.025	4.29
0.03	-116.32	33.90	11.49	13.015	6.382	4.790	0.03	5.58
0.035	-80.54	33.96	12.36	15.539	8.308	7.212	0.035	6.93
0.04	-55.95	33.79	13.97	17.826	10.443	9.707	0.04	8.29
0.045	-38.35	33.48	16.41	19.874	12.459	12.233	0.045	9.61
0.05	-25.35	33.09	19.56	21.689	14.230	14.155	0.05	10.86
0.06	-7.91	32.19	25.93	24.678	16.717	16.930	0.06	12.99
0.07	2.80	31.24	26.64	26.922	18.725	18.746	0.07	14.62
0.08	9.72	30.29	26.39	28.556	20.145	20.040	0.08	15.83
0.09	14.33	29.37	26.13	29.700	21.133	20.794	0.09	16.73
0.1	17.48	28.50	25.87	30.457	21.930	21.430	0.1	17.38
0.15	23.42	24.80	24.55	30.847	22.597	21.980	0.12	18.18
0.2	23.82	22.02	23.18	28.978	21.680	21.590	0.14	18.53
0.25	22.95	19.88	21.73	26.744	20.520	20.860	0.16	18.62
0.3	21.77	18.17	20.20	24.667	19.260	19.710	0.18	18.55
0.4	19.46	15.60	16.80	21.300	17.110	17.800	0.2	18.37
0.5	17.52	13.74	14.51	18.799	15.390	16.170	0.3	16.92
0.6	15.93	12.33	13.34	16.889	14.000	14.860	0.4	15.38
0.8	13.52	10.32	11.54	14.151	11.940	12.840	0.5	14.04
1	11.79	8.93	10.22	12.264	10.496	11.311	0.6	12.91
1.5	9.05	6.78	8.04	9.345	8.082	8.860	0.8	11.14
2	7.43	5.54	6.70	7.643	6.856	7.334	1	9.83
3	5.56	4.12	5.11	5.701	5.236	5.549	2	6.38
4	4.49	3.32	4.18	4.605	4.291	4.507	3	4.84
5	3.80	2.79	3.57	3.891	3.659	3.829	4	3.95
6	3.31	2.43	3.13	3.387	3.205	3.343	5	3.36
8	2.66	1.93	2.54	2.715	2.597	2.693	6	2.94
10	2.24	1.62	2.15	2.284	2.200	2.270	8	2.37
15	1.63	1.17	1.59	1.667	1.613	1.655	10	1.99
20	1.31	0.92	1.29	1.334	1.306	1.336		
30	0.96	0.66	0.95	0.978	0.966	0.979		
40	0.77	0.52	0.77	0.788	0.782	0.788		
50	0.66	0.43	0.65	0.670	0.665	0.670		
60	0.58	0.37	0.57	0.588	0.585	0.587		
80	0.47	0.29	0.47	0.483	0.482	0.481		
100	0.41	0.24	0.40	0.418	0.418	0.416		
150	0.32	0.17	0.31	0.329	0.330	0.332		
200	0.28	0.13	0.26	0.284	0.286	0.285		
300	0.23	0.09	0.22	0.239	0.242	0.238		

Γραφική 3.2

Electron energy (keV)	QF_Bethe (>70eV)	QF_Bethe(>1keV) & JoyLuo (<1keV)	QF_Bethe(>1keV) & ColeHowell (<1keV)	QF_Bethe(>1keV) & Sugiyama-Gumus (<1keV)	QF_Bethe(>1keV) & G4DNAopt2 (<1keV)	QF_Bethe(>1keV) & G4DNAopt4 (<1keV)	QF_Bethe(>1keV) & ECN (<1keV)
0.01		4.91	1.24	1.00	1.00	1.00	1.00
0.015		7.19	1.28	1.00	1.00	1.00	1.00
0.02		8.10	1.31	1.00	1.00	1.00	1.00
0.03		8.65	1.48	1.96	1.00	1.00	1.00
0.04		8.61	2.27	3.50	1.28	1.00	1.00
0.05		8.39	4.06	4.74	2.39	2.04	1.34
0.06		8.10	6.10	5.70	3.21	2.95	2.03
0.07	1.00	7.80	6.33	6.42	3.79	3.62	2.56
0.08	1.00	7.49	6.24	6.94	4.20	4.10	2.95
0.09	2.39	7.20	6.16	7.30	4.48	4.44	3.23
0.1	3.39	6.92	6.08	7.55	4.67	4.68	3.44
0.15	5.29	5.74	5.66	7.67	4.87	5.04	3.79
0.2	5.42	4.85	5.22	7.07	4.61	4.85	3.67
0.3	4.77	3.61	4.26	5.69	3.88	4.17	3.14
0.4	4.03	2.79	3.18	4.62	3.24	3.52	2.62
0.5	3.41	2.20	2.44	3.82	2.71	2.98	2.19
0.6	2.90	1.75	2.07	3.20	2.28	2.54	1.82
0.7	2.48	1.39	1.76	2.72	1.93	2.18	1.52
0.8	2.13	1.10	1.49	2.33	1.63	1.87	1.26
0.9	1.83	1.00	1.27	2.00	1.38	1.60	1.04
1	1.57	1.00	1.07	1.72	1.16	1.38	1.00
1.5	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1	1	1
4	1	1	1	1	1	1	1
5	1	1	1	1	1	1	1
6	1	1	1	1	1	1	1
7	1	1	1	1	1	1	1
8	1	1	1	1	1	1	1
9	1	1	1	1	1	1	1
10	1	1	1	1	1	1	1
15	1	1	1	1	1	1	1
20	1	1	1	1	1	1	1
30	1	1	1	1	1	1	1
40	1	1	1	1	1	1	1
50	1	1	1	1	1	1	1
60	1	1	1	1	1	1	1
70	1	1	1	1	1	1	1
80	1	1	1	1	1	1	1
90	1	1	1	1	1	1	1
100	1	1	1	1	1	1	1
150	1	1	1	1	1	1	1
200	1	1	1	1	1	1	1
300	1	1	1	1	1	1	1

Γραφική 3.3 Tc-99m

Transition	T (keV)	Yield/ decay	LET (keV /μm) Cole- Howell & Bethe	Q Cole- Howell & Bethe	LET (keV /μm) Joy- Luo & Bethe	Q Joy- Luo & Bethe	LET (keV /μm) Sugiyama- Gumus & Bethe	Q Sugiyama- Gumus & Bethe	LET (keV /μm) ECN & Bethe	Q ECN & Bethe	LET (keV /μm) G4- DNA- opt4 & Bethe	Q G4- DNA- opt-4 & Bethe	LET (keV /μm) G4- DNA- opt2 & Bethe	QG4- DNA- opt-2 & Bethe
CK NNX	0.0334	1.98E+00	12.01	1.64	33.97	8.67	14.76	2.52	6.45	1	6.73	1	8.08	1
CK LLX	0.0429	1.93E-02	15.29	2.69	33.62	8.56	19.04	3.89	9.22	1	10.72	1.23	11.98	1.63
CK MMX	0.116	7.47E-01	25.45	5.94	27.19	6.50	31.06	7.74	18.26	3.64	22.23	4.91	21.98	4.83
Auger MXY	0.226	1.10E+00	22.44	4.98	20.84	4.47	27.81	6.70	17.95	3.54	21.52	4.69	20.70	4.42
IC 1 M,N...	1.82	9.91E-01	7.93	1	7.93	1	7.93	1	7.93	1	7.93	1	7.93	1
Auger LMM	2.05	8.68E-02	7.30	1	7.30	1	7.30	1	7.30	1	7.30	1	7.30	1
Auger LMX	2.32	1.37E-02	6.69	1	6.69	1	6.69	1	6.69	1	6.69	1	6.69	1
Auger LXY	2.66	1.20E-03	6.06	1	6.06	1	6.06	1	6.06	1	6.06	1	6.06	1
Auger KLL	15.3	1.26E-02	1.61	1	1.61	1	1.61	1	1.61	1	1.61	1	1.61	1
Auger KLX	17.8	4.70E-03	1.43	1	1.43	1	1.43	1	1.43	1	1.43	1	1.43	1
IC 2 K	119	8.43E-02	0.367	1	0.367	1	0.37	1	0.367	1	0.367	1	0.367	1
IC 3 K	122	5.90E-03	0.362	1	0.362	1	0.36	1	0.362	1	0.362	1	0.362	1
IC 2 L	137	1.36E-02	0.338	1	0.338	1	0.34	1	0.338	1	0.338	1	0.338	1
IC 2 M,N...	140	3.70E-03	0.334	1	0.334	1	0.33	1	0.334	1	0.334	1	0.334	1
IC 3 L	140	2.50E-03	0.334	1	0.334	1	0.33	1	0.334	1	0.334	1	0.334	1

Γραφική 3.3 Ga-67

Transition	T (keV)	Yield/ decay	LET (keV /μm) Cole- Howell & Bethe	Q Cole- Howell & Bethe	LET (keV /μm) Joy-Luo & Bethe	Q Joy- Luo & Bethe	LET (keV /μm) Sugiyama- Gumus & Bethe	Q Sugiyama- Gumus & Bethe	LET (keV /μm) ECN & Bethe	Q ECN & Bethe	LET (keV /μm) G4- DNA- opt4 & Bethe	Q G4- DNA- opt-4 & Bethe	LET (keV /μm) G4- DNA- opt2 & Bethe	QG4- DNA- opt-2 & Bethe
CK MMX	0.062	2.07E+00	26.84	6.39	31.96	8.03	25.28	5.89	13.66	2.17	16.66	3.13	17.40	3.37
CK LLX	0.073	3.46E-01	26.57	6.30	30.96	7.71	27.45	6.58	15.26	2.68	18.67	3.78	19.14	3.93
Auger LMM	0.921	1.68E+00	10.72	1.23	9.42	1	12.94	1.94	9.999	1	11.73	1.55	11.02	1.33
Auger LMX	0.953	1.16E-02	10.51	1.16	9.21	1	12.65	1.85	9.80	1	11.50	1.48	10.80	1.26
Auger KLL	7.43	4.70E-01	2.81	1	2.81	1	2.81	1	2.81	1	2.81	1	2.81	1
Auger KLX	8.44	1.16E-01	2.55	1	2.55	1	2.55	1	2.55	1	2.55	1	2.55	1
Auger KXY	9.46	8.20E-03	2.33	1	2.33	1	2.33	1	2.33	1	2.33	1	2.33	1
IC 2 K	81.6	2.70E-03	0.466	1	0.466	1	0.466	1	0.466	1	0.466	1	0.466	1
IC 1 K	83.7	2.70E-01	0.459	1	0.459	1	0.459	1	0.459	1	0.459	1	0.459	1
IC 1 L	92.2	3.76E-02	0.431	1	0.431	1	0.431	1	0.431	1	0.431	1	0.431	1
IC 1 M,N...	93.2	6.60E-03	0.428	1	0.428	1	0.428	1	0.428	1	0.428	1	0.428	1
IC 3 K	175	3.40E-03	0.297	1	0.297	1	0.297	1	0.297	1	0.297	1	0.297	1
IC 5 K	291	1.00E-03	0.237	1	0.237	1	0.237	1	0.237	1	0.237	1	0.237	1

Γραφική 3.3 In-111

Transition	T (keV)	Yield/decay	LET (keV / μ m) Cole-Howell & Bethe	Q Cole-Howell & Bethe	LET (keV / μ m) Joy-Luo & Bethe	Q Joy-Luo & Bethe	LET (keV / μ m) Sugiyama-Gumus & Bethe	Q Sugiyama-Gumus & Bethe	LET (keV / μ m) ECN & Bethe	Q ECN & Bethe	LET (keV / μ m) G4-DNA-opt4 & Bethe	Q G4-DNA-opt-4 & Bethe	LET (keV / μ m) G4-DNA-opt2 & Bethe	QG4-DNA-opt-2 & Bethe
Auger NXY	0.008	7.82E+00												
CK NNX	0.039	2.54E+00	13.50	2.12	33.84	8.63	17.30	3.34	8.05	1	9.06	1	10.39	1.13
CK MMX	0.125	9.15E-01	25.21	5.87	26.51	6.28	31.16	7.77	18.48	3.71	22.46	4.99	22.11	4.88
CK LLX	0.183	1.51E-01	23.65	5.37	22.88	5.12	29.71	7.31	18.54	3.73	22.32	4.94	21.62	4.72
Auger MXY	0.35	2.09E+00	18.56	3.74	16.77	3.17	22.86	5.11	15.86	2.87	18.84	3.83	17.95	3.54
Auger LMM	2.59	8.35E-01	6.18	1	6.18	1	6.18	1	6.18	1	6.18	1	6.18	1
Auger LMX	3.06	1.90E-01	5.48	1	5.48	1	5.48	1	5.48	1	5.48	1	5.48	1
Auger LXY	3.53	1.09E-02	4.93	1	4.93	1	4.93	1	4.93	1	4.93	1	4.93	1
Auger KLL	19.1	1.03E-01	1.35	1	1.35	1	1.35	1	1.35	1	1.35	1	1.35	1
Auger KLX	22.3	3.94E-02	1.20	1	1.20	1	1.20	1	1.20	1	1.20	1	1.20	1
Auger KXY	25.5	3.60E-03	1.08	1	1.08	1	1.08	1	1.08	1	1.08	1	1.08	1
IC 1 K	145	8.24E-02	0.328	1	0.328	1	0.328	1	0.328	1	0.328	1	0.328	1
IC 1 L	167	1.00E-02	0.304	1	0.304	1	0.304	1	0.304	1	0.304	1	0.304	1
IC 1 M,N...	171	1.40E-03	0.300	1	0.300	1	0.300	1	0.300	1	0.300	1	0.300	1
IC 2 K	219	5.21E-02	0.266	1	0.266	1	0.266	1	0.266	1	0.266	1	0.266	1
IC 2 L	241	9.10E-03	0.255	1	0.255	1	0.255	1	0.255	1	0.255	1	0.255	1
IC 2 M,N...	245	1.90E-03	0.253	1	0.253	1	0.253	1	0.253	1	0.253	1	0.253	1

Γραφική 3.3 I-123

Transition	T (keV)	Yield/decay	LET (keV / μ m) Cole-Howell & Bethe	Q Cole-Howell & Bethe	LET (keV / μ m) Joy-Luo & Bethe	Q Joy-Luo & Bethe	LET (keV / μ m) Sugiyama-Gumus & Bethe	Q Sugiyama-Gumus & Bethe	LET (keV / μ m) ECN & Bethe	Q ECN & Bethe	LET (keV / μ m) G4-DNA-opt4 & Bethe	Q G4-DNA-opt-4 & Bethe	LET (keV / μ m) G4-DNA-opt2 & Bethe	QG4-DNA-opt-2 & Bethe
CK OOX	0.006	2.18E+00												
CK NNX	0.03	2.10E+00	11.47	1.47	33.89	8.65	12.91	1.93	5.41	1	5.16	1	6.45	1
Auger NXY	0.033	6.54E+00	11.85	1.59	33.97	8.67	14.31	2.38	6.19	1	6.33	1	7.67	1
CK MMX	0.127	8.69E-01	25.16	5.85	26.36	6.24	31.17	7.77	18.52	3.73	22.49	5.00	22.13	4.88
CK LLX	0.213	1.56E-01	22.81	5.10	21.41	4.65	28.40	6.89	18.15	3.61	21.78	4.77	21.00	4.52
Auger MXY	0.461	1.97E+00	15.06	2.62	14.40	2.41	19.69	4.10	14.21	2.35	16.81	3.18	15.94	2.90
Auger LMM	3.04	7.51E-01	5.50	1	5.50	1	5.50	1	5.50	1	5.50	1	5.50	1
Auger LMX	3.66	2.02E-01	4.80	1	4.80	1	4.80	1	4.80	1	4.80	1	4.80	1
Auger LXY	4.28	1.30E-02	4.27	1	4.27	1	4.27	1	4.27	1	4.27	1	4.27	1
Auger KLL	22.4	8.38E-02	1.20	1	1.20	1	1.20	1	1.20	1	1.20	1	1.20	1
Auger KLX	26.3	3.84E-02	1.06	1	1.06	1	1.06	1	1.06	1	1.06	1	1.06	1
Auger KXY	30.2	3.50E-03	0.953	1	0.953	1	0.953	1	0.953	1	0.953	1	0.953	1
IC 1 K	127	1.30E-01	0.354	1	0.354	1	0.354	1	0.354	1	0.354	1	0.354	1
IC 1 L	154	1.79E-02	0.317	1	0.317	1	0.317	1	0.317	1	0.317	1	0.317	1
IC M,N...	158	5.30E-03	0.313	1	0.313	1	0.313	1	0.313	1	0.313	1	0.313	1

Γραφική 3.3 I-125

Transition	T (keV)	Yield/decay	LET (keV /μm) Cole-Howell & Bethe	Q Cole-Howell & Bethe	LET (keV /μm) Joy-Luo & Bethe	Q Joy-Luo & Bethe	LET (keV /μm) Sugiyama-Gumus & Bethe	Q Sugiyama-Gumus & Bethe	LET (keV /μm) ECN & Bethe	Q ECN & Bethe	LET (keV /μm) G4-DNA-opt4 & Bethe	Q G4-DNA-opt-4 & Bethe	LET (keV /μm) G4-DNA-opt2 & Bethe	QG4-DNA-opt-2 & Bethe
CK OOX	0.006	3.66E+00												
CK NNX	0.03	3.51E+00	11.48	1.47	33.90	8.65	12.96	1.95	5.44	1	5.20	1	6.49	1
Auger NXY	0.032	1.09E+01	11.83	1.59	33.97	8.67	14.26	2.36	6.16	1	6.29	1	7.63	1
CK MMX	0.127	1.44E+00	25.16	5.85	26.36	6.24	31.17	7.77	18.52	3.73	22.494	5.00	22.128	4.88
CK LLX	0.219	2.64E-01	22.64	5.04	21.15	4.57	28.13	6.80	18.06	3.58	21.662	4.73	20.861	4.48
Auger MXY	0.461	3.28E+00	15.06	2.62	14.40	2.41	19.69	4.10	14.21	2.35	16.815	3.18	15.939	2.90
Auger LMM	3.05	1.25E+00	5.49	1	5.49	1	5.49	1	5.49	1	5.49	1	5.49	1
IC 1 K	3.65	7.97E-01	4.81	1	4.81	1	4.81	1	4.81	1	4.81	1	4.81	1
Auger LMX	3.67	3.40E-01	4.79	1	4.79	1	4.79	1	4.79	1	4.79	1	4.79	1
Auger LXY	4.34	2.11E-02	4.23	1	4.23	1	4.23	1	4.23	1	4.23	1	4.23	1
Auger KLL	22.4	1.38E-01	1.20	1	1.20	1	1.20	1	1.20	1	1.20	1	1.20	1
Auger KLX	26.4	5.90E-02	1.06	1	1.06	1	1.06	1	1.06	1	1.06	1	1.06	1
Auger KXY	30.2	6.50E-03	0.953	1	0.953	1	0.953	1	0.953	1	0.953	1	0.953	1
IC 1 L	30.6	1.10E-01	0.944	1	0.944	1	0.944	1	0.944	1	0.944	1	0.944	1
IC 1 M,N...	34.7	2.84E-02	0.858	1	0.858	1	0.858	1	0.858	1	0.858	1	0.858	1

Γραφική 3.3 TI-201

Transition	T (keV)	Yield/decay	LET (keV /μm) Cole-Howell & Bethe	Q Cole-Howell & Bethe	LET (keV /μm) Joy-Luo & Bethe	Q Joy-Luo & Bethe	LET (keV /μm) Sugiyama-Gumus & Bethe	Q Sugiyama-Gumus & Bethe	LET (keV /μm) ECN & Bethe	Q ECN & Bethe	LET (keV /μm) G4-DNA-opt4 & Bethe	Q G4-DNA-opt-4 & Bethe	LET (keV /μm) G4-DNA-opt2 & Bethe	QG4-DNA-opt-2 & Bethe
Auger OXY	0.016	1.76E+01	10.91	1.29	30.185	7.46	5.11	1	2.31	1	1.37	1	1.24	1
CK OOX	0.045	2.84E+00	16.59	3.11	33.458	8.51	19.99	4.20	9.88	1	11.63	1.52	12.83	1.91
Auger NXY	0.064	7.93E+00	26.79	6.37	31.774	7.97	25.75	6.04	14.01	2.28	17.10	3.27	17.78	3.49
CK NNX	0.172	4.41E+00	23.95	5.46	23.484	5.31	30.14	7.44	18.63	3.76	22.47	4.99	21.82	4.78
CK MMX	0.406	9.23E-01	15.88	2.88	15.468	2.75	21.13	4.56	14.99	2.60	17.77	3.49	16.88	3.20
CK LLX	0.773	3.22E-01	11.77	1.57	10.544	1.17	14.46	2.43	11.02	1.33	12.96	1.95	12.20	1.70
IC 1 M,N...	0.895	6.08E-01	10.88	1.28	9.60	1	13.18	2.02	10.16	1.05	11.92	1.62	11.21	1.39
Auger MXY	1.83	2.03E+00	7.90	1	7.90	1	7.90	1	7.90	1	7.90	1	7.90	1
Auger LMM	7.58	5.41E-01	2.77	1	2.77	1	2.77	1	2.77	1	2.77	1	2.77	1
Auger LMX	9.85	2.35E-01	2.26	1	2.26	1	2.26	1	2.26	1	2.26	1	2.26	1
Auger LXY	12	1.91E-02	1.94	1	1.94	1	1.94	1	1.94	1	1.94	1	1.94	1
IC 2 L	12.2	2.20E-03	1.92	1	1.92	1	1.92	1	1.92	1	1.92	1	1.92	1
IC 3 L	15.9	8.61E-02	1.56	1	1.56	1	1.56	1	1.56	1	1.56	1	1.56	1
IC 4 L	17.4	7.24E-02	1.46	1	1.46	1	1.46	1	1.46	1	1.46	1	1.46	1
IC 3 M,N...	27.7	2.36E-02	1.02	1	1.02	1	1.02	1	1.02	1	1.02	1	1.02	1
IC 4 M,N...	29.4	2.37E-02	0.973	1	0.973	1	0.973	1	0.973	1	0.973	1	0.97	1
IC 5 K	52.2	7.97E-02	0.636	1	0.636	1	0.636	1	0.636	1	0.636	1	0.64	1
Auger KLL	55	2.68E-02	0.612	1	0.612	1	0.612	1	0.612	1	0.612	1	0.61	1
Auger KLX	66.3	1.53E-02	0.537	1	0.537	1	0.537	1	0.537	1	0.537	1	0.54	1
Auger KXY	77.5	1.50E-03	0.483	1	0.483	1	0.483	1	0.483	1	0.483	1	0.48	1
IC 6 K	82.8	2.50E-03	0.462	1	0.462	1	0.462	1	0.462	1	0.462	1	0.46	1
IC 7 K	84.3	1.59E-01	0.456	1	0.456	1	0.456	1	0.456	1	0.456	1	0.46	1
IC 5 L	121	1.52E-02	0.364	1	0.364	1	0.364	1	0.364	1	0.364	1	0.36	1
IC 5 M,N...	133	2.70E-03	0.344	1	0.344	1	0.344	1	0.344	1	0.344	1	0.34	1
IC 7 L	153	2.69E-02	0.318	1	0.318	1	0.318	1	0.318	1	0.318	1	0.32	1
IC 7 M,N...	165	9.40E-03	0.306	1	0.306	1	0.306	1	0.306	1	0.306	1	0.31	1

