

BIOFIZYKA RADIACYJNA

wykład #7

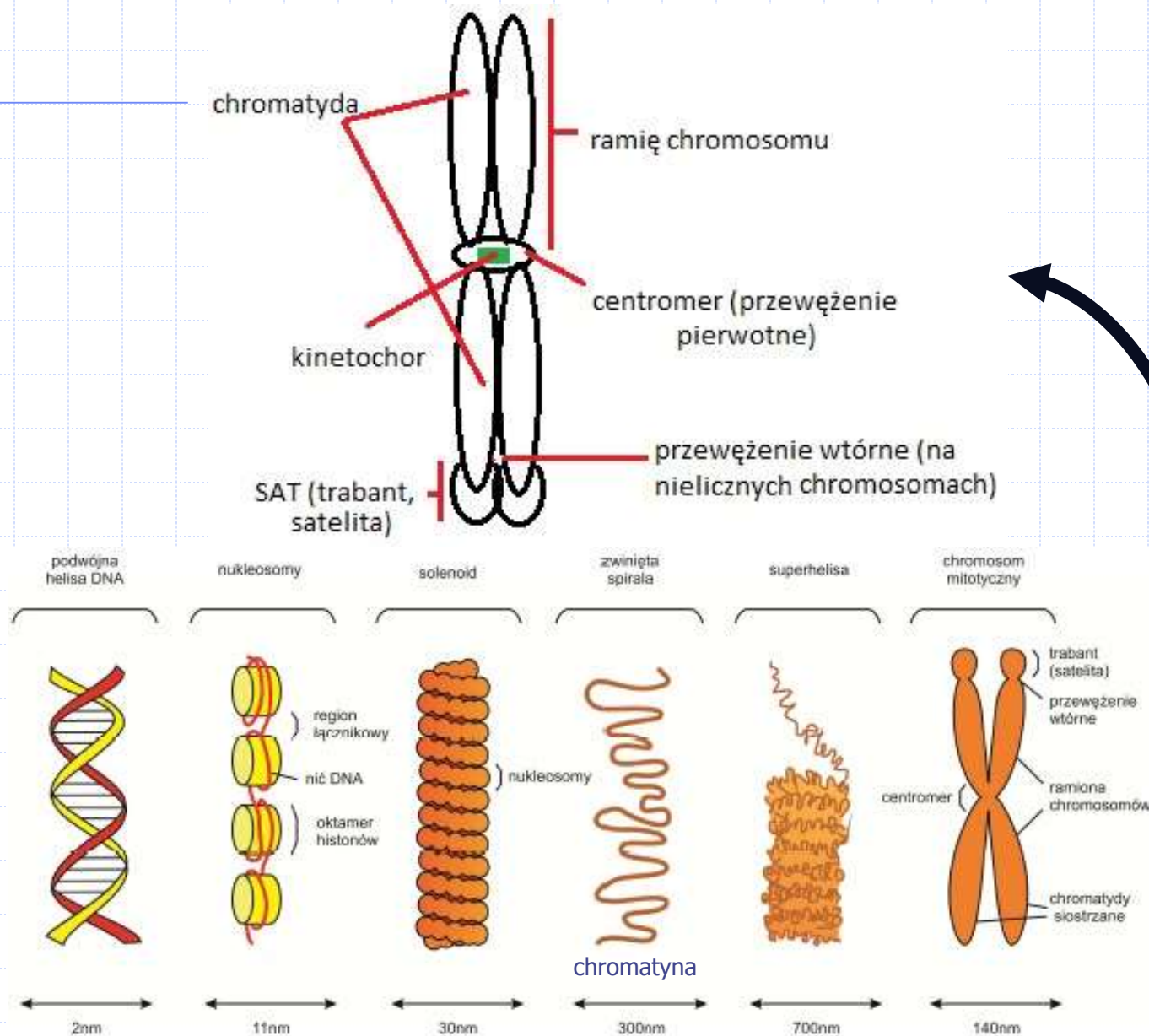
Krzysztof Wojciech Fornalski

Narodowe Centrum Badań Jądrowych
Wydział Fizyki, Politechnika Warszawska

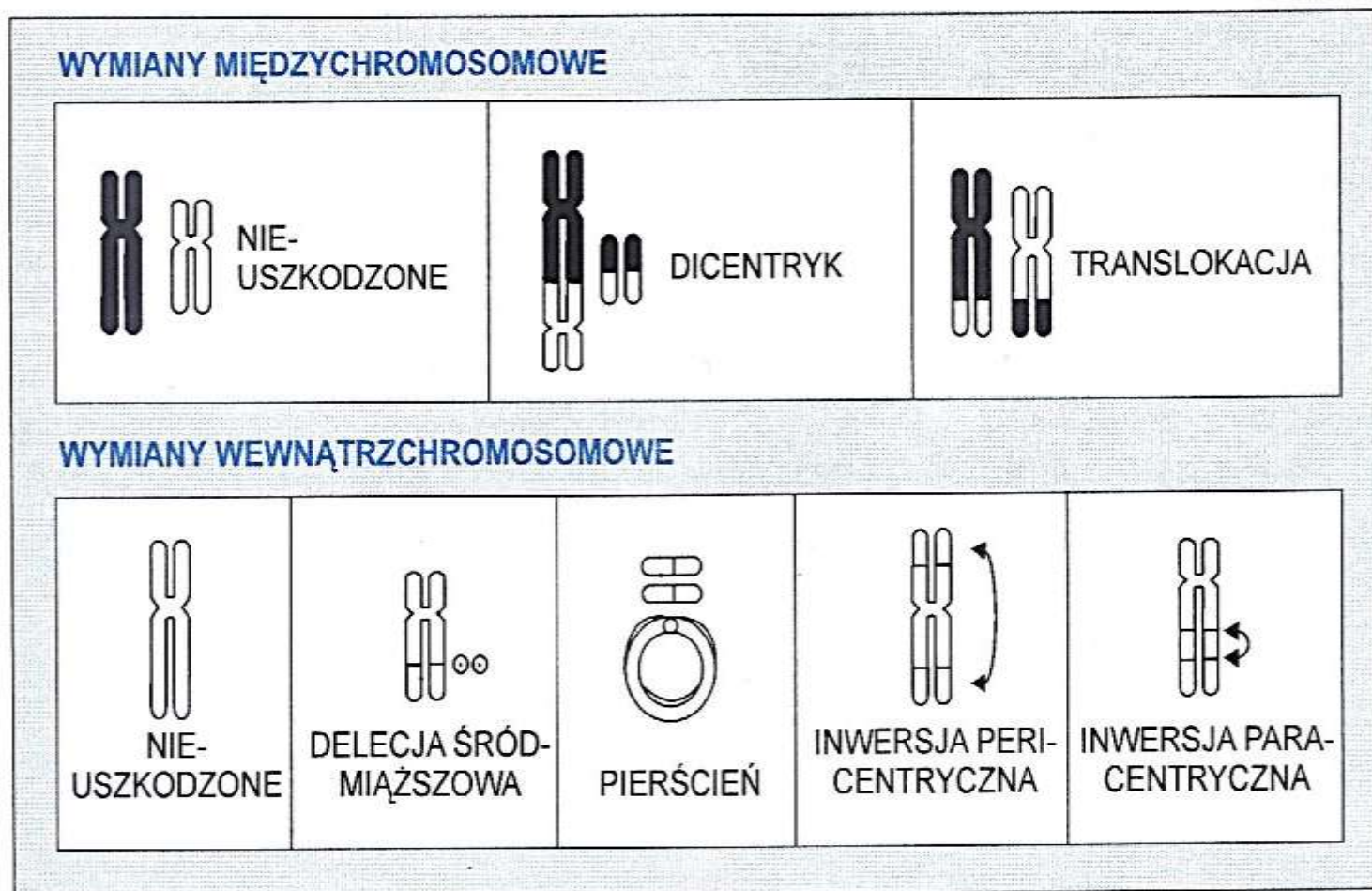


PRZYPOMNIENIE Z POPZEDNIEGO WYKŁADU

Budowa chromosomu

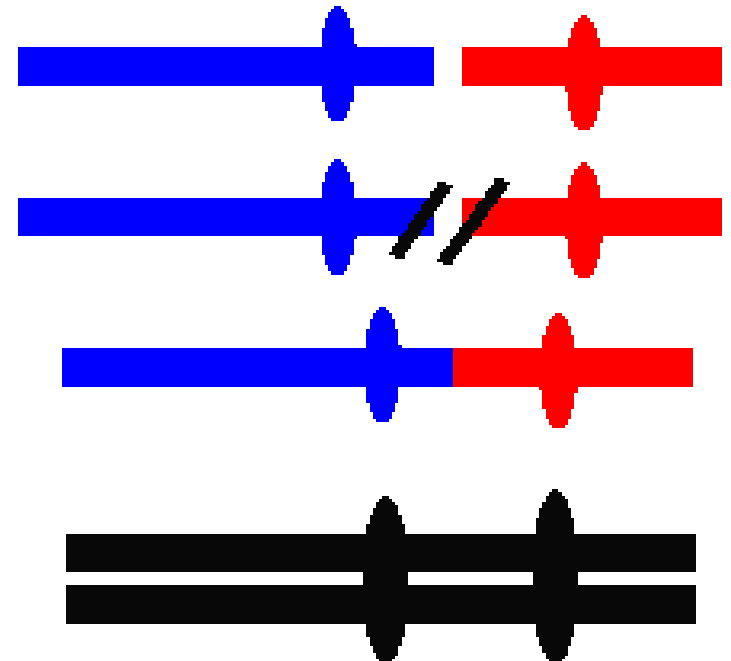
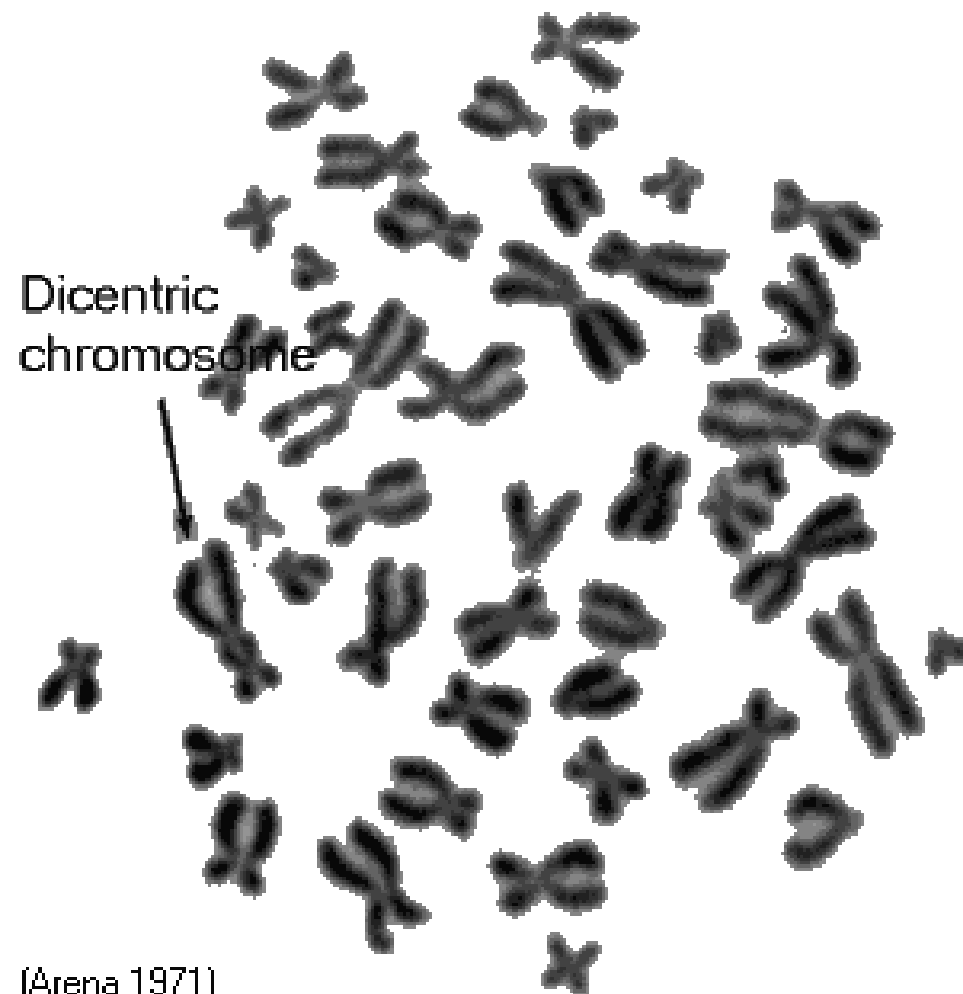


Aberracje chromosomowe



Rys. 2. Schemat wymian wewnątrz- i międzychromosomowych obserwowanych w komórkach narażonych na działanie promieniowania jonizującego

Chromosomy dicentryczne



Biodozymetria

◆ Metody natychmiastowe

- Test kometowy
- Test ognisk histonu γ H2AX

◆ Metody retrospektywne

- EPR - Elektronowy Rezonans Paramagnetyczny
- Test mikrojądrowy
- SCE - Metoda wymian odcinków chromatyd siostrzanych
- FISH (Fluorescence In Situ Hybridization)
- Metoda zliczeń aberracji chromosomowych

BIODOZYMETRIA (DOZYMETRIA BIOLOGICZNA)

- BIODOZYMETRIA
CYTOGENETYCZNA
DICENTRYKÓW**
- ANALIZA BAYESOWSKA**

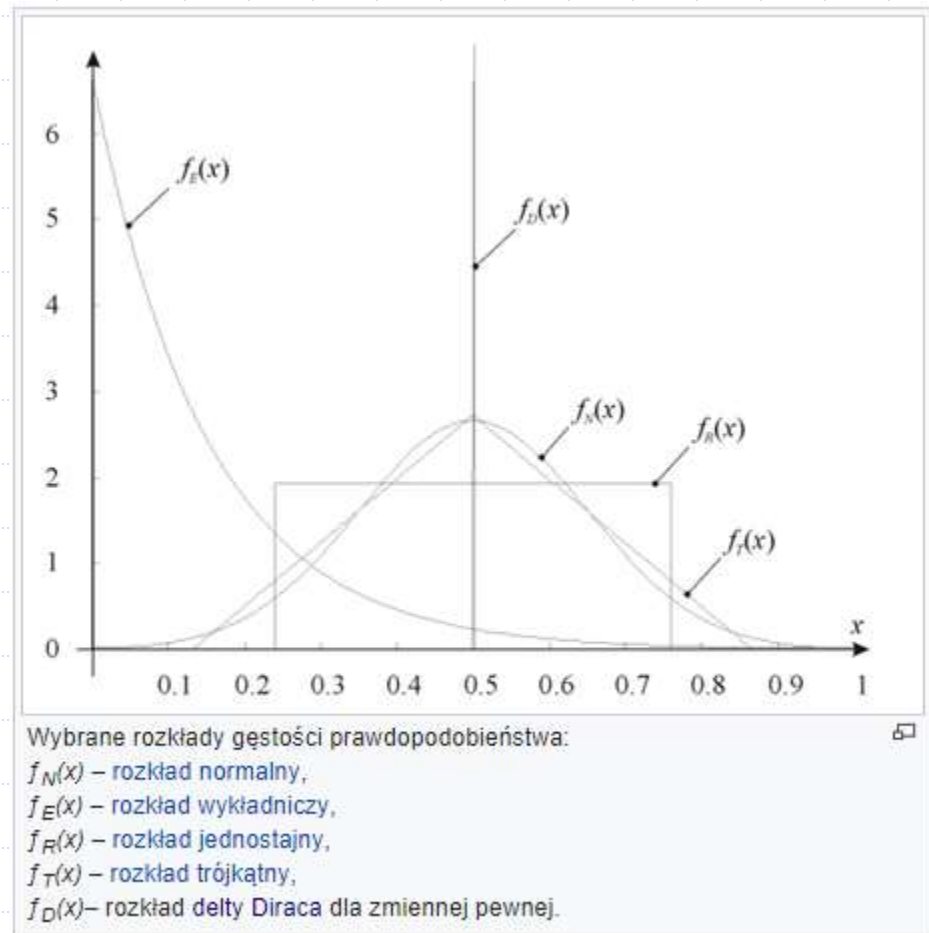
Aby jednak móc omówić ten temat potrzebujemy przypomnieć sobie podstawowy aparat matematyczny:

ZAAWANSOWANE METODY STATYSTYCZNE

- ROZKŁAD
PRAWDOPODOBIENSTWA**
- FUNKCJA WIARYGODNOŚCI**
- BAYESOWSKA ANALIZA
DANYCH**

Rozkład (funkcja) prawdopodobieństwa, PDF

- ◆ Nie definiujemy prawdopodobieństwa klasycznie (częstościowo), lecz poprzez funkcję prawdopodobieństwa
- ◆ Termin „funkcja prawdopodobieństwa” jest formalnie zarezerwowany do rozkładów dyskretnych
- ◆ Dla rozkładów ciągłych – formalnie „funkcja gęstości rozkładu prawdopodobieństwa” (tzw. PDF – probability density function)



Funkcja wiarygodności (likelihood, L)

wprowadzimy najpierw tzw. **funkcję wiarygodności**. Niech będzie dana próbka losowa x_i o liczebności n z rozkładu $f(x; \theta)$, gdzie x jest zmienną losową określoną, dla ustalenia uwagi, na całej osi rzeczywiste, a θ parametrem określającym rozkład. Funkcją $\mathcal{L}$ wiarygodności dla próbki x_i nazywamy wielkość:

$$\mathcal{L}(\vec{x}; \theta) = \prod_{i=1}^n f(x_i; \theta)$$

Podobnie, dla losowej próbki k_i ($i = 1, 2, \dots, n$) zmiennych dyskretnych z rozkładu $P_k(\theta)$, zakładając dla ustalenia uwagi, że $k = 0, 1, 2, \dots$, funkcję wiarygodności definiujemy jako:

$$\mathcal{L}(\vec{k}; \theta) = \prod_{i=1}^n P_{k_i}(\theta).$$

Należy zwrócić uwagę na to, że formalnie funkcja wiarygodności wygląda jak łączna funkcja gęstości rozkładu. I taką łączną funkcją gęstości jest ona tak długo, jak długo wielkości x_i oraz k_i w obu wyrażeniach są *zmiennymi* losowymi. Wielokrotnie, w dalszej części wykładu, spotkamy się z sytuacjami, gdy wielkości x_i oraz k_i to faktycznie wyniki pomiaru, a więc ściśle określone liczby, a nie zmienne. Wtedy wielkość $\mathcal{L}$ nie jest funkcją gęstości zmiennych losowych – jest to zwykła, matematyczna funkcja, zależna tylko i wyłącznie od parametru θ (jednego lub wielu). W literaturze statystycznej utarła się i bardzo głęboko zakorzeniła się tradycja wymiennego stosowania terminu *funkcja wiarygodności* dla obu tych sytuacji.

W praktyce częściej korzystamy z logarytmu z L, bo zarówno L jak i $\ln L$ osiągają ekstremum dla tych samych wartości, a obliczenia są prostsze (logarytm z iloczynu to suma logarytmów)

Funkcja wiarygodności (likelihood, L)

wprowadziliśmy funkcję wiarygodności:

$$\mathcal{L}(\bar{\mathbf{x}}; \theta) = \prod_{i=1}^n f(x_i; \theta)$$

jako łączną funkcję gęstości, w której w miejsce zmiennych losowych x_i podstawiamy wartości uzyskane w wyniku pomiaru, a więc w wyniku pobierania próbki prostej z rozkładu $f(x; \theta)$. Zakładamy, że postać funkcji gęstości $f(x; \theta)$ jest znana, nie znamy jednak wartości parametru θ . W takiej sytuacji, funkcja wiarygodności staje się funkcją tego i tylko tego parametru. Zgodnie z **zasadą (metodą) największej wiarygodności**, za wartość nieznanego parametru θ winniśmy wybrać taką liczbę $\hat{\theta}$, dla której funkcja wiarygodności osiąga maksimum:

$$\boxed{\mathcal{L}(\bar{\mathbf{x}}; \hat{\theta}) = \max.}$$

Żądanie maksymalnej wartości funkcji wiarygodności sprowadza się do znalezienia pierwiastka $\hat{\theta}$ równania:

$$\frac{\partial}{\partial \theta} \mathcal{L}(\bar{\mathbf{x}}; \theta) = 0 \quad \text{przy warunku:} \quad \left. \frac{\partial^2}{\partial \theta^2} \mathcal{L}(\bar{\mathbf{x}}; \theta) \right|_{\theta=\hat{\theta}} < 0.$$

Zazwyczaj funkcja największej wiarygodności ma jedno maksimum. Gdy nie jest to prawda, musimy poszukać dodatkowych informacji, pozwalających dokonać jednoznacznego wyboru.

Ponieważ funkcja $\mathcal{L}$ jak i jej logarytm osiągają maksimum dla tej samej wartości argumentu, estymator największej wiarygodności można często znaleźć z bardziej praktycznego równania:

$$\frac{\partial}{\partial \theta} \ln \mathcal{L}(\bar{\mathbf{x}}; \theta) = \sum_{i=1}^n \frac{\partial}{\partial \theta} \ln f(x_i; \theta) = 0, \quad \text{przy warunku:} \quad \left. \sum_{i=1}^n \frac{\partial^2}{\partial \theta^2} \ln f(x_i; \theta) \right|_{\theta=\hat{\theta}} < 0.$$

Dla ogólnego przypadku z k nieznanymi parametrami θ_i , musimy rozwiązać układ k równań:

$$\frac{\partial}{\partial \theta_j} \ln \mathcal{L}(\bar{\mathbf{x}}; \bar{\theta}) = \sum_{i=1}^n \frac{\partial}{\partial \theta_j} \ln f(x_i; \bar{\theta}) = 0, \quad \text{dla:} \quad j = 1, 2, \dots, k$$

Szacowanie niepewności parametru opisywanego funkcją wiarygodności

W języku funkcji L , a więc łącznej funkcji gęstości, ograniczenie od dołu na wartość wariancji nieobciążonego estymatora zadana jest przez nierówność określoną **twierdzeniem Rao–Cramera**:

$$V(\hat{\theta}) \geq V_{\min}(\hat{\theta}) = \frac{1}{\int L(\vec{x}; \theta) \left(\frac{\partial}{\partial \theta} \ln L(\vec{x}; \theta) \right)^2 d\vec{x}},$$

i podobnie dla zmiennej dyskretnej:

$$V(\hat{\theta}) \geq V_{\min}(\hat{\theta}) = \frac{1}{\sum_{\vec{k}} L(\vec{k}; \theta) \left(\frac{\partial}{\partial \theta} \ln L(\vec{k}; \theta) \right)^2},$$

Możemy przyjąć, że wariancja V to kwadrat niepewności σ^2

Twierdzenie Bayesa

Podstawy rozumowania bayesowskiego sięgają podstaw teorii prawdopodobieństwa, a mianowicie prawdopodobieństwa warunkowego zdarzenia X jeśli zachodzi zdarzenie Y .

Prawdopodobieństwo to dane jest znanym wzorem:

$P(X|Y) = P(X \cap Y) / P(Y)$. Z racji tego, iż prawdopodobieństwa iloczynów zdarzeń są sobie równe, $P(X \cap Y) = P(Y \cap X)$, zapisać można:

$$P(X | Y, I) = \frac{P(Y | X, I) \times P(X | I)}{P(Y | I)}$$

gdzie I oznacza posiadaną wcześniej informację o obiekcie (jeśli ona istnieje).

Powyższy wzór stanowi treść twierdzenia Thomasa Bayesa (1702-1761) i wiąże prawdopodobieństwa warunkowe $P(X|Y, I)$ oraz $P(Y|X, I)$ przy posiadaniu dodatkowej informacji I . W ogólności parametr I określa wszelkie dane, które są niezależne od X oraz Y , a które mówią o przedmiocie badań, np. wyniku poprzedniego eksperymentu.

Twierdzenie Bayesa

Jeśli przez X i Y rozumiemy zmienne fizyczne, które możemy wielokrotnie zmierzyć, sens prawdopodobieństwa może zostać sprowadzony do prawdopodobieństwa otrzymania takich właśnie wartości w nieskończonej liczbie eksperymentów powtarzanych w identycznych warunkach. Jednakże, jeśli któraś z tych wielkości miałaby oznaczać np. hipotezę, takie podejście, zwane „częstotliwościowym”, traci sens. Wówczas dobrym przykładem zastosowania twierdzenia Bayesa jest użycie równania w tzw. interpretacji „subiektywnej”. Przyjmując za X pewną teorię (hipotezę) fizyczną T , a za Y dane eksperymentalne E , określić można stan naszej wiedzy na temat prawdziwości danej teorii w świetle posiadanych wyników doświadczalnych i wcześniejszej wiedzy. Wówczas czynnik $P(E/T, I)$ oznacza funkcję wiarygodności (L) mówiącą o tym, jak dobrze dane eksperymentalne E odpowiadają teorii T , natomiast człon $P(T/I)$ określa stopień zaufania dla danej teorii, w skali ciągłej od 0 do 1, zanim przeprowadzono eksperyment. Tę wiedzę aprioryczną określać będziemy słowem *prior* jak w oryginalnej literaturze angielskojęzycznej. Człon z mianownika, $P(E/I)$, jest w praktyce członem normalizacyjnym.

Twierdzenie Bayesa

Ostatecznie otrzymujemy:

$$P(T | E, I) = \frac{P(E | T, I) \times P(T | I)}{P(E | I)} \propto P(E | T, I) \times P(T | I)$$

Funkcja wiarygodności może przyjąć postać konkretnego rozkładu (np. Gaussa), a *prior* być funkcją z góry nakładającą pewne obostrzenia np. na parametry teorii, która powinna opisać dany eksperyment. Równanie powyższe pokazuje ponadto, w jaki sposób zmienia się zaufanie do teorii T w wyniku przeprowadzenia eksperymentu i otrzymania wyników E .

Rozumowanie bayesowskie

- ◆ Na podstawie twierdzenia Bayesa zapisać więc można ogólne równanie na prawdopodobieństwo wynikowe (posterior)

$$\text{Posterior} \sim L \cdot \text{prior}$$

- ◆ gdzie L to likelihood (funkcja wiarygodności), zaś prior to funkcja aprioryczna
- ◆ Zarówno L jak i prior są rozkładami prawdopodobieństwa (PDF)

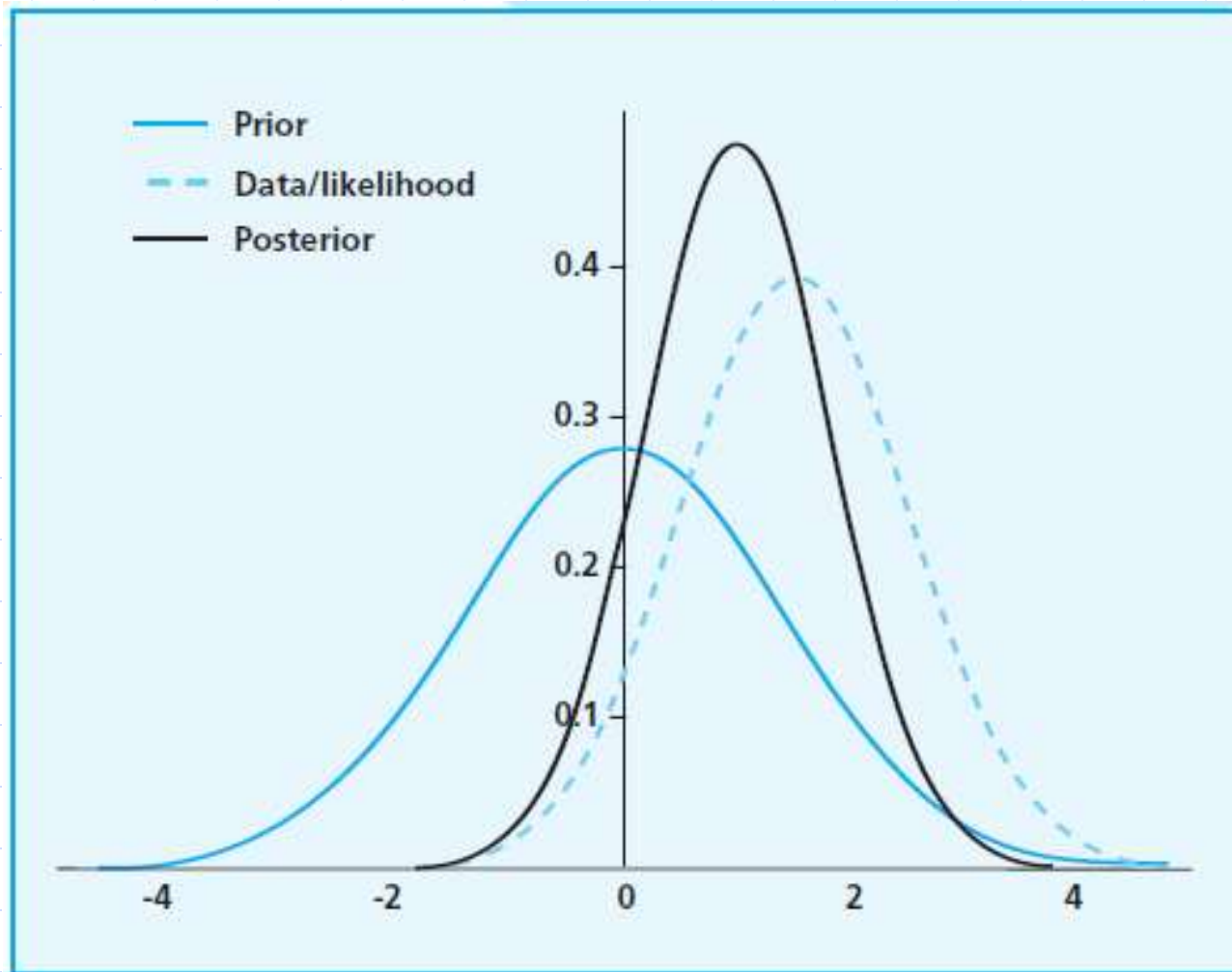
Rozumowanie bayesowskie

$$\text{Posterior} \sim \text{Likelihood} \times \text{Prior}$$

Powyższe równanie należy interpretować (i używać!) następująco: szukamy rozkładu p-twa jakiegoś parametru, np. wyniku w rzucie kostką. Rozkład ten jest naszym wynikiem (funkcja posterior). Wynik ten otrzymujemy wymnażając dwie inne funkcje: 1) wiarygodności (likelihood), która mówi o obiektywnych kryteriach (danych) wynikających np. z eksperymentu (np. p-two wyrzucenia każdego z 6 wyników na kostce jest równe), 2) prior, która określa dodatkową wiedzę (lub wyniki innych eksperymentów), np. że naroża kostki zostały spiłowane.

POSTERIOR PROB. = LIKELIHOOD PROB. $\times$ PRIOR PROB.

$$\mathbf{P(\Theta) = L(\Theta) \cdot p(\Theta)}$$



Mamy posterior PDF – i co dalej?

- ◆ Nasz wynik – posterior (P) – czyli funkcja rozkładu prawdopodobieństwa (PDF), posiada zazwyczaj jedno maksimum, które odpowiada najbardziej prawdopodobnej wartości szukanego parametru (Θ)
- ◆ Szukamy tego parametru szukając maksimum rozkładu P:

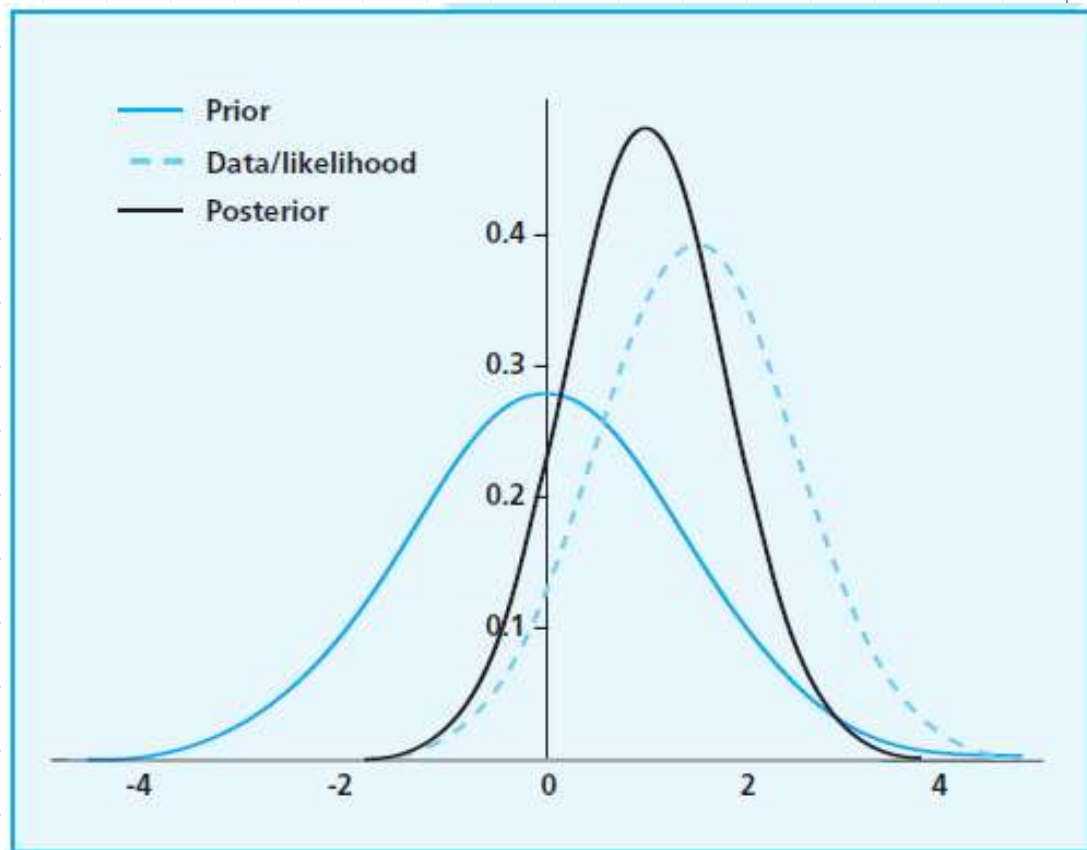
$$\frac{dP(\theta)}{d\theta} = \frac{d [L(\theta) \cdot p(\theta)]}{d\theta} = 0$$

Różnica między metodą bayesowską a metodą największej wiarygodności

- ◆ Kilka slajdów wcześniej opisywaliśmy analogiczne działanie dla samej funkcji wiarygodności (szukaliśmy jej maksimum aby znaleźć najbardziej prawdopodobny parametr)
- ◆ W metodzie bayesowskiej mamy dodatkową funkcję prior, którą mnożymy z f-cją wiarygodności
- ◆ Pojęcie funkcji prior, jej prawidłowe sformułowanie, jest tu krytycznym punktem

Przykład: uczenie się

- ◆ Wynik kolejnego eksperymentu/danej jest funkcją L
- ◆ Zaś wyniki wszystkich poprzednich: priorem
- ◆ I tak posterior i -tego działania staje się priorem dla $i+1$ działania

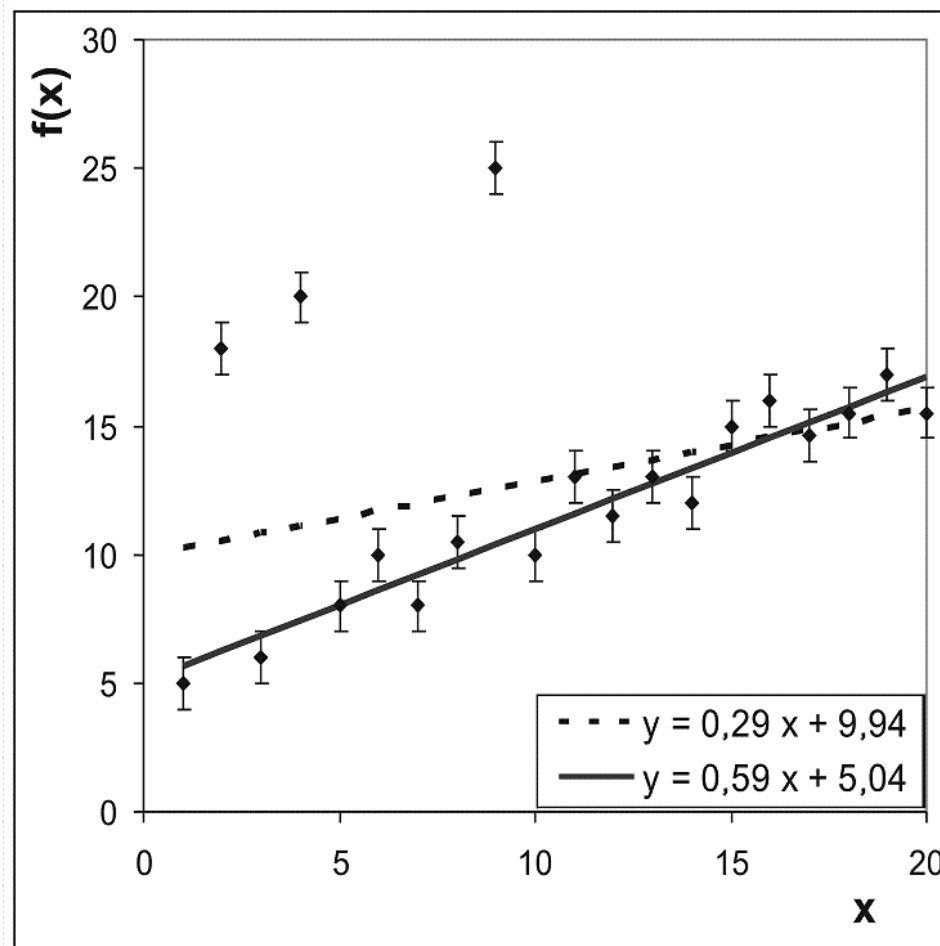


Przykład – regresja liniowa: porównanie metody najmniejszych kwadratów a dopasowania bayesowskiego (odpornego na punkty wybite)

- ◆ W dopasowaniu bayesowskim funkcja wiarygodności to rozkład Gaussa (jak w metodzie najmniejszych kwadratów), zaś prior kwestionuje poprawność istniejących niepewności i rozciąga je powodując, że ich wkład do finalnego posterioru (iloczynu) jest nieznaczący

$$P = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \exp\left\{-\frac{(T - E)^2}{2\sigma^2}\right\} p(\sigma|I)$$

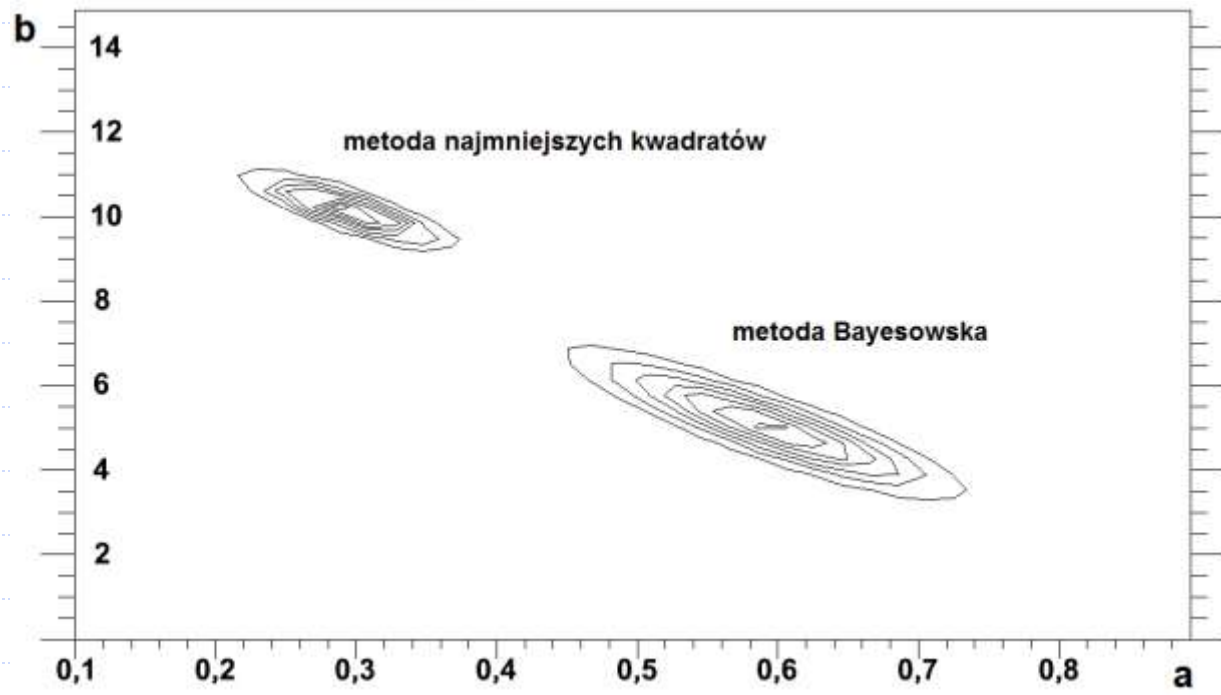
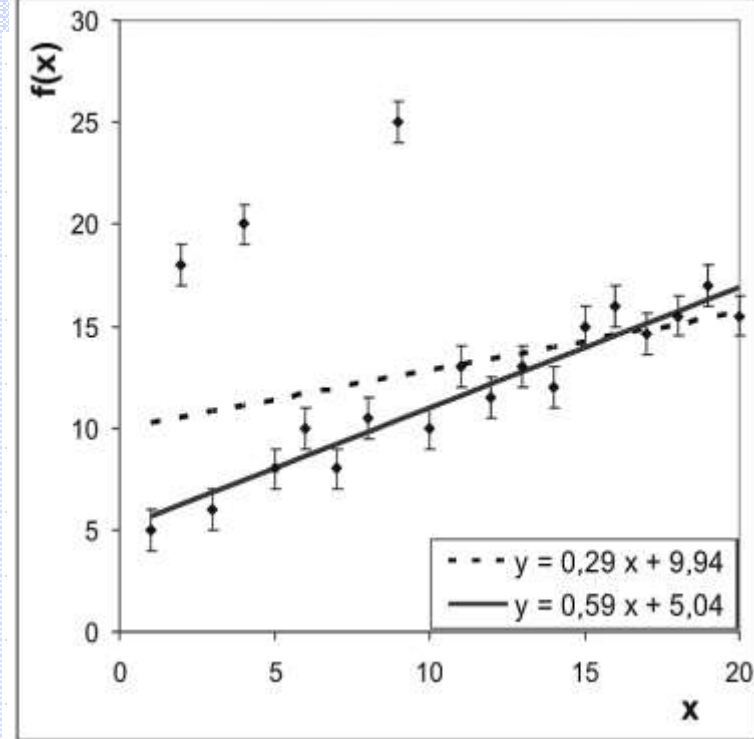
gdzie prior: $p(\sigma) = \frac{\sigma_0}{\sigma^2}$

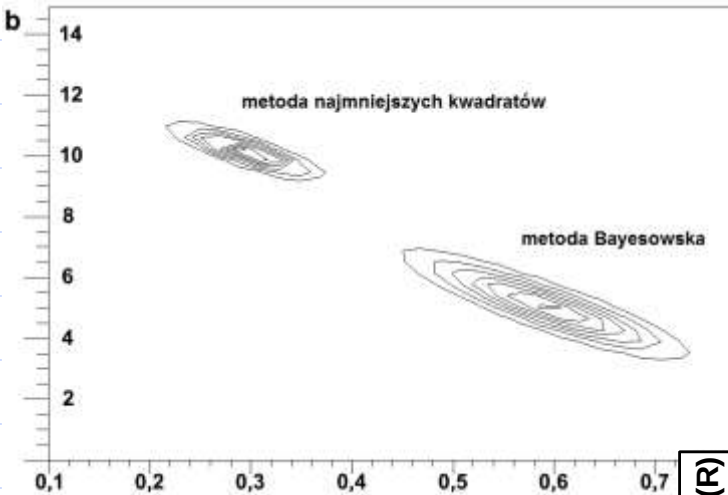


Regresja liniowa

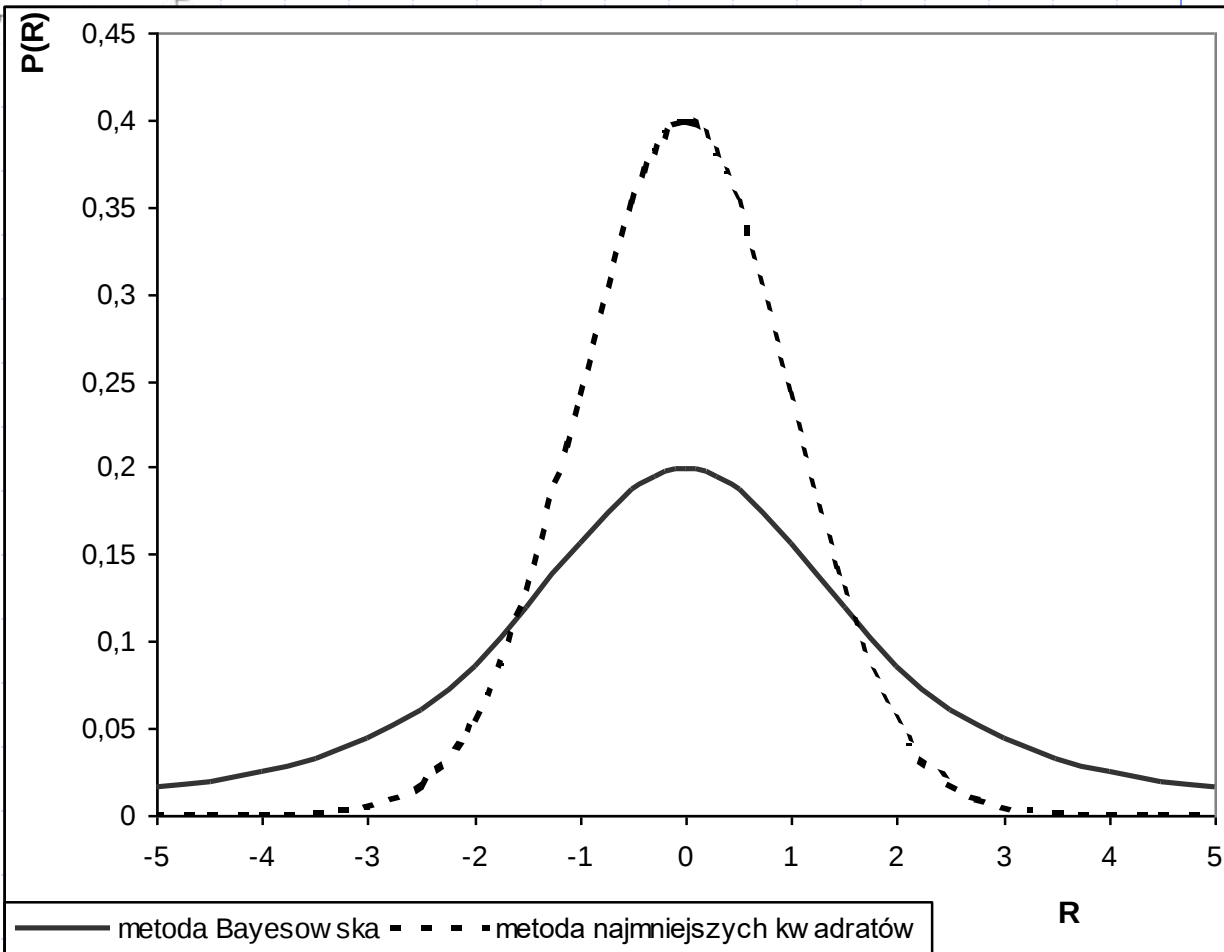
– c.d.

- ◆ Przedstawiona metoda jest przykładem tzw. robust regression analysis, czyli metody nieczułej na punkty wybite
- ◆ Oczywiście skutkuje to większymi niepewnościami otrzymanych wyników (parametrów dopasowania prostej)

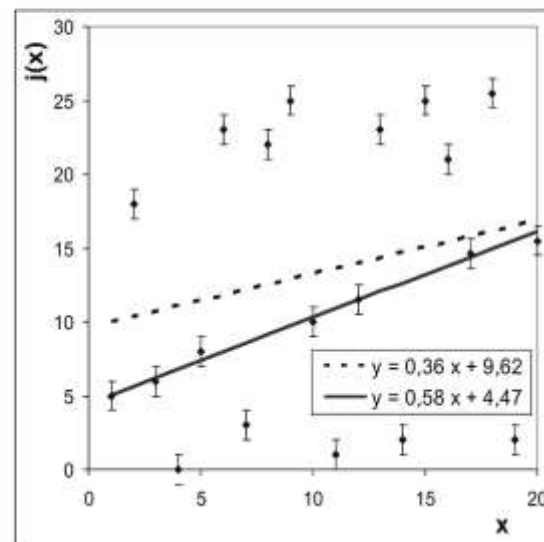
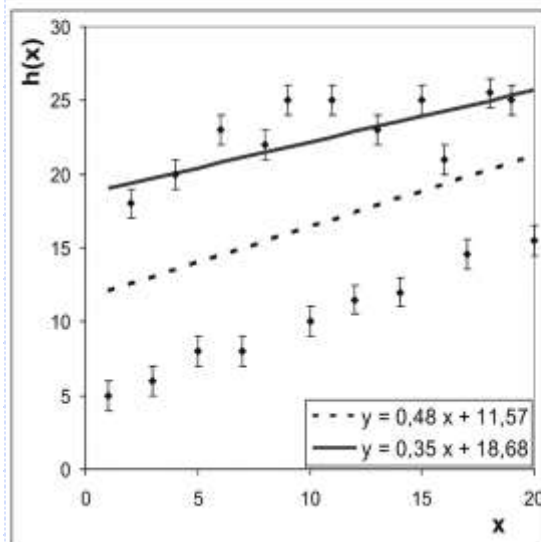
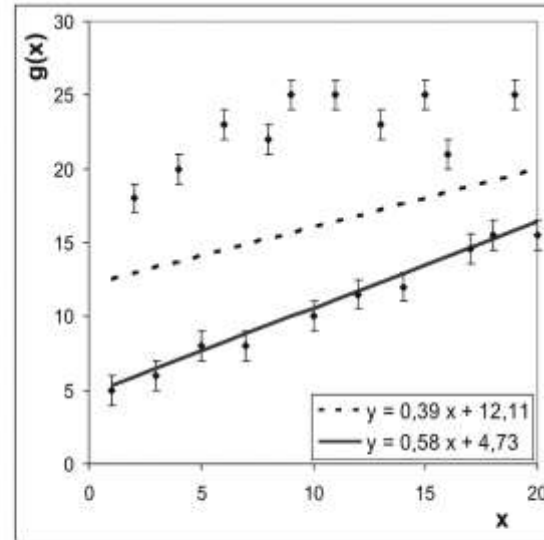
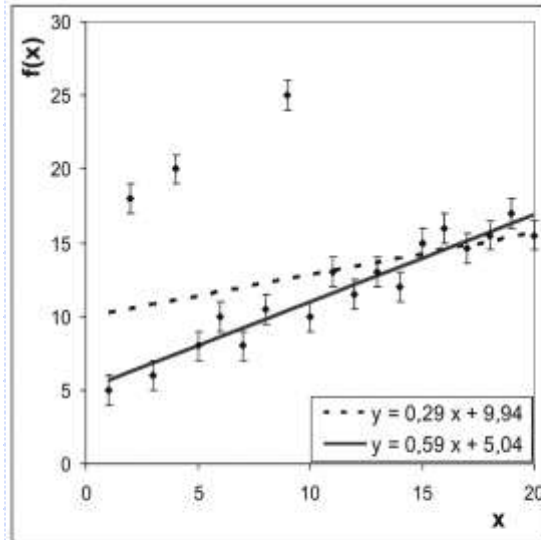




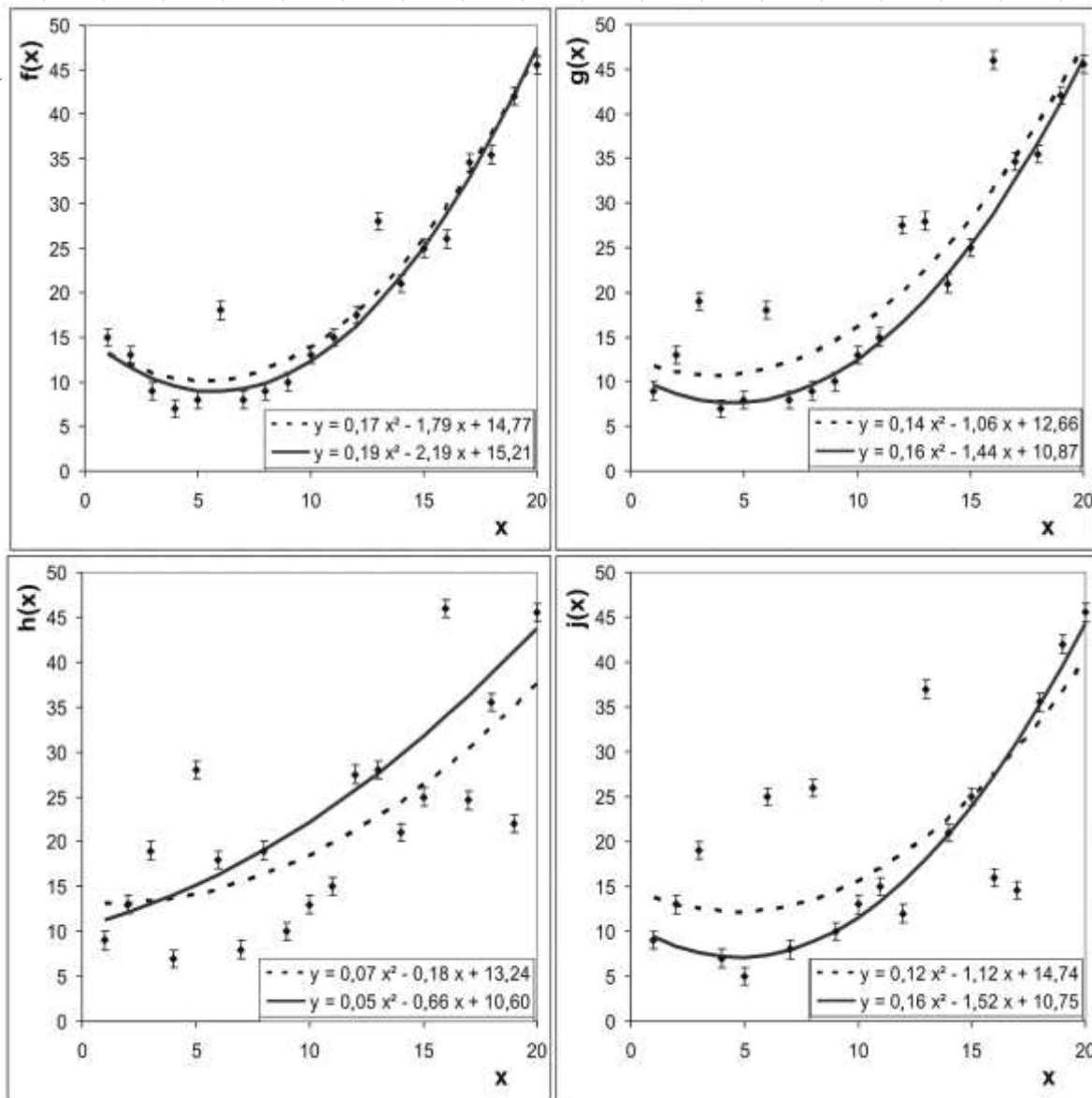
◆ Rozkład p-twa dla jednego punktu – porównanie metody bayesowskiej i najmniejszych kwadratów; prior rozmywa nam ogony



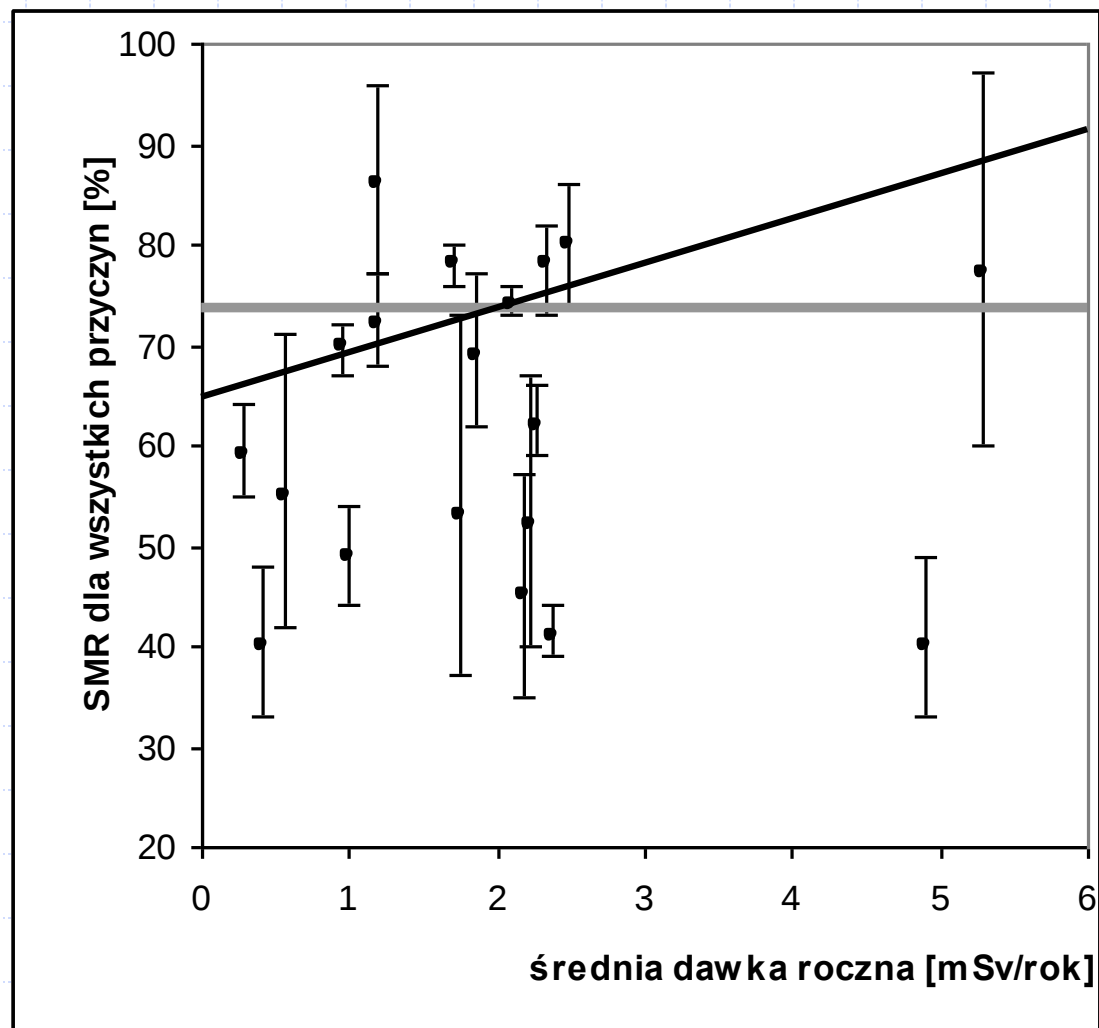
Dajmy jeszcze więcej punktów wybitych (tzw. outlier'ów)



Regresja dla wielomianu



Dla dużego rozrzutu danych



Bayesowska procedura wyboru najbardziej wiarygodnego modelu

(przez model rozumiemy np. funkcję, którą dopasowujemy do danych eksperymentalnych)

Współczynnik wyboru modelu: $W_m = \frac{P(A | D, I)}{P(B | D, I)}$

gdzie A oraz B oznaczają dwa porównywane modele, D dane do których się one odnoszą, a I wszelkie wcześniejsze informacje. Jeśli wartość W_m będzie większa od jedności, wówczas model A jest bardziej prawdopodobny.

Prawdopodobieństwo słuszności modelu A dla danych D oraz modelu B dla danych D można zapisać w myśl twierdzenia Bayesa jako:

$$\begin{cases} P(A | D, I) = P(D | A, I) \times P(A | I) / P(D | I) \\ P(B | D, I) = P(D | B, I) \times P(B | I) / P(D | I) \end{cases}$$

Wybór modelu – c.d.

W sytuacji, jeśli żaden z modeli A i B nie jest z góry preferowany, człony $P(A/I)$ oraz $P(B/I)$ są sobie równe i po podstawieniu ulegają skróceniu. Analogicznie skracają się identyczne człony $P(D/I)$.

Dla modelu B , zawierającego jeden parametr dopasowania λ , używając procedury marginalizacji względem tego parametru, człon $P(D/B,I)$ zapisać można bayesowsko jako

$$P(D | B, I) = \int P(D, \lambda | B, I) d\lambda = \int P(D | \lambda, B, I) \cdot P(\lambda | B, I) d\lambda$$

Obierając za prior rozkład jednostajny ciągły otrzymujemy:

$$W_m = \frac{P(A | D, I)}{P(B | D, I)} = \frac{P(A | I)}{P(B | I)} \cdot \frac{P(D | A, I)}{P(D | \lambda_0, B, I)} \cdot \frac{\lambda_{\max} - \lambda_{\min}}{\delta\lambda\sqrt{2\pi}}$$

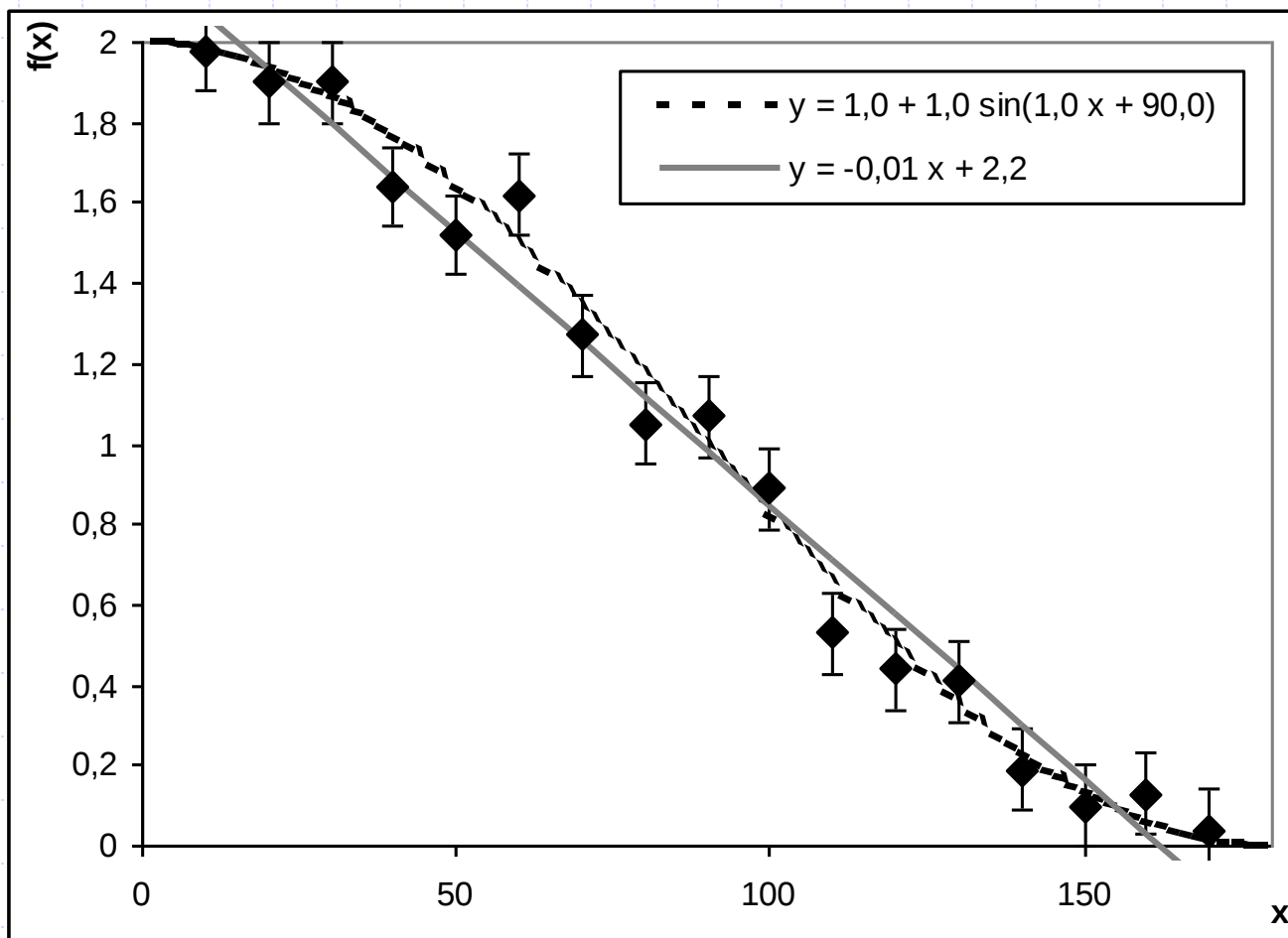
$$W_m \approx \frac{P(D | A, I)}{P(D | \lambda_0, B, I)} \cdot \frac{\lambda_{\max} - \lambda_{\min}}{\delta\lambda\sqrt{2\pi}}$$

Wybór modelu – c.d.

Dla modeli A i B zadanych wielomianami (postaci T_A i T_B o k i m parametrach) dopasowanymi do punktów eksperymentalnych E_i z niepewnościami σ_i otrzymujemy ostatecznie

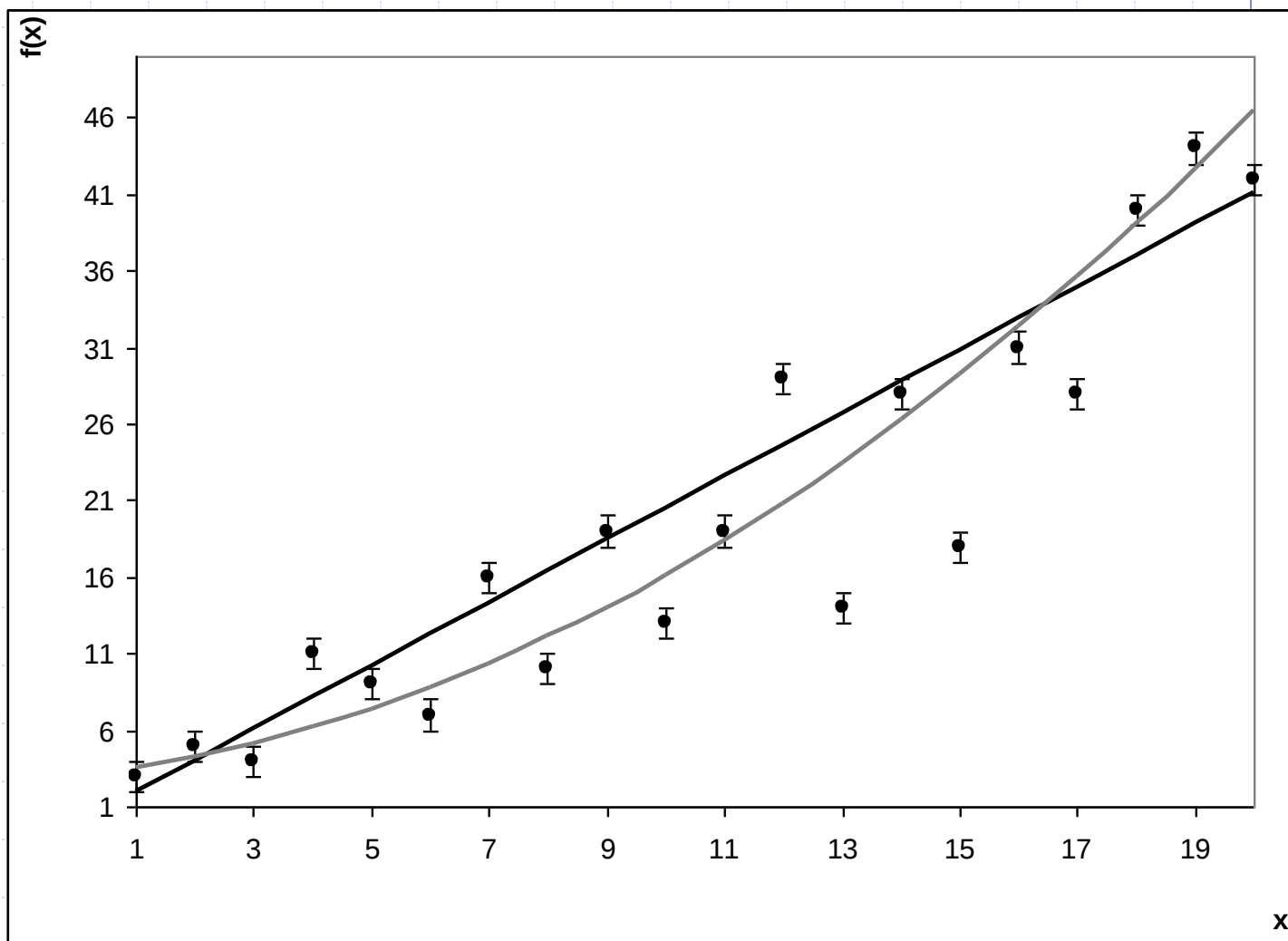
$$W_m = \frac{\sum_{i=1}^N \frac{1}{(T_{Ai} - E_i)^2} \left[1 - \exp\left(-\frac{(T_{Ai} - E_i)^2}{2\sigma_{0i}^2}\right) \right]}{\sum_{i=1}^N \frac{1}{(T_{Bi} - E_i)^2} \left[1 - \exp\left(-\frac{(T_{Bi} - E_i)^2}{2\sigma_{0i}^2}\right) \right]} \times \frac{\prod_{b=1}^m \frac{b_{\max}^{(B)} - b_{\min}^{(B)}}{\sigma_b^{(B)} \sqrt{2\pi}}}{\prod_{a=1}^k \frac{a_{\max}^{(A)} - a_{\min}^{(A)}}{\sigma_a^{(A)} \sqrt{2\pi}}}$$

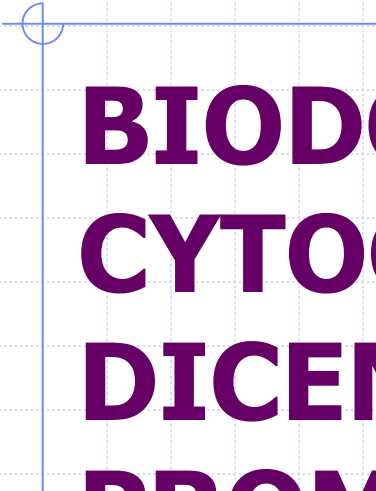
Przykład zastosowania #1



Przykład zastosowania #2

◆ Także i tu model liniowy okazał się bardziej prawdopodobny (brzytwa Ockham'a)





BIODOZYMETRIA CYTOGENETYCZNA DICENTRYKÓW DLA PROMIENIOWANIA MIESZANEGO

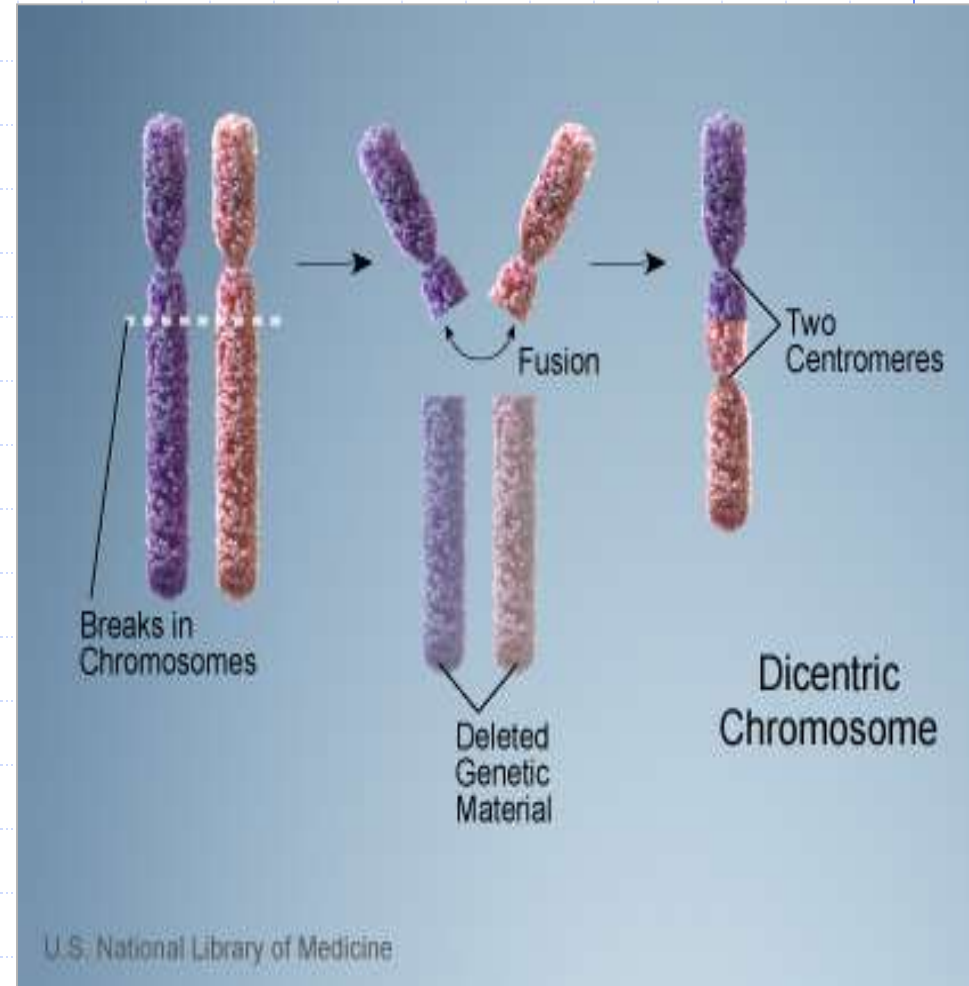
Biodozymetria cytogenetyczna dicentryków dla promieniowania mieszanego

- ◆ Biodozymetria cytogenetyczna – zespół metod/technik szacowania dawki na podstawie uszkodzeń DNA
- ◆ Dicentryki – aberracje chromosomowe dicentryczne (tj. posiadające 2 centromery) bardzo charakterystyczne dla promieniowania, utrzymują się do 3 lat, dawki od 0,1 do 8 Sv
- ◆ Promieniowanie mieszane - chodzi o napromienienie różnymi typami promieniowania jonizującego jednocześnie – w naszym przypadku będzie to promieniowanie gamma oraz neutronowe (występuje w awariach jądrowych!)



Dicentryczne aberracje chromosomowe (dicentryki)

- Jedna z najgroźniejszych aberracji – chromosom dicentryczny i fragment acentryczny
- Powstaje w wyniku połączenia się dwóch chromosomów
- Aberracja nietrwała
- Prowadzi do śmierci komórki
- Fragment acentryczny, który nie zawiera centromeru w czasie mitozy nie jest segregowany do jądra komórkowego. Fragment taki obserwuje się najczęściej jako mikrojądro



Dicentryki – c.d.

- ◆ Metoda dla dawek od ok. 0,1-0,2 do ok. 6-8 Sv
- ◆ Powyżej tego zakresu podział komórek jest hamowany, metoda staje się więc bezużyteczna dla dawek wyższych
- ◆ Dicentryki należą do tak zwanych aberracji niestabilnych. Zniszczenia w komórce mogą prowadzić do jej samoistnej śmierci jeszcze przed podziałem, a w miejsce usuniętych komórek tworzone są ze szpiku kostnego młode limfocyty
- ◆ Liczba komórek z chromosomami dicentrycznymi maleje więc wykładniczo z czasem

$$N = N_0 \exp (- t/t_0)$$

gdzie t_0 to połowiczny czas życia komórek z dicentrykami (ok. 130 dni)

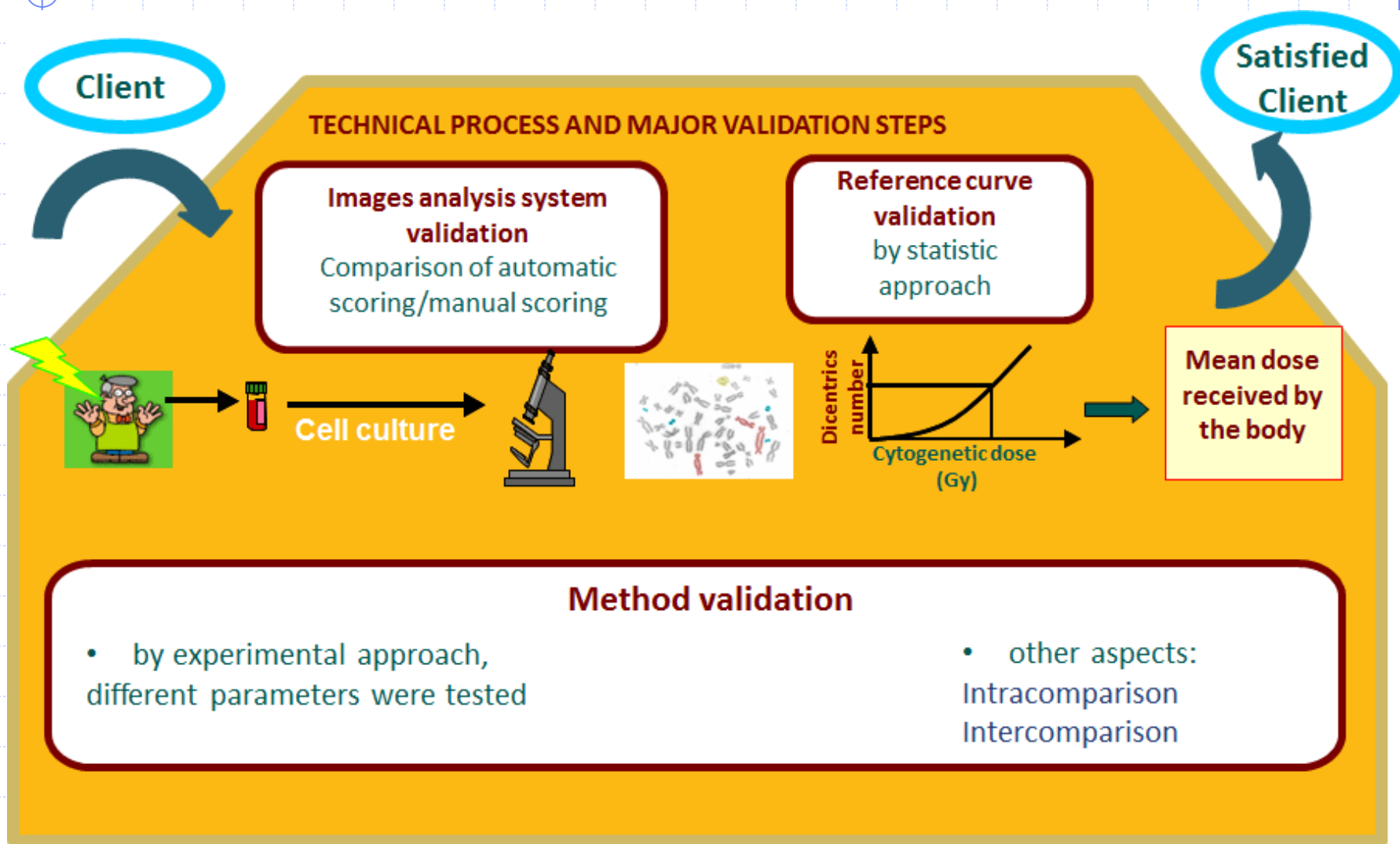
Biodozymetria na dicentrykach – c.d.

- ◆ Jest to w chwili obecnej najpowszechniej używana technika w Polsce
- ◆ IFJ, CLOR i IChTJ posiadają akredytację na przeprowadzanie tego rodzaju badań
- ◆ W praktyce jest wiele metod obliczeniowych: iteracyjna, analityczna, bayesowska, Monte Carlo

Procedura laboratoryjna

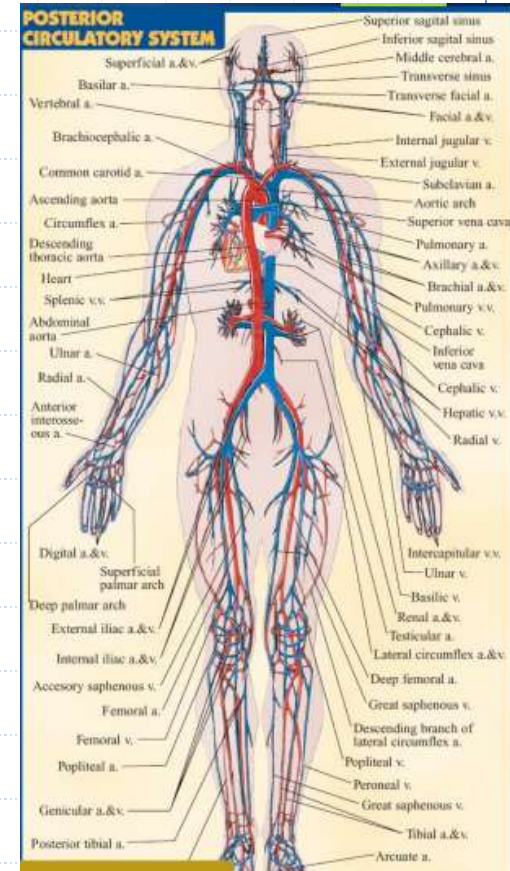
- ◆ W celu stwierdzenia występowania aberracji chromosomowych w napromienionych limfocytach krwi obwodowej należy stymulować ich dzielenie i hodować je do czasu pierwszego podziału komórkowego po napromienieniu
- ◆ Wtedy chromosomy są maksymalnie zagęszczone i uwidocznione pod mikroskopem świetlnym
- ◆ Dzielące się komórki trzeba następnie utrwalić i nanieść na szkiełka mikroskopowe w celu ich przeanalizowania. Żeby chromosomy były lepiej widoczne pod mikroskopem, szkiełka z naniesionym materiałem do badania zabarwia się barwnikiem Giemsy

Procedura w uproszczeniu



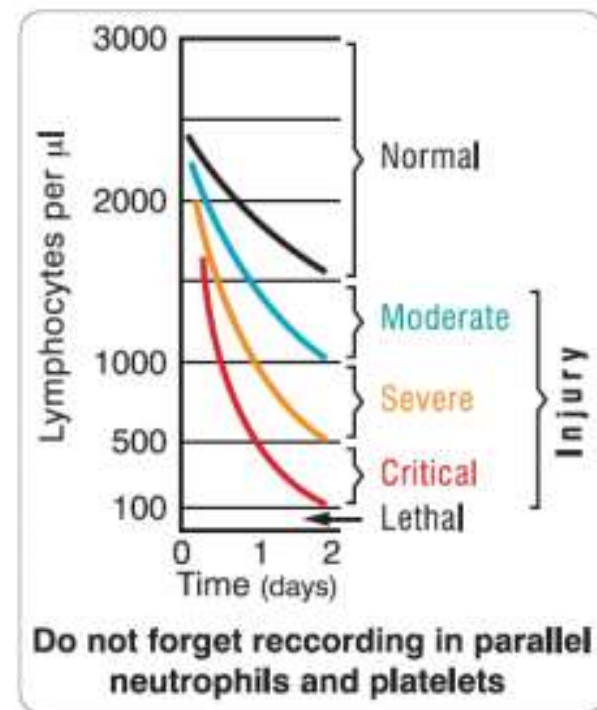
Zalety limfocytów krwi obwodowej jako modelu komórkowego do analizy dicentryków

- Łatwość pobierania
- Możliwość przechowywania i transportowania
- Zdolność do dzielenia się w hodowli po stymulacji mitogenem
- Cyrkulacja pomiędzy krwią obwodową i tkankami
- Łatwe do rozpoznania
- Powtarzalność i zgodność wyników in vivo i in vitro
- Pozwala wykryć narażenie na różne części ciała
- **Zmiany w limfocytach odzwierciedlają zmiany w innych tkankach; krążą po całym ciele**



Limfocyty – szybka ocena

- ◆ Wstępne oszacowanie otrzymania dużej dawki może być dokonane mikroskopowo już na podstawie spadku liczby limfocytów we krwi
- ◆ Normalna liczba limfocytów waha się we krwi od 1400 do 3500 w mm^3
- ◆ Ich liczba spada w ciągu kilku dni od napromienienia



Cytogenetyczna rekonstrukcja dawki

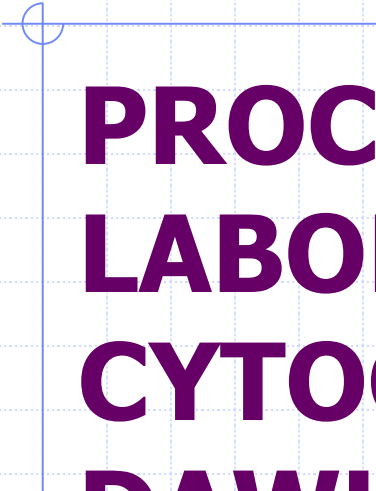
Częstość występowania dicentryków w limfocytach krwi obwodowej osoby narażonej na działanie promieniowania przelicza się na wartość dawki pochłoniętej za pomocą współczynników opracowanej in vitro **krzywej wzorcowej (kalibracyjnej)**.

Fizyczna jakość promieniowania użytego do opracowania krzywej wzorcowej powinna być jak najbardziej zbliżona do promieniowania, które jest przedmiotem oceny.

Innymi słowy: w warunkach laboratoryjnych zadajemy znaną dawkę znanym typem promieniowania i patrzymy jaka liczba dicentryków jej odpowiada (in-vitro). To nam wyznacza krzywą kalibracyjną, dzięki której później szacujemy nieznaną dawkę po zliczeniu częstości występowania dicentryków w rzeczywistym przypadku napromienionego człowieka.

Uwaga! In-vitro a in-vivo – różne odpowiedzi organizmu...

- Mała częstość spontaniczna, ok. 1-5 dicentryków na 1000 komórek



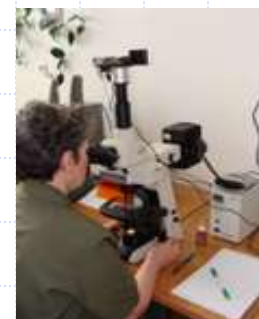
PROCEDURA BADAWCZA LABORATORIUM CYTOGENETYCZNEJ OCENY DAWKI – NA PRZYKŁADZIE CENTRALNEGO LABORATORIUM OCHRONY RADIOLOGICZNEJ (CLOR)

Przykład: akredytowana procedura badawcza w CLOR



Kolejne etapy wyznaczania dawki metodą
cytogenetycznej dozymetrii biologicznej

Cytogenetyczna rekonstrukcja dawki



1. Pobranie krwi

- ◆ Krew obwodową należy pobrać z żyły w zgięciu łokciowym za pomocą strzykawki z heparyną litową jako antykoagulantem. Pobrana krew trzymana jest w temperaturze 37°C do czasu rozpoczęcia badań (jak najszybciej).

2. Hodowla limfocytów

- ◆ Do 0,5 ml pełnej krwi dodaje się ciepłą pożywkę z dodatkiem mitogenu - fitohemaglutyniny, stymulując hodowlę. Inkubuje się ją do czasu pierwszej obserwowanej mitozy w temperaturze 37°C i w atmosferze nasyconej 5% CO₂. W celu zahamowania podziałów komórkowych do hodowli dodawany jest kolcemid. Hodowla może trwać od 24 do 72 godzin. Dla cytogenetycznej rekonstrukcji dawki komórki najczęściej utrzuca się po 48 lub 52 godzinach hodowli.

3. Utrwalanie limfocytów

- ◆ Pierwszym etapem jest oddzielenie pożywki od komórek przez wirowanie 15 minut przy 900-1000 obrotach/minutę. Następnie odciągany jest nasącz zostawiając ok. 0,5 ml roztworu. W dalszej części ostrożnie mieszając, dodaje się do osadu po kropli 5 ml 0,075 M roztworu KCL o temperaturze 37°C . Teraz 20 minutowa inkubacja w 37°C, a następnie 15 minutowe wirowanie przy 900 -1000 obrotach/minutę. Ponownie odciągany jest nadsącz i dodany 5% kwas octowy. Inkubowanie, wirowanie, odciąganie nadsączu. Ostrożnie mieszając dodaje się do osadu po kropli zmieszanego w stosunku 1:3 lodowatego kwasu octowego i metanolu (5 ml mieszaniny) o temperaturze pokojowej. Czynność ta powtarzana jest 3 (lub więcej) razy, w zależności od uzyskanego osadu.

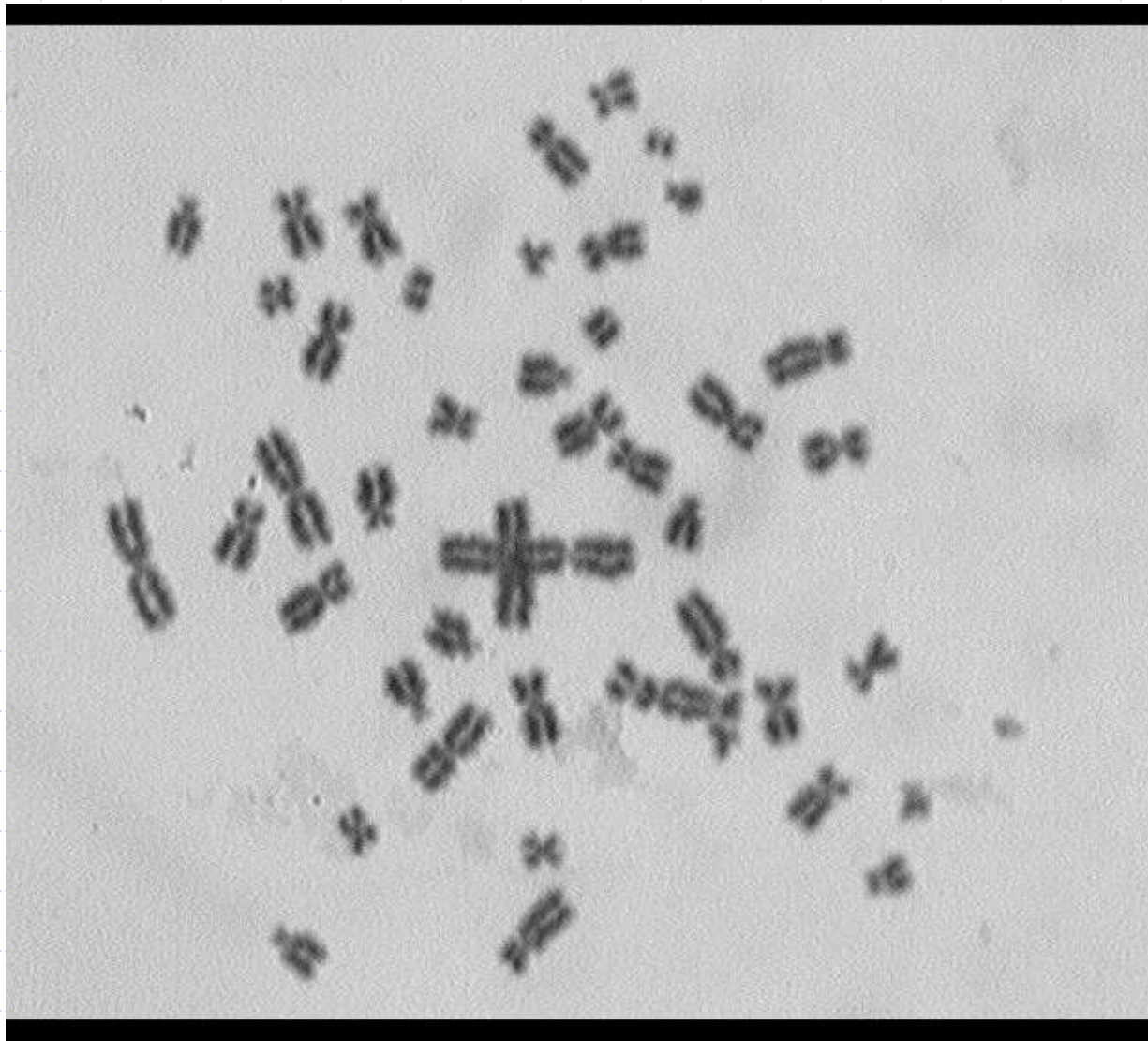
4. Przygotowanie preparatów mikroskopowych

- ◆ Należy nałożyć równomiernie po ok. 40 μ l otrzymanej zawiesiny komórkowej na szkiełka podstawowe. W celu uzyskania dobrego rozdzielenia chromosomów i małej zawartości cytoplazmy można:
 - nakropić na suche szkiełko zawiesinę komórek z wysokości 1cm
 - nanieść na suche szkiełko roztwór 50% kwasu octowego i dotykając końcówką pipety powierzchni szkiełka nałożyć zawiesinę komórek
 - nakropić na wilgotne szkiełko zawiesinę komórek z wysokości 1 cm i pozostawić w 37°C w łaźni wodnej
 - nakropić z wysokości 1 cm 3 x 12 μ l zawiesiny komórek na suche szkiełko, przenieść je na metalową tackę i umieścić je na 40 sek w łaźni wodnej o temperaturze 50°C
- ◆ Uzyskane preparaty suszone są przez 24 godziny w temperaturze pokojowej, a po wysuszeniu chromosomy wybarwi się 5-10% roztworem barwnikiem Giemsy.

5. Analiza dicentryków

- ◆ Jednolicie wybarwione chromosomy analizuje się w świetle widzialnym za pomocą mikroskopu optycznego. Poszukiwanie chromosomów dicentrycznych rozpoczyna się od znalezienia komórki, która znajduje się w stadium metafazy, następnie zmienia się obiektyw o powiększeniu x10 na obiektyw o powiększeniu x100 i liczy chromosomy w komórce. Jeżeli komórka posiada nie mniej niż 46 chromosomów można przystąpić do szukania dicentryków. Chromosom klasyfikowany jest jako dicentryk, jeżeli posiada dwa centromery oraz towarzyszący fragment acentryczny. Chromosom z trzema centromerami (tricentryk) i dwoma towarzyszącymi fragmentami acentrycznymi jest traktowany, jako ekwiwalent dwóch dicentryków

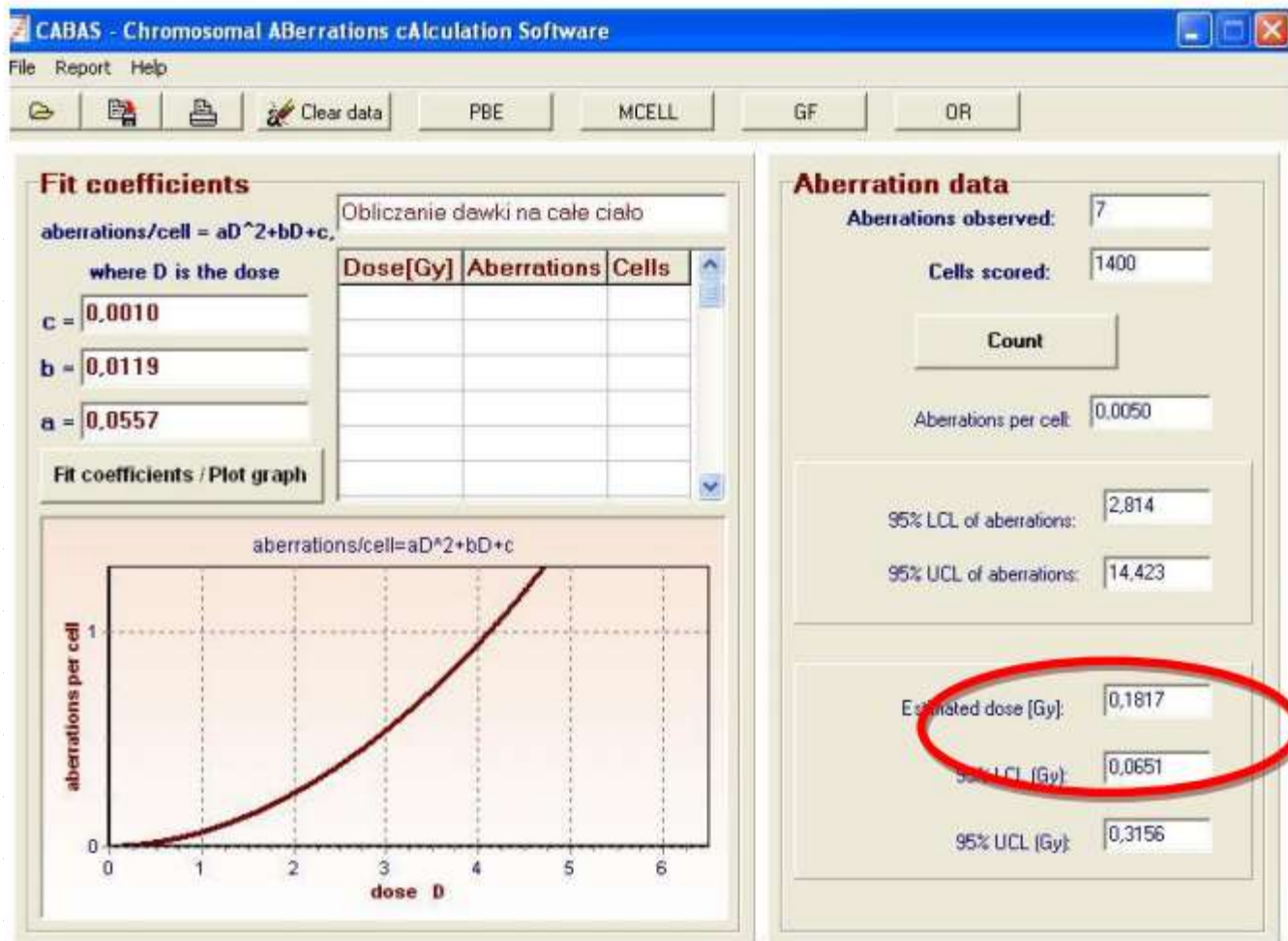
Metafaza



6. Oszacowanie dawki

- ◆ Zakładamy, że laboratorium posiada wcześniej wyznaczone krzywe kalibracyjne dawka-efekt (dla różnych typów promieniowania)
- ◆ Na podstawie krzywej kalibracyjnej, znając typ promieniowania, jego LET, oraz oszacowaną wcześniej częstość występowania dicentryków w krwi obwodowej, można oszacować dawkę pochłoniętą [Gy]
- ◆ Oszacowanie manualne bądź za pomocą programu komputerowego

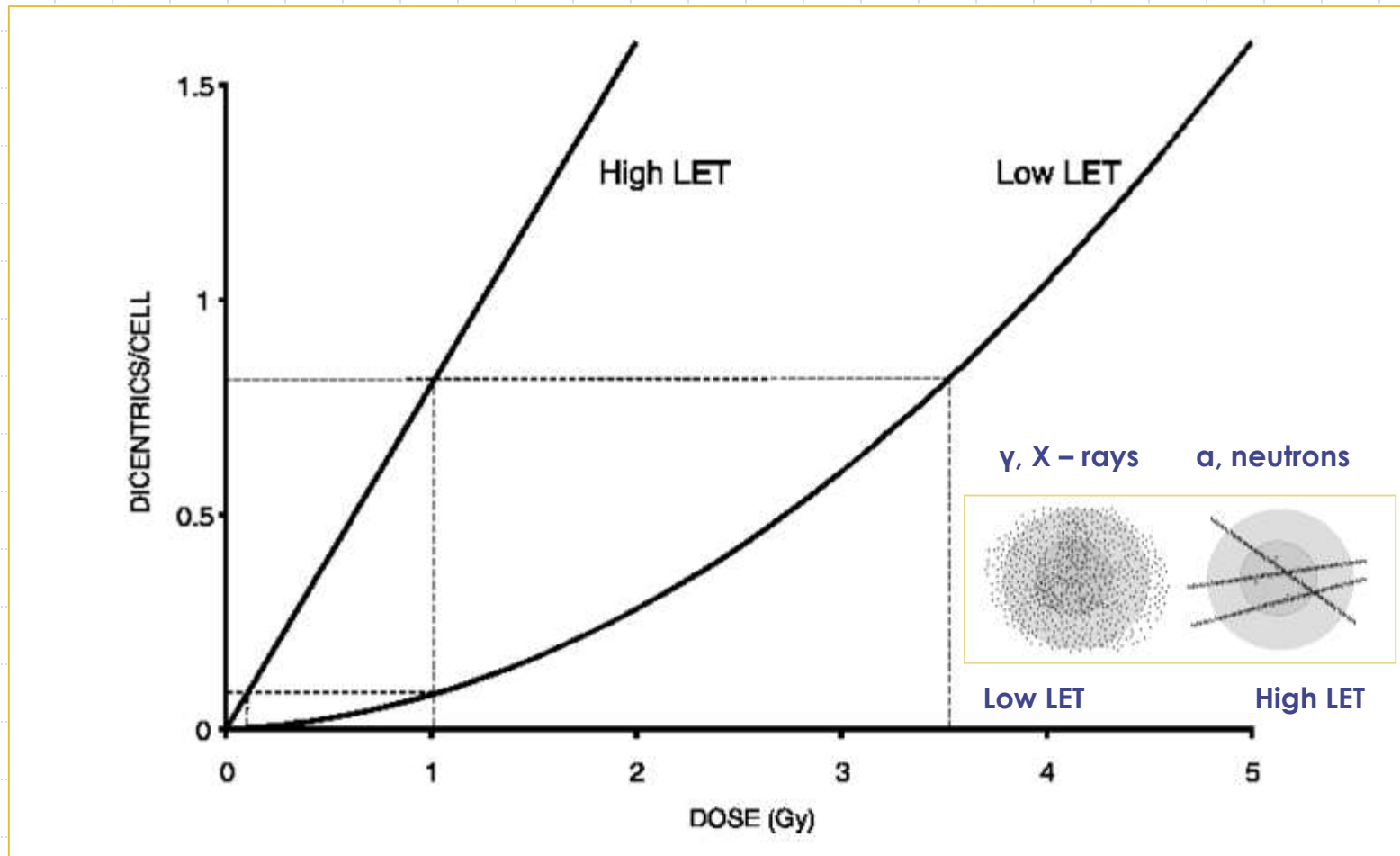
Program CABAS



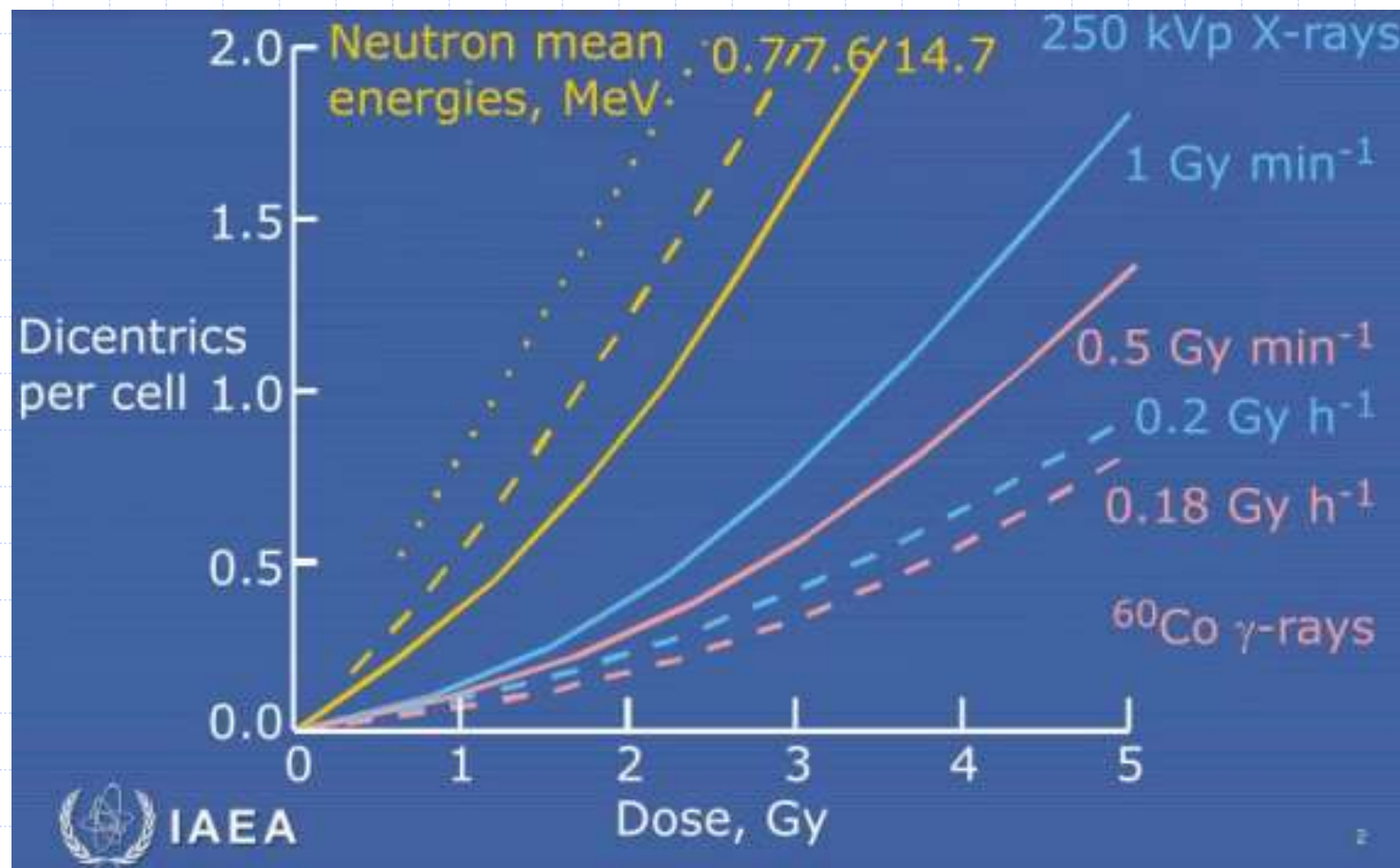


KRZYWE KALIBRACYJNE DAWKA-EFEKT

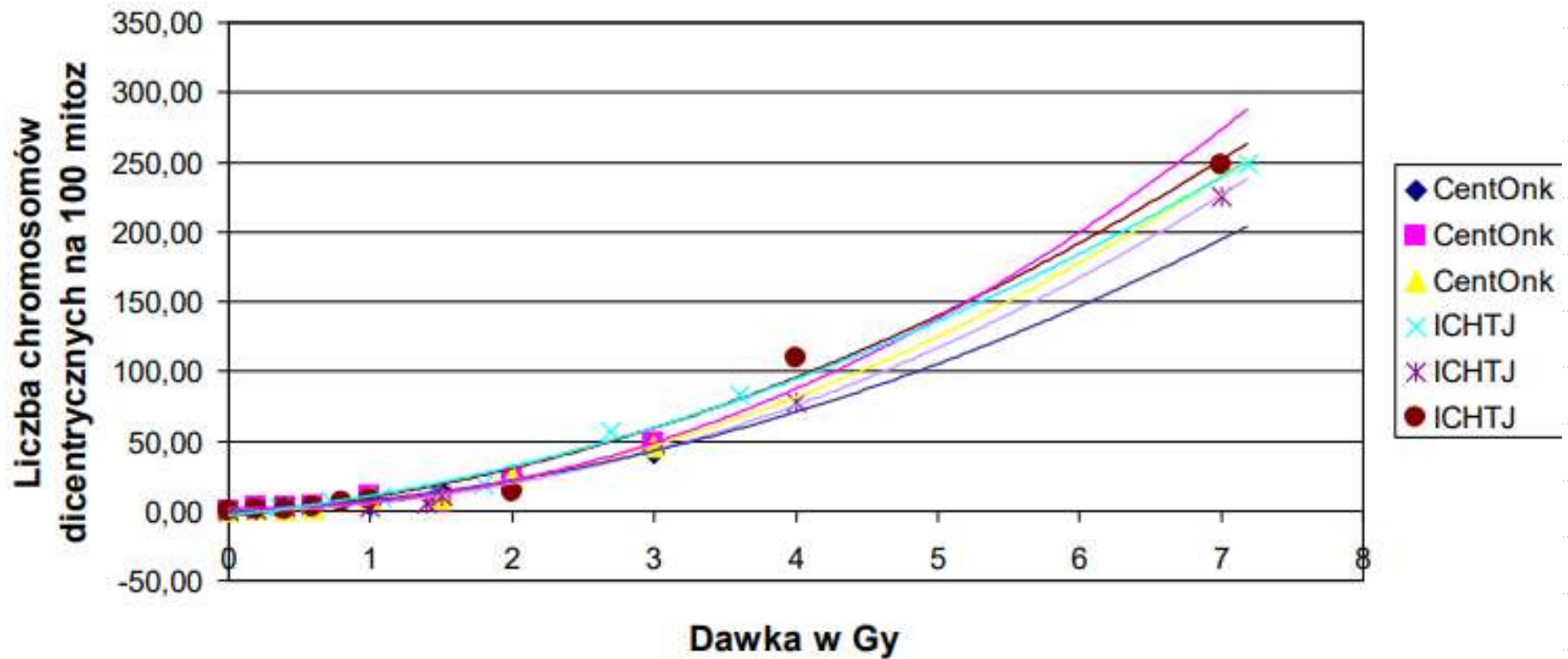
Krzywa kalibracyjna dla dicentryków



Krzywe kalibracyjne dla dicentryków – standardy MAEA

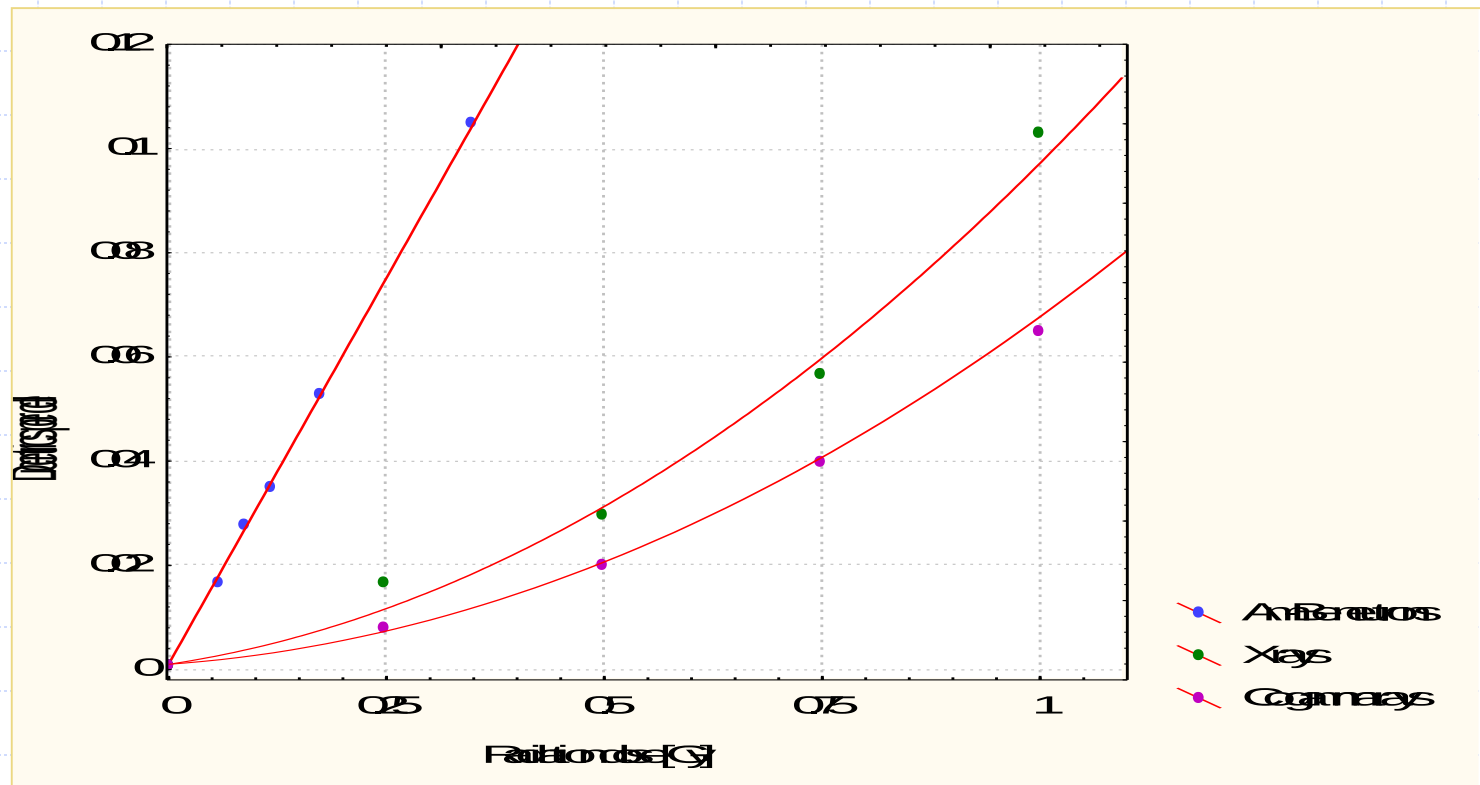


Krzywa dawka-efekt dla dicentryków dla prom. gamma z Co-60



$$Y = C + \alpha D + \beta D^2$$

$$Y = C + \alpha D$$



Y is the yield of dicentrics, D is the dose, C is the control (background frequency), α is the linear coefficient, β is the dose squared coefficient.

Krzywe kalibracyjne w CLOR dla prom. gamma i neutronowego

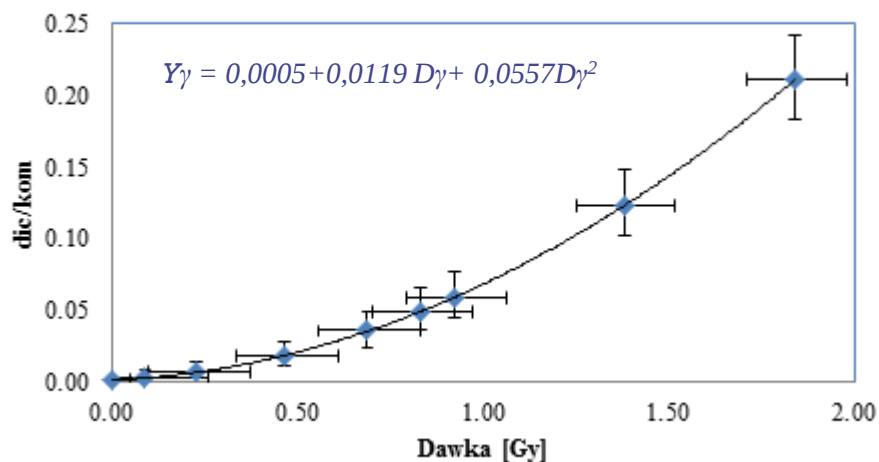
prom. γ

$$Y = C + \alpha D + \beta D^2$$

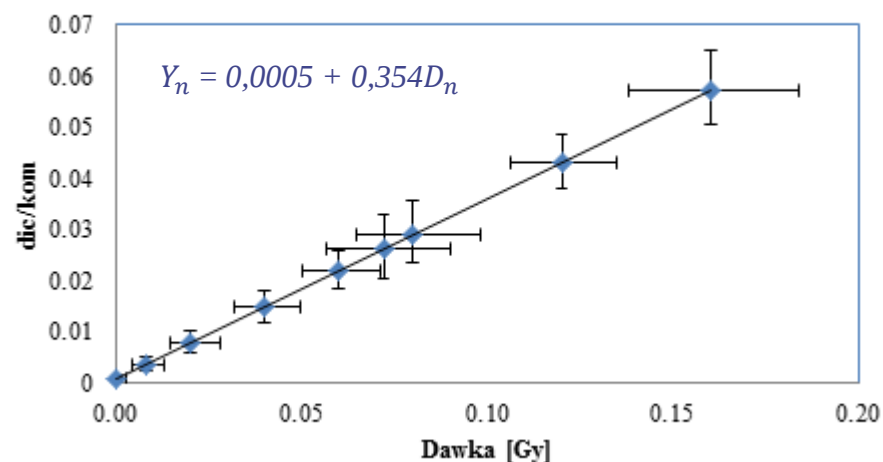
prom. neutronowe

$$Y = C + \alpha D$$

Krzywa dawka - skutek od promieniowania gamma

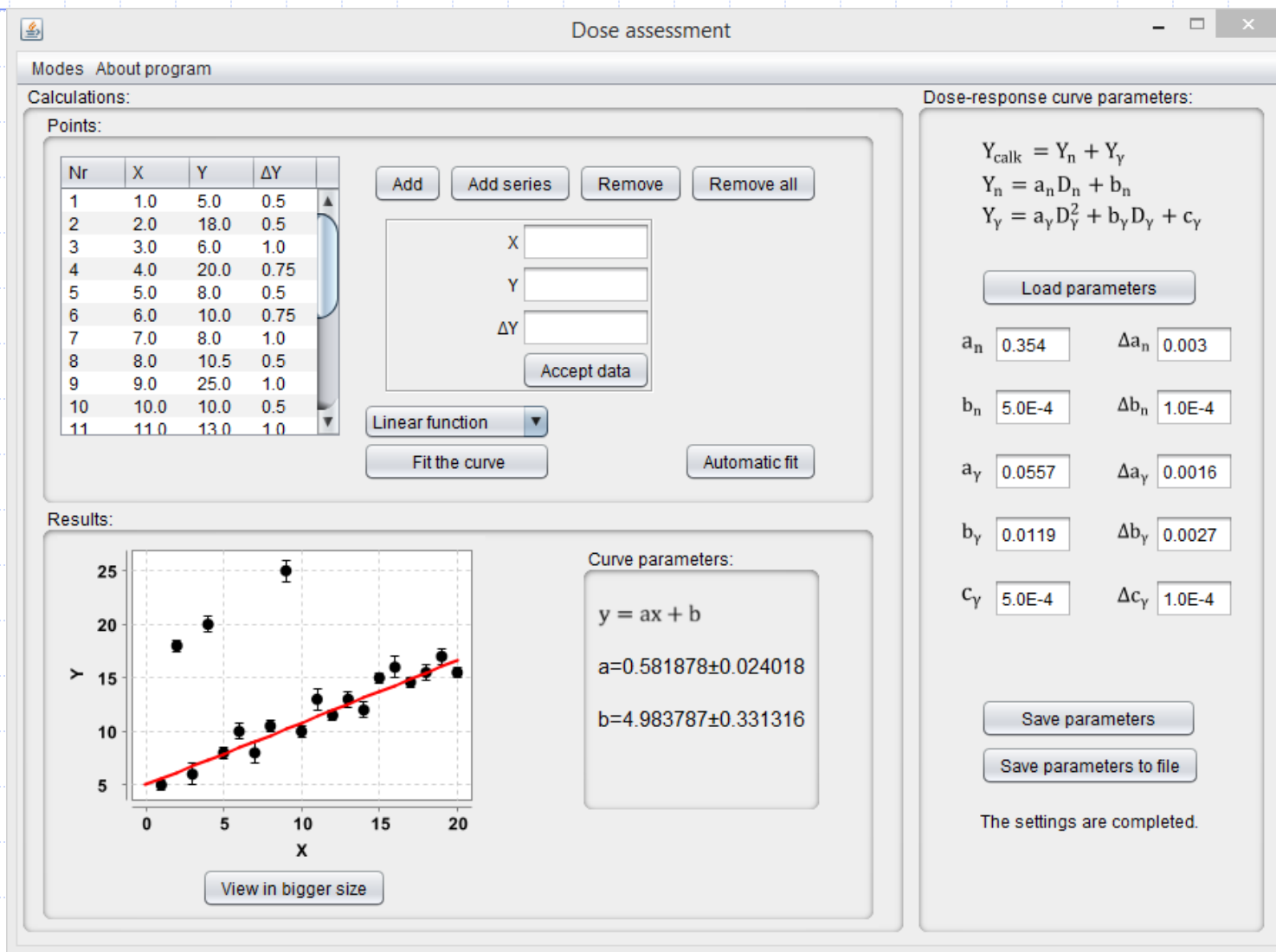


Krzywa dawka - skutek dla neutronów



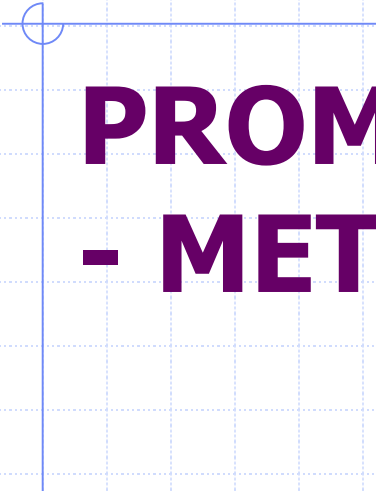
Y – częstość dicentryków,
 D – dawka,
 C – parametr kontrolny,
 α – współczynnik liniowy,
 β – współczynnik kwadratowy.

Krzywe można wyznaczać metodami klasycznymi lub bayesowskimi (gdy są outlier'y)



Jak szacować dawkę dla promieniowania mieszanego?

- ◆ Mając już wcześniej wyznaczoną in-vitro krzywą kalibracyjną i mikroskopowo zliczone dicentryki możemy rozpocząć szacowanie dawki
- ◆ Problem: dicentryki po fotonach niczym się nie różnią od dicentryków po neutronach
- ◆ Zazwyczaj znamy stosunek strumienia gamma/neutrony → metody klasyczne (iteracyjna i analityczna)
- ◆ Ale gdy nie znamy, to pojawia nam się dodatkowy problem → zakładamy pewien rozkład prawdopodobieństwa stosunku gamma/neutrony jako nasz prior → metody bayesowskie, metoda Monte Carlo



PROMIENIOWANIE MIESZANE - METODA ITERACYJNA

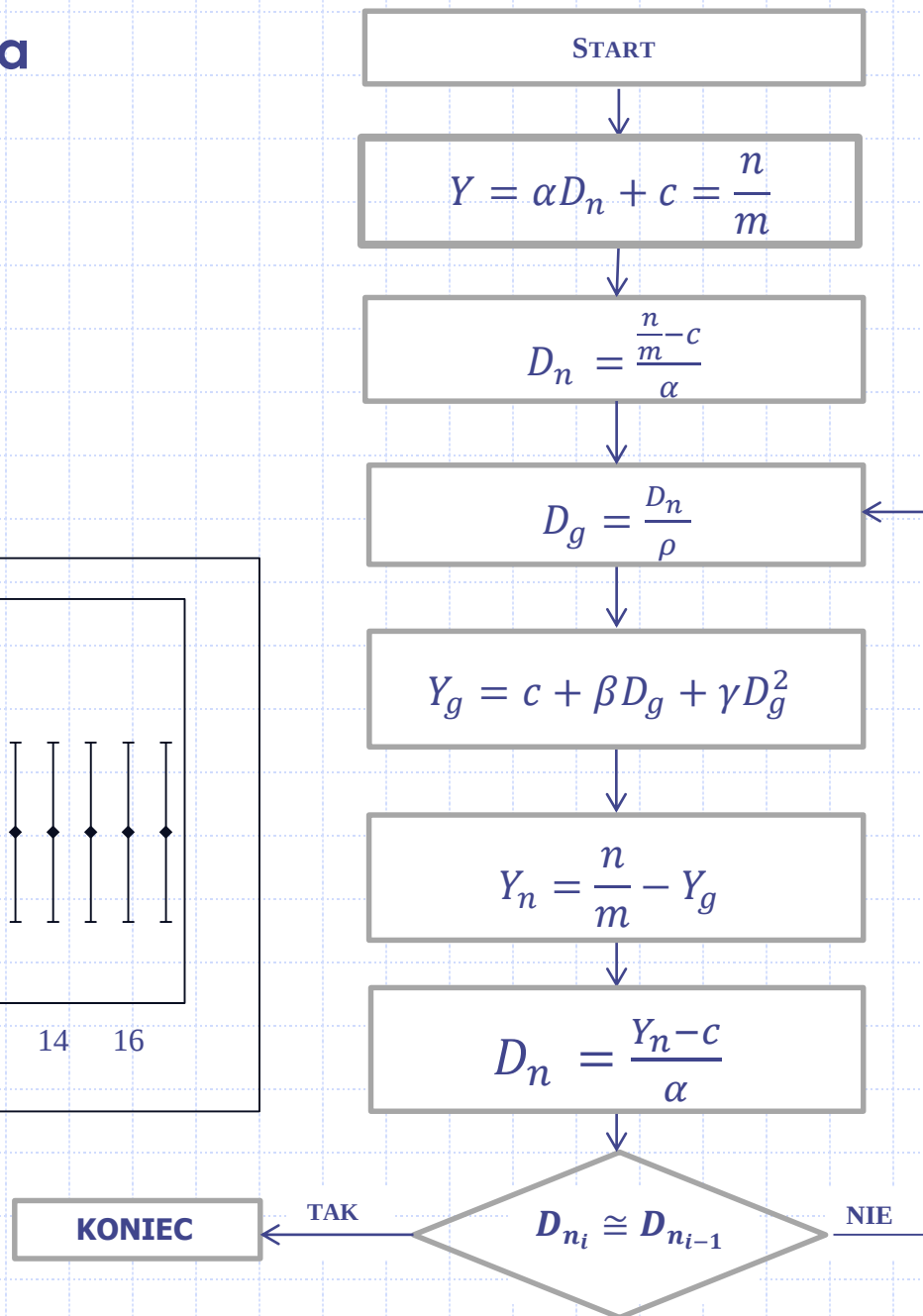
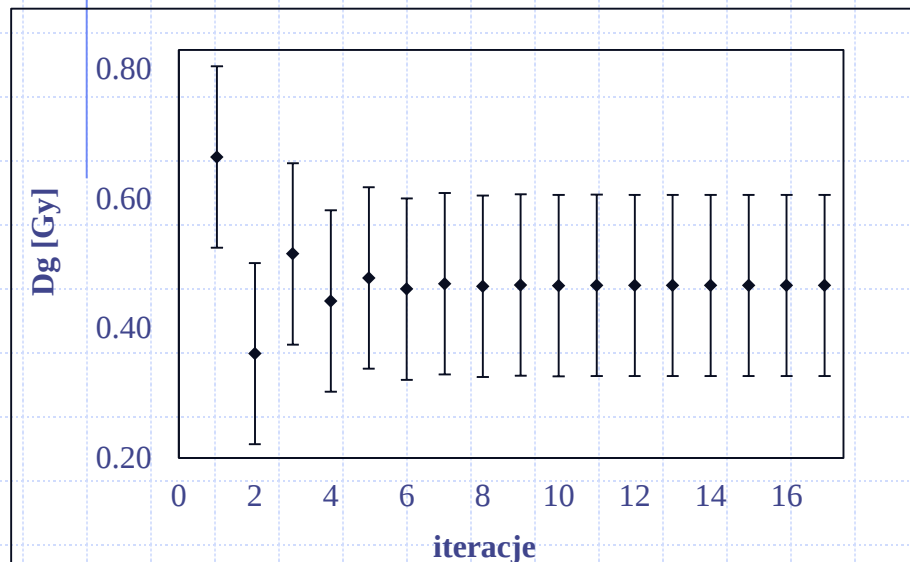
Metoda iteracyjna

$$Y_{n+\gamma} = Y_n + Y_\gamma$$

$$\rho = D_n/D_\gamma$$

$$Y_\gamma = c + \alpha D + \beta D^2$$

$$Y_n = c + \alpha D$$



Metoda iteracyjna – równania rekurencyjne

The iterative method involves performing several series of calculations using the same input data. Each consecutive series gives more accurate results, until the results of the next steps do not change significantly any more. In this method, it is initially assumed that all aberrations found in the analyzed sample, y_f , are caused by neutron radiation, i.e., using the recurrence relation, $Y_{n_{i=0}} = y_f$. Thus, the neutron dose can be defined directly from Eq. 2, as:

$$D_{n_{i+1}} = \frac{Y_{n_i} - Y_0}{\alpha}. \quad (5)$$

The dose from gamma radiation in the $(i+1)^{\text{th}}$ step, $D_{g_{i+1}}$, is calculated with the use of the actual $D_{n_{i+1}}$ value and the neutron/gamma dose ratio, ρ , according to Eq. 6:

$$D_{g_{i+1}} = \frac{D_{n_{i+1}}}{\rho}, \quad (6)$$

also formulated as the recurrence equation. With information about the gamma dose, the dicentric frequency due to gamma radiation, $Y_{g_{i+1}}$, can be obtained from Eq. 1:

$$Y_{g_{i+1}} = Y_0 + \beta D_{g_{i+1}} + \gamma D_{g_{i+1}}^2. \quad (7)$$

The dicentric frequency caused by neutrons ($Y_{n_{i+1}}$) is then obtained (Eq. 8) by subtracting the gamma dicentric frequency from the measured aberrations, y_f :

$$Y_{n_{i+1}} = y_f - Y_{g_{i+1}}. \quad (8)$$

The neutron dose is estimated using Eq. 5 and the above steps are repeated using recurrence equations from Eqs. 5–8. With this algorithm, all parameters are calculated iteratively until their values are stable ($D_{x_i} \cong D_{x_{i-1}}$).

Obviously, the more repetitions done, the more accurate the achieved values will be. All the fitting parameters of the calibration curves (Y_0 , β , γ , and α) as well as the ratio of doses (ρ) should be calculated in advance. However, a significant disadvantage of the iterative method is the large effect of the propagation of uncertainty. The presented iterative algorithm is usually time-consuming and requires many repetitions to obtain final results. Hence, it was proposed to transform the iterative method into its analytical description, which was originally introduced by Fornalski (2014).

Radiation and Environmental Biophysics (2018) 57:195–203
https://doi.org/10.1007/s00411-018-0745-6

ORIGINAL ARTICLE

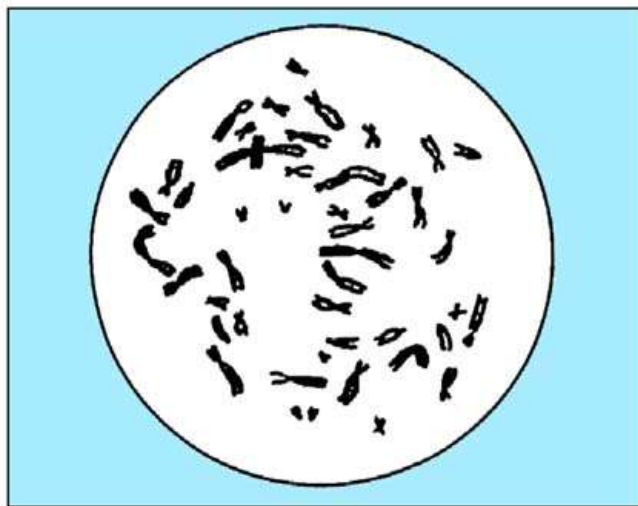
Analytical and quasi-Bayesian methods as development of the iterative approach for mixed radiation biodosimetry

Iwona Słonecka^{1,2} · Krzysztof Łukasik² · Krzysztof W. Fornalski^{3,4}

Metoda iteracyjna

- ◆ Jest to metoda najczęściej używana na świecie, rekomendowana przez IAEA (Międzynarodową Agencję Energii Atomowej)
- ◆ Metoda ta jest częścią akredytowanej procedury badawczej w CLOR
- ◆ Używają ją biolodzy
- ◆ Dla fizyków jest naiwna...

Publikacje MAEA



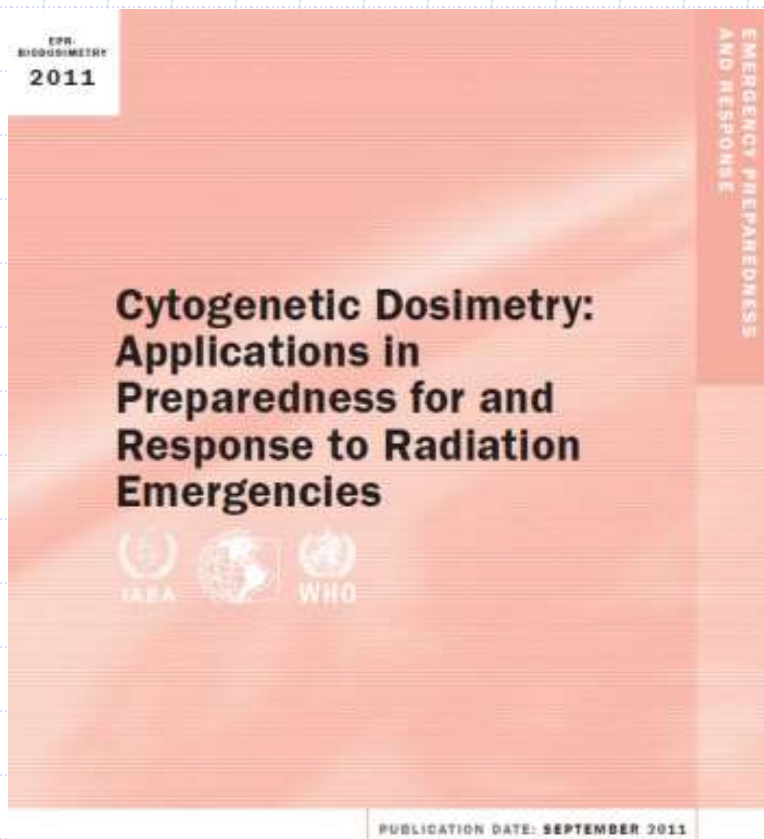
TECHNICAL REPORTS SERIES No. 405

Cytogenetic Analysis for Radiation Dose Assessment

A Manual



INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, VIENNA, 2001

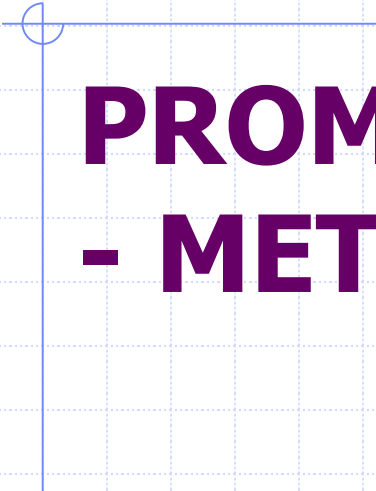


IAEA

International Atomic Energy Agency

Metoda iteracyjna i analityczna

- ◆ Metoda iteracyjna jest prosta, ale poprzez efekt motyla przy kolejnych przybliżeniach zwiększa się nam niepewność
- ◆ De facto metoda ta bazuje na 2 równaniach z 2 niewiadomymi, więc wystarczy je rozwiązać (→ metoda analityczna)



PROMIENIOWANIE MIESZANE - METODA ANALITYCZNA

Metoda analityczna

dose–response relationship for a mixed neutron and gamma radiation field may be described as a combination of Eqs. 1 and 2:

$$Y_{n+g}(D_n, D_g) = Y_0 + \alpha D_n + \beta D_g + \gamma D_g^2 \equiv y_f = \frac{u}{w},$$

which is usually called a combined linear-quadratic equation for the frequency of chromosome aberrations y_f

$$\theta = \frac{D_g}{D_g + D_n} = \frac{1}{\rho + 1}. \quad (9)$$

With Eqs. 3 and 9, D_g and D_n can be simply calculated as a function of θ (Fornalski 2014):

$$\begin{cases} D_g(\theta) = \frac{\sqrt{\left(\alpha \frac{1-\theta}{\theta} + \beta\right)^2 + 4\gamma(y_f - Y_0) - \left(\alpha \frac{1-\theta}{\theta} + \beta\right)}}{2\gamma} \\ D_n(\theta) = \frac{1-\theta}{\theta} D_g(\theta) \end{cases} \quad (10)$$

It is assumed that all constants (α , β , γ , y_f , Y_0 and θ) are precisely known from experimental data with proper uncertainties. The solution of Eq. 10 can be presented graphically in terms of dose and θ (Fig. 1).

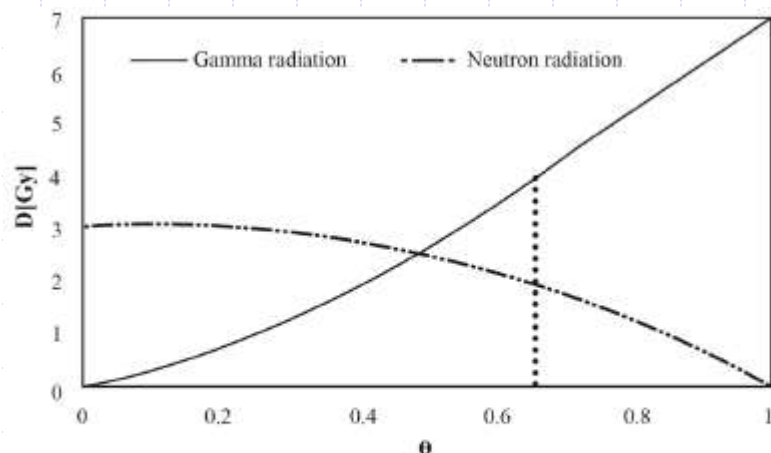


Fig.1 Distributions of gamma and neutron doses for a sample with 53 dicentric in 19 analyzed cells obtained with the analytical method. $\theta=0.653$ is marked with a dotted line

Zwykły układ 2 równań
z 2 niewiadomymi

PROMIENIOWANIE MIESZANE - METODY BAYESOWSKIE:

- * UPROSZCZONA**

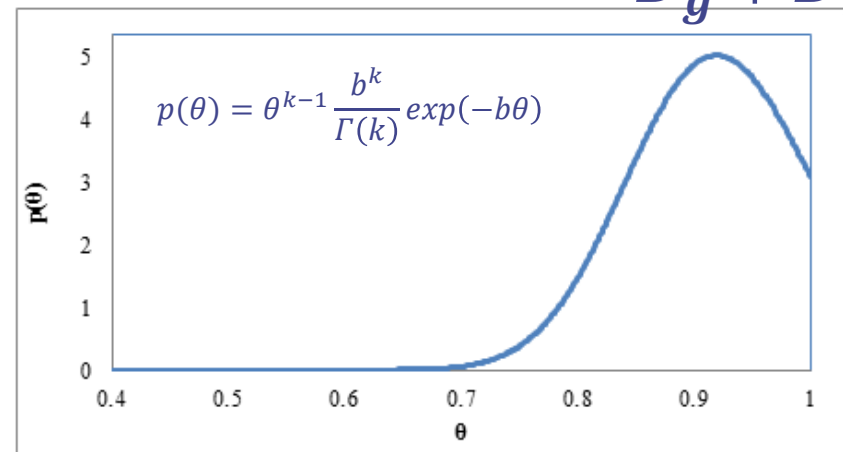
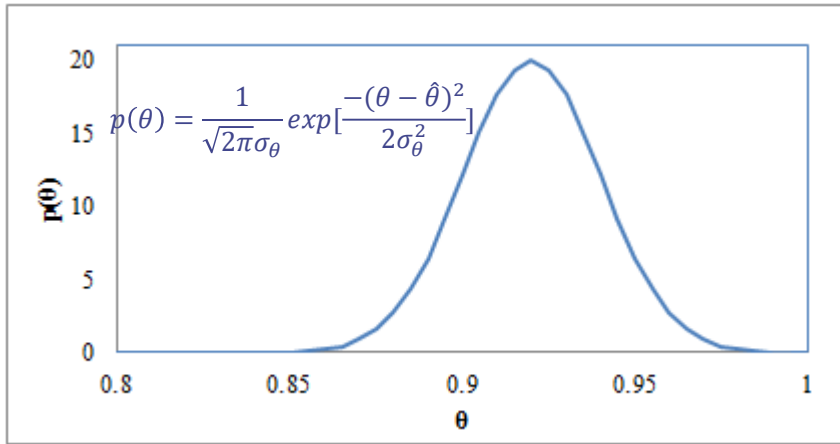
- * PEŁNA**

Metody bayesowskie

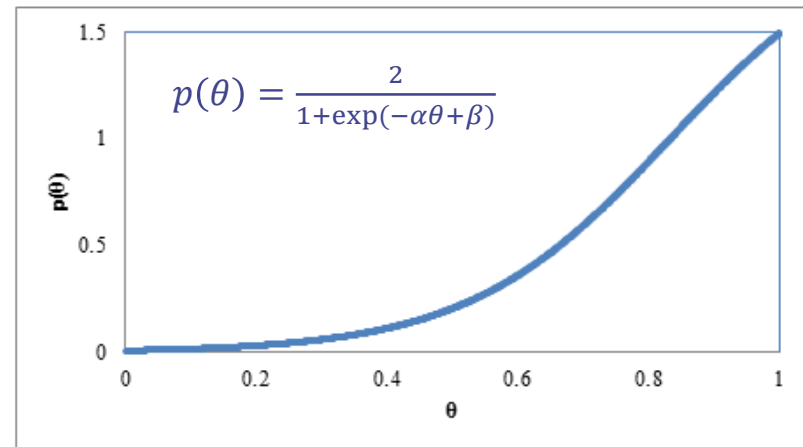
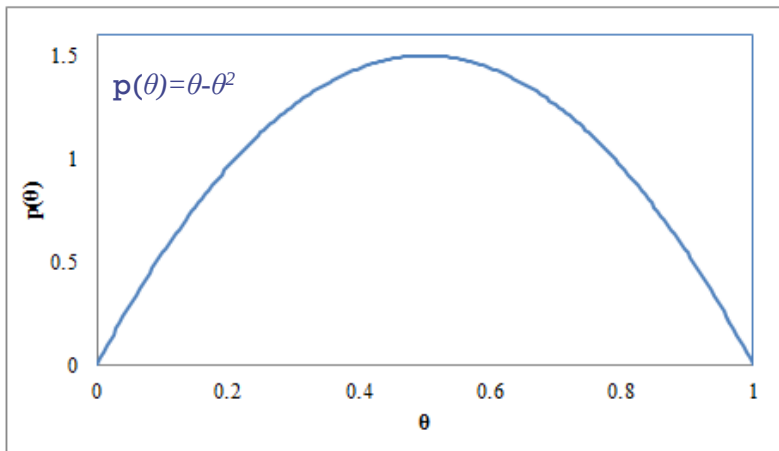
- ◆ Metoda iteracyjna i analityczna zakładają, że znamy stosunek strumienia fotonów do neutronów (dzięki klasycznej dozymetrii fizycznej)
- ◆ Ale dla przypadkowego narażenia osoby nieposiadającej dozymetru nie mamy tej informacji
- ◆ Wówczas stosunek ten opisujemy za pomocą prioru

- Informatywny prior $p(\theta)$:

$$\theta = \frac{D_g}{D_g + D_n}$$



- Nieinformatywny prior $p(\theta)$:



Pełna metoda bayesowska

◆ Zakładamy, że priorami opisane są wszystkie parametry, nawet parametry krzywych kalibracyjnych

Data obtained in the experiment are expressed formally as a likelihood function. In biological dose assessment, L can be found based on biophysical arguments, as a distribution of damages, which is given by Poisson statistics (IAEA 2011) and can be written as:

$$L = \frac{(w y_i)^u e^{-w y_i}}{u!}, \quad (6)$$

Consideration of these two sources (p and L) is the foundation of Bayes' statistics and allows transforming the prior PDF into a posterior PDF according to the Eq. 7:

$$\text{Posterior} \propto \text{Likelihood} \times \text{Prior} = L \cdot p. \quad (7)$$

Full Bayesian method—the Brame and Groer approach

In the original Brame and Groer approach, proper prior functions are used for the ρ or θ parameter as well as for the α , β and γ calibration curves parameters. Brame and Groer assumed that prior PDFs of curves parameters can be approximated by the Gamma distribution (the logarithm of a Gamma distribution has a simple form for analysis, i.e., for the maximum likelihood method):

$$p(\lambda) = \lambda^{k-1} \frac{z^k}{\Gamma(k)} \exp(-z\lambda), \quad (8)$$

where $\lambda = \{\alpha, \beta, \gamma\}$ are the dose–response curves parameters, and Γ is a Gamma function. Parameters k and z are the shape and scale parameters, respectively, different for different λ . With such an assumption, the posterior function of dose can be written as:

$$P(D_x) \propto \int \int \int \int L(D_x | \alpha, \beta, \gamma, \theta) p(\alpha) p(\beta) p(\gamma) p(\theta) d\alpha d\beta d\gamma d\theta. \quad (9)$$

The likelihood function, L , is given by the Poisson distribution (Eq. 6). Parameters $\lambda = \{\alpha, \beta, \gamma\}$ are given in the classical way with some standard deviation. Priors $p(\lambda)$ can be introduced by a Gamma distribution each, like in Eq. 8, or obtained in another way, for example, by the robust Bayesian regression analysis (Fornalski and Dobrzyński 2015) (which would enhance the Brame and Groer method and make it Bayesian in all aspects). The θ parameter (described by Eq. 5) is given in the transformed form of a scaled Gaussian distribution (Fig. 1):

$$p(\theta) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_\rho\theta^2} \exp \left[\frac{-1}{2\sigma_\rho^2} \left(\left(\frac{1}{\theta} - 1 \right) - \hat{\rho} \right)^2 \right], \quad (10)$$

where $\hat{\rho}$ is the expected value, σ_ρ the standard deviation, and θ a variable of distribution.

Uproszczona metoda bayesowska

- ◆ Zakładamy, że parametry krzywych kalibracyjnych są po prostu dane konkretnymi wartościami liczbowymi (co jest zgodne z praktyką laboratoryjną)

Therefore, in the method proposed here, transforming Eq. 7 into the form convenient for calculations, the probability distribution of absorbed dose can be expressed as:

$$P(D_x) = \int_0^1 L(D_x|\theta) p(\theta) d\theta, \quad (11)$$

where $x = \{\gamma, n\}$. Potential candidates for prior PDFs, $p(\theta)$, are detailed below. The likelihood functions for both absorbed doses, presented in the form of Eqs. 12 and 13, were obtained by the substitution of Eqs. 4 and 5 into Eq. 6:

$$L(\theta) = \frac{[w(Y_0 + \alpha \frac{1-\theta}{\theta} D_\gamma + \beta D_\gamma + \gamma D_\gamma^2)]^u}{u!} \cdot e^{-w(Y_0 + \alpha \frac{1-\theta}{\theta} D_\gamma + \beta D_\gamma + \gamma D_\gamma^2)}, \quad (12)$$

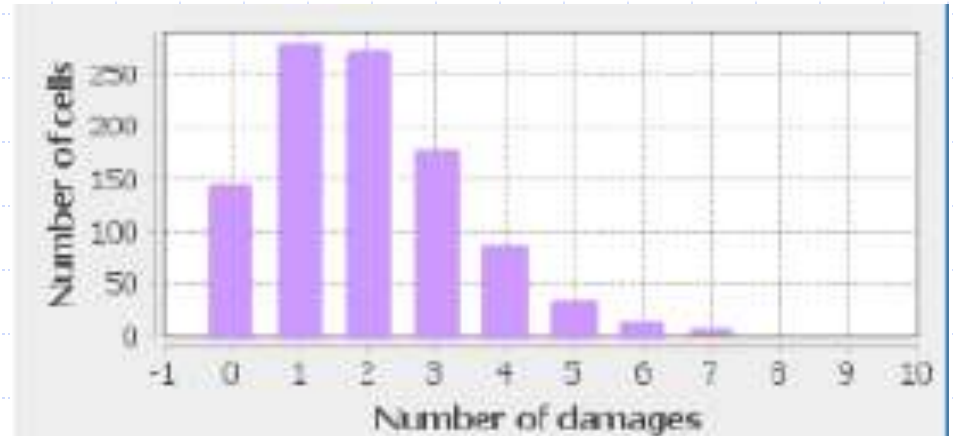
$$L(\theta) = \frac{\left[w \left(Y_0 + \alpha D_n + \beta \frac{\theta}{1-\theta} D_n + \gamma \left(\frac{\theta}{1-\theta} D_n \right)^2 \right) \right]^u}{u!} \cdot e^{-w \left(Y_0 + \alpha D_n + \beta \frac{\theta}{1-\theta} D_n + \gamma \left(\frac{\theta}{1-\theta} D_n \right)^2 \right)}, \quad (13)$$

Bayesowska funkcja wiarygodności (statystyka Poissona)

$$L = \frac{(m y_f)^n e^{-m y_f}}{n!}$$

$$\rho = \frac{D_n}{D_g}$$

$$\theta = \frac{D_g}{D_g + D_n} = \frac{1}{\rho + 1}$$

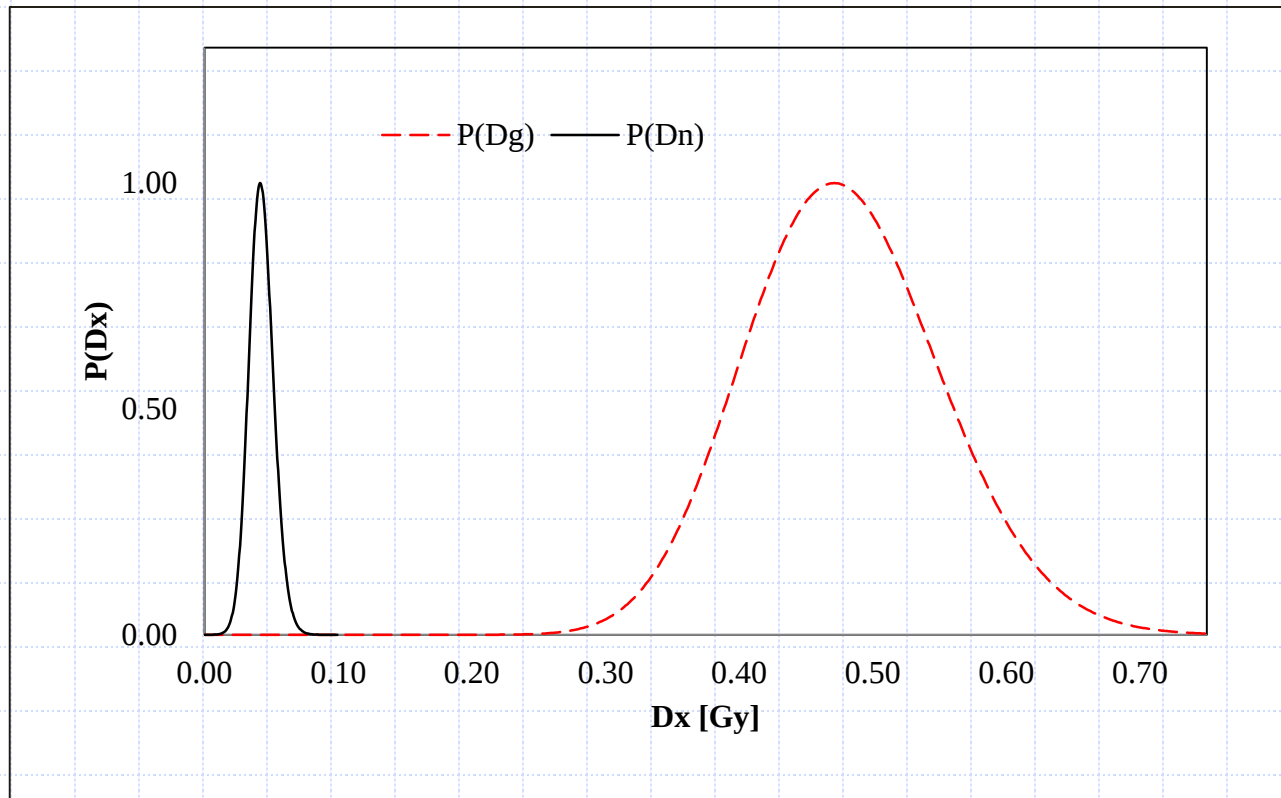


$$L(D_g|\theta) = \frac{[m(c + \alpha \frac{1-\theta}{\theta} D_g + \beta D_g + \gamma D_g^2)]^n}{n!} \cdot e^{-m(c + \alpha \frac{1-\theta}{\theta} D_g + \beta D_g + \gamma D_g^2)}$$

$$L(D_n|\theta) = \frac{[m(c + \alpha D_n + \beta \frac{\theta}{1-\theta} D_n + \gamma (\frac{\theta}{1-\theta} D_n)^2)]^n}{n!} \cdot e^{-m(c + \alpha D_n + \beta \frac{\theta}{1-\theta} D_n + \gamma (\frac{\theta}{1-\theta} D_n)^2)}$$

Dzięki temu mamy wynikowe prawdopodobieństwo a-posteriori

$$P(D_x|\theta) = \int_0^1 L(D_x|\theta) p(\theta) d\theta$$





Modes About program

Iterative method

Analytical method

Bayesian method

Calculations:

Prior:

Gaussian

i

$$p(\theta) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_\theta} \exp\left[-\frac{(\theta - \hat{\theta})^2}{2\sigma_\theta^2}\right]$$

 $\hat{\theta}$ 0.92 σ_θ 0.92

Draw prior

Sample parameters:

Number of dicentrics:

Number of cells:

Calculate

Results:

 D_n [Gy] D_Y [Gy] Y_n [dic/cell] Y_Y [dic/cell]

Dose-response curve parameters:

$$Y_{\text{calc}} = Y_n + Y_Y$$

$$Y_n = a_n D_n + b_n$$

$$Y_Y = a_Y D_Y^2 + b_Y D_Y + c_Y$$

Load parameters

 a_n 0.354 Δa_n 0.003 b_n 5.0E-4 Δb_n 1.0E-4 a_Y 0.0557 Δa_Y 0.0016 b_Y 0.0119 Δb_Y 0.0027 c_Y 5.0E-4 Δc_Y 1.0E-4

Save parameters

Save parameters to file

The settings are completed.

Initial data

Measured chromosome aberration frequency: Y_f

Calibration curves:

$$Y_n = \alpha D_n + c$$

 α β γ c

$$Y_g = \beta D_g + \gamma D_g^2 + c$$

 $\Delta\alpha$ $\Delta\beta$ $\Delta\gamma$ Δc

Open from file

Save to file

Clear

☒ Use a prior probability distribution 

$$p(\theta) \propto \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_\theta} \exp\left[-\frac{(\theta - \hat{\theta})^2}{2\sigma_\theta^2}\right]$$

Gaussian

Gaussian

Scaled Gaussian

Beta

Simplified Beta

Sigmoidal

Avrami

Uniform

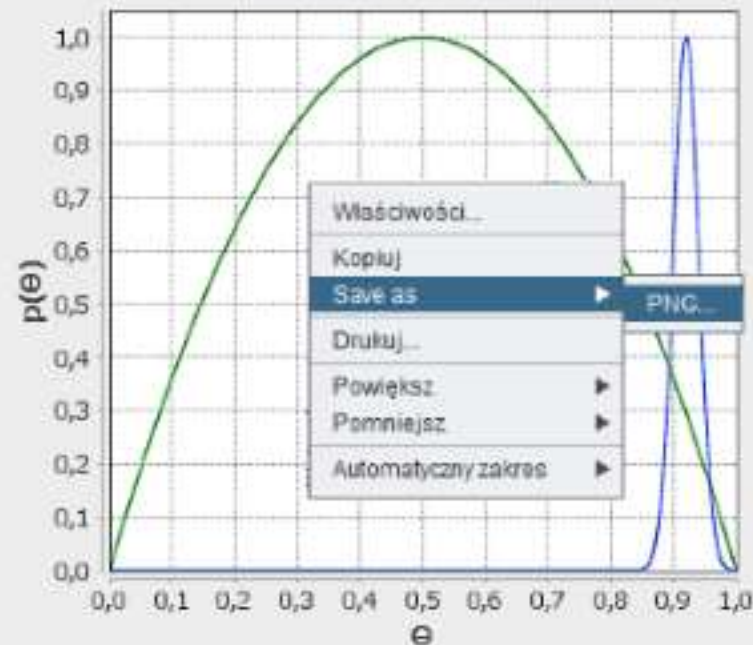
Constant

 σ_θ σ_θ p σ_p

Calculate

Draw prior

Clear graph



Results

 D_n [Gy] D_g [Gy] D_{n+g} [Gy] Y_n [%/cell] Y_g [%/cell] Y_{n+g} [%/cell]

Porównanie metod

- ◆ Uwaga: metody bayesowskie zakładają, że stosunek jednego typu promieniowania do drugiego (bo wciąż mówimy o promieniowaniu mieszanym) nie jest precyzyjny i przez to musi być zadany priorem – mimo to wyniki są bardzo dobre

Table 2 Comparison of results obtained with the iterative, full Bayesian and simplified Bayesian methods

Method	D_y [Gy]	*RE [%]	D_n [Gy]	*RE [%]
Iterative	3.670 ± 1.975	–	2.349 ± 1.342	–
Simplified Bayesian**	3.617 ± 1.134	1	2.287 ± 0.733	3
Full Bayesian***	3.635	1	2.318	1

*RE relative error, the difference between iterative and each next dose

** Scaled Gaussian prior was used to calculate the doses

*** Results were presented in (Brame and Groer 2003) in form of graphs without uncertainties

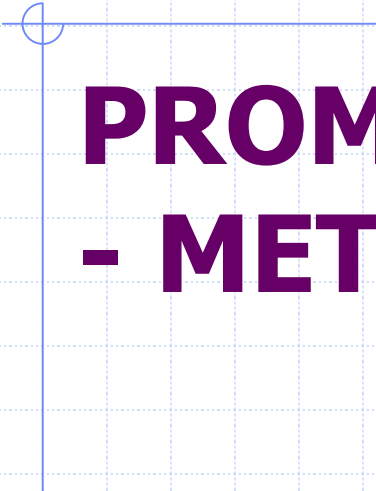
Porównanie metod

◆ Priory informatywne vs nieinformatywne

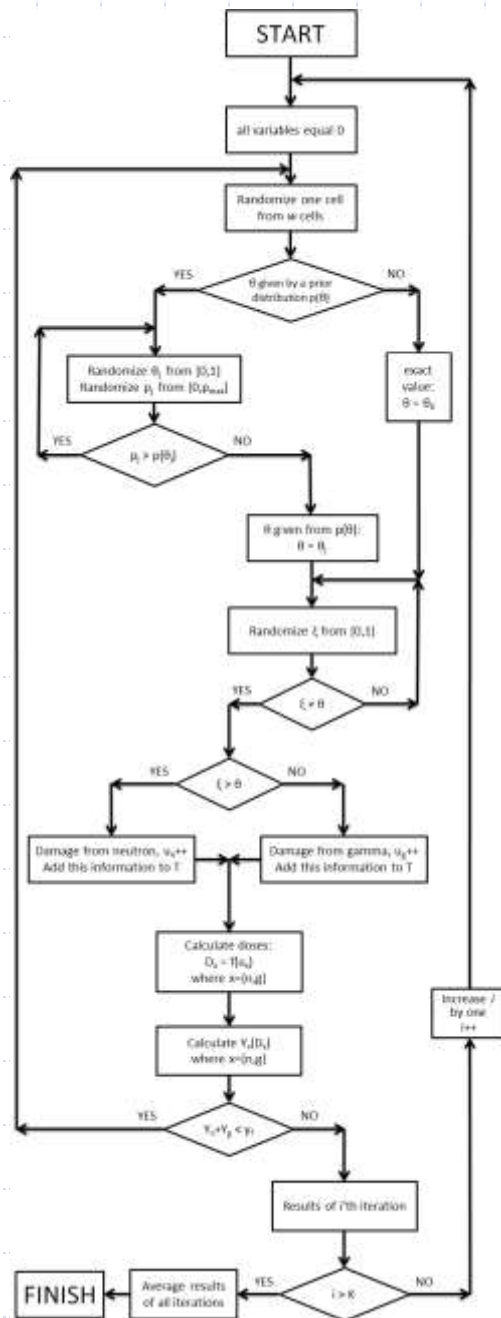
Table 3 Results of mixed dose assessment. In the case of the simplified Bayesian method several priors, both informative (INF) and non-informative (NON-INF) have been used

Method		D_T [Gy]	*RE [%]	D_n [Gy]	*RE [%]
Physical		0.782 ± 0.040	–	0.068 ± 0.003	–
Iterative		0.796 ± 0.093	2	0.069 ± 0.008	1
Simplified Bayesian** PRIORS					
INF	Gauss $\theta=0.92$	0.798 ± 0.103	2	0.071 ± 0.016	4
	Scaled Gauss $\theta=0.92$	0.798 ± 0.096	2	0.071 ± 0.014	3
	Beta $\theta=0.92$	0.760 ± 0.184	3	0.112 ± 0.041	65
NON-INF	Sigmoidal $\theta > 0.8$	0.900 ± 0.129	15	0.060 ± 0.025	12
	Sigmoidal $\theta > 0.5$	0.840 ± 0.225	7	0.146 ± 0.043	115
	$\theta-\theta^2$	0.199 ± 0.199	75	0.182 ± 0.034	168
	Constant	0.225 ± 0.354	71	0.185 ± 0.035	172

*RE relative error, the difference between actual–physical value of dose and each next dose



PROMIENIOWANIE MIESZANE - METODA MONTE CARLO



Metoda Monte Carlo

- podanie wartości θ lub priora (do wyboru)
- losowanie komórek z próbki wirtualnej
- program wykonuje kolejne iteracje, aż do momentu osiągnięcia w próbce podanej na wstępie częstości aberracji
- obliczenie dawek pochłoniętych od neutronów i od promieniowania gamma
- Jest to więc połączenie metody iteracyjnej i uproszczonej bayesowskiej

Wybór prioru i krzywej kalibracyjnej

Absorbed dose assessment

Initial data

Measured chromosome aberration frequency: Y_f 0.075 Information

Calibration curves:

$Y_n = \alpha D_n + c$ α 0.354 β 0.0119 γ 0.0557 c 0.0005

$Y_g = \beta D_g + \gamma D_g^2 + c$ $\Delta\alpha$ 0.003 $\Delta\beta$ 0.0027 $\Delta\gamma$ 0.0016 Δc 0.0001

Open from file Save to file Clear

☒ Use a prior probability distribution ?

Gaussian $p(\theta) \propto \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_\theta} \exp\left[-\frac{(\theta - \hat{\theta})^2}{2\sigma_\theta^2}\right]$

$\hat{\theta}$ 0.92 σ_θ 0.02

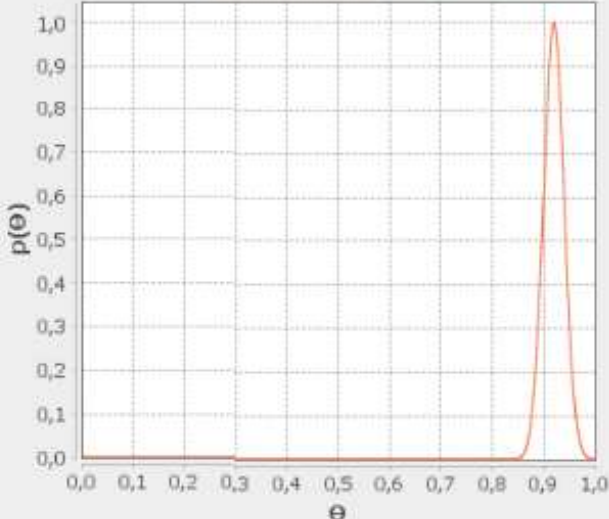
☐ Insert known data ?

θ σ_θ

ρ σ_ρ

Calculate

Draw prior Clear graph



Results

D_n [Gy] 0.072 ± 0.023 D_g [Gy] 0.828 ± 0.082 D_{n+g} [Gy] 0.9 ± 0.085

Y_n [$^{10}/\text{cal}$] 0.026 ± 0.008 Y_g [$^{10}/\text{cal}$] 0.049 ± 0.009 Y_{n+g} [$^{10}/\text{cal}$] 0.075 ± 0.012

Przykładowe wyniki

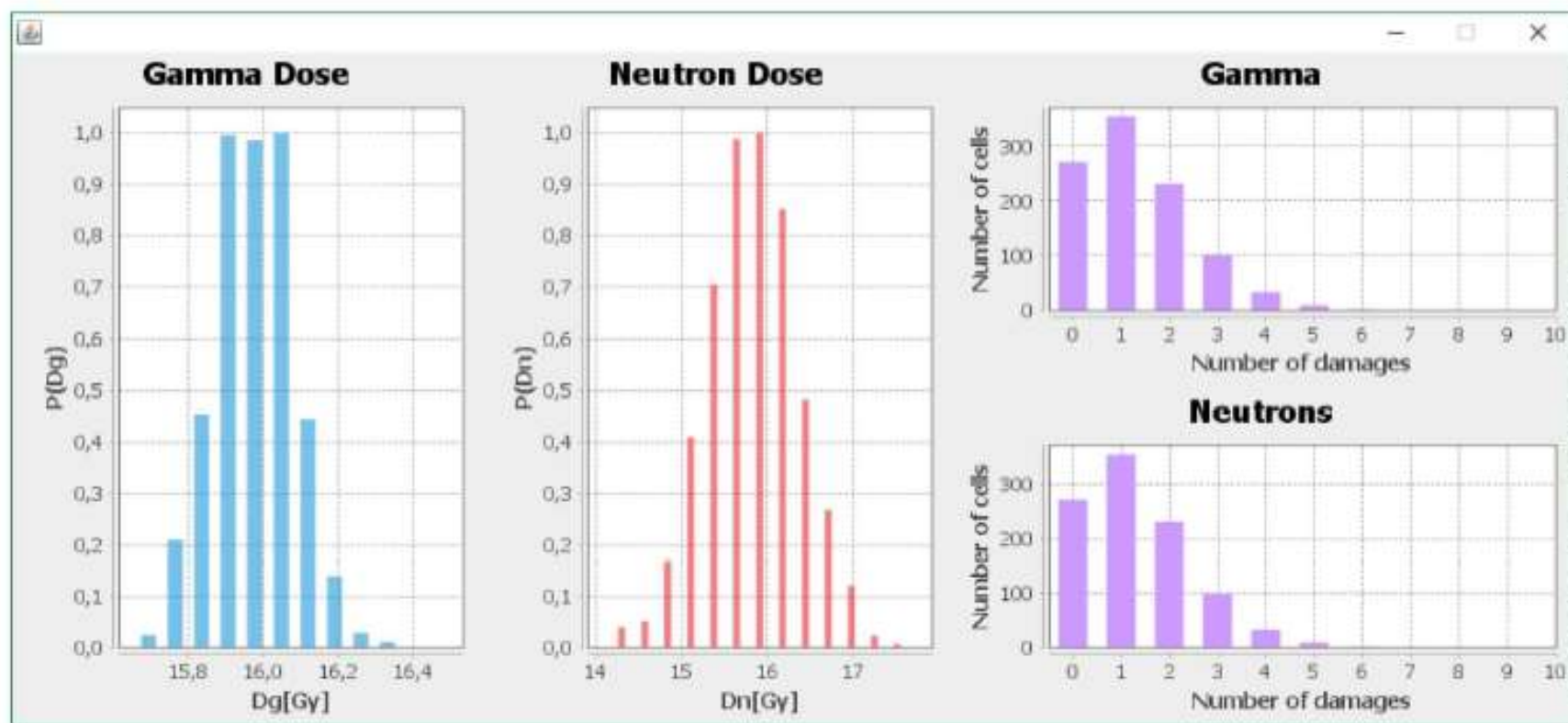
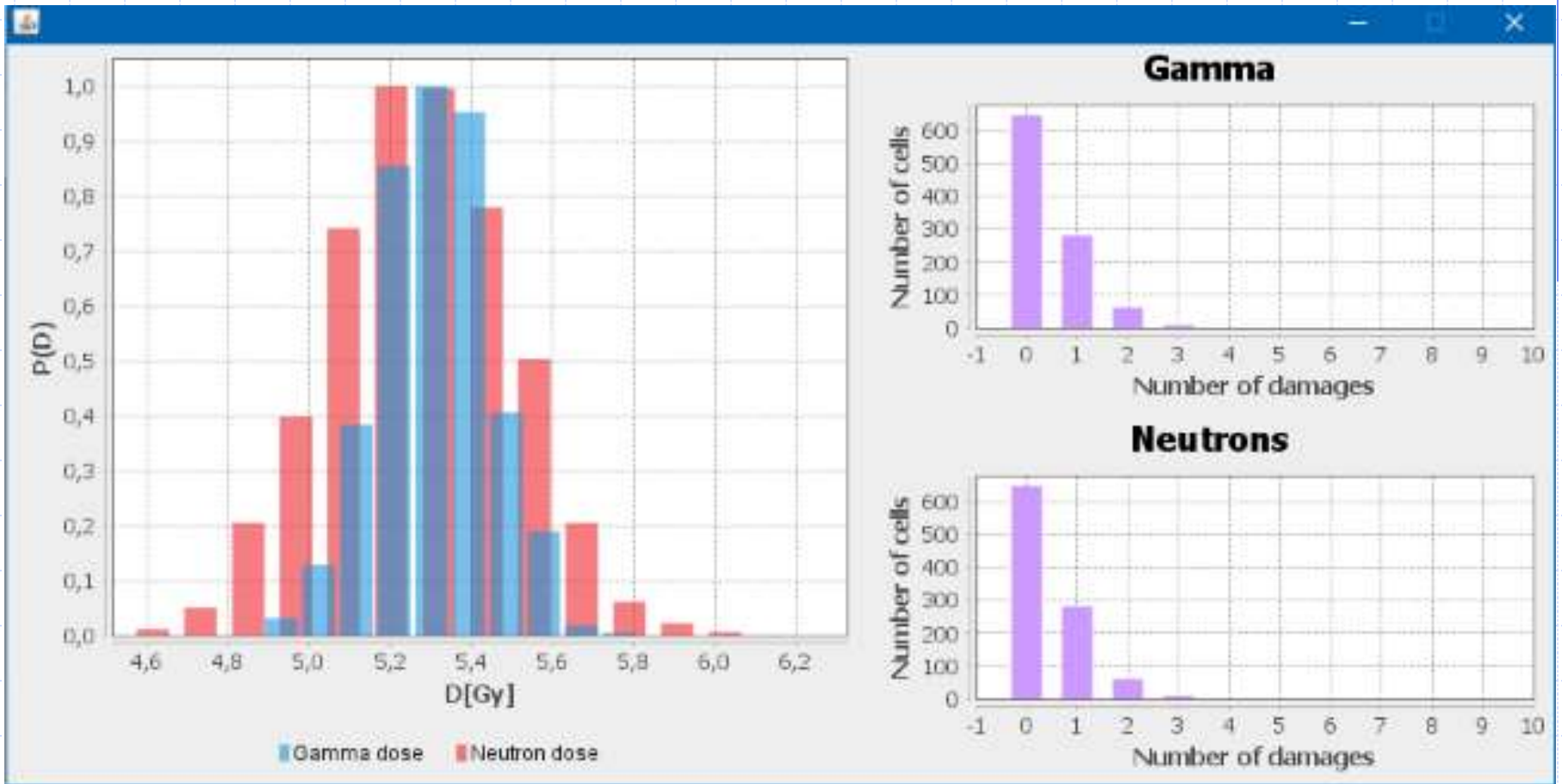
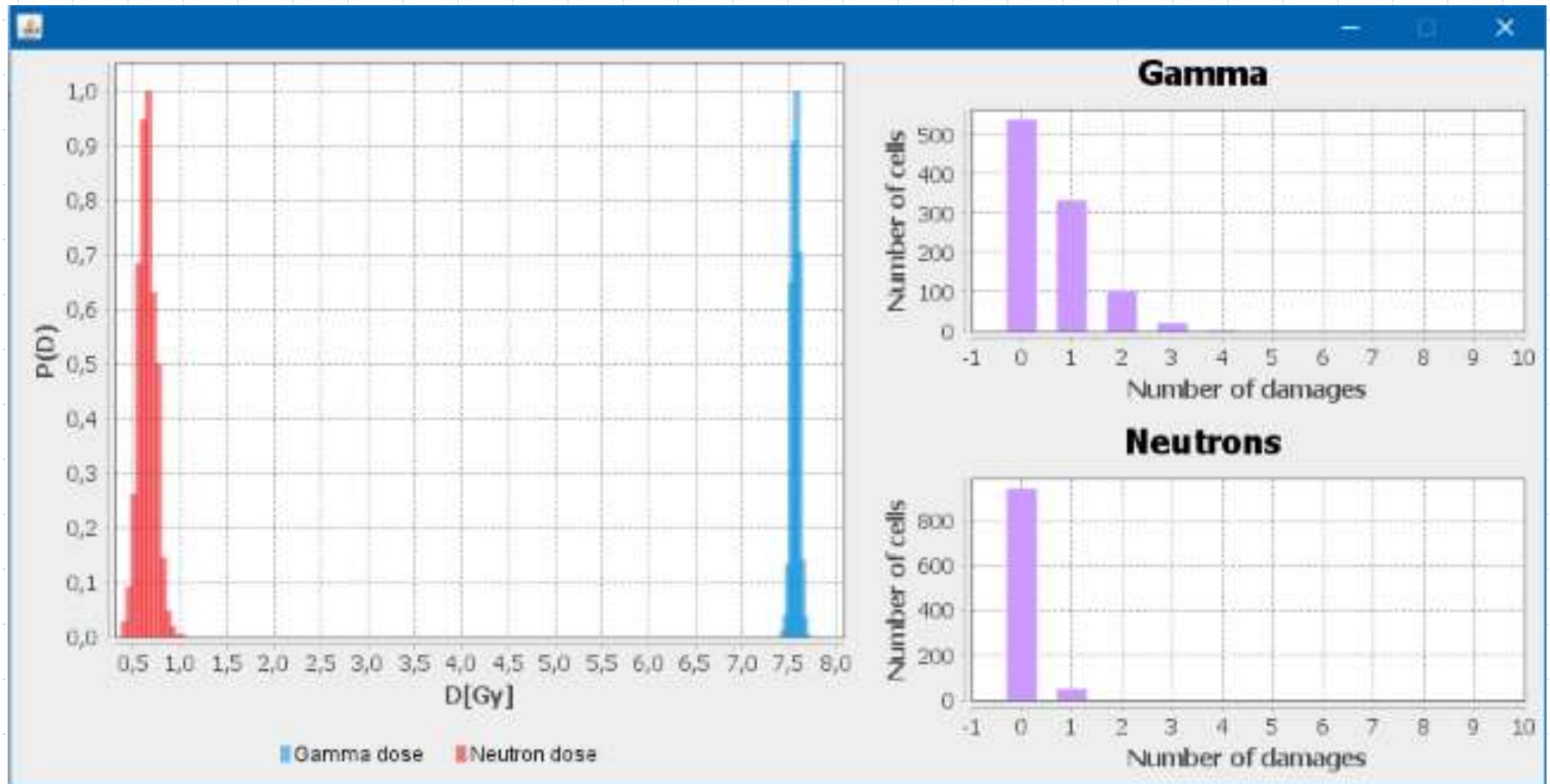


Fig. 4. Results for $y_f = 20$ using the Beta prior ($a = 2$, $b = 2$).



Results for $y_f = 3.5$ [dic/cell], $\theta = 0.5$, $D_t = 10.59$ [Gy].



Results for $y_f = 3.5$ [dic/cell], $\theta = 0.92$, $D_t = 8.2$ [Gy].

Alternative statistical methods for cytogenetic radiation biological dosimetry

Krzysztof Wojciech Fornalski ^{1,2}

¹⁾ PGE EJ 1 Sp. z o.o., Technology and Operations Office, ul. Mysia 2, 00-496 Warszawa, Poland

²⁾ contract of specified task with Central Laboratory for Radiological Protection (CLOR), ul. Konwaliowa 7, 03-194 Warszawa, Poland
e-mail: krzysztof.fornalski@gmail.com, krzysztof.fornalski@gkpge.pl

ABSTRACT

The paper presents alternative statistical methods for biological dosimetry, such as the Bayesian and Monte Carlo method. The classical Gaussian and robust Bayesian fit algorithms for the linear, linear-quadratic as well as saturated and critical calibration curves are described. The Bayesian model selection algorithm for those curves is also presented. In