

BIOFIZYKA RADIACYJNA

wykład #8

Krzysztof Wojciech Fornalski

Narodowe Centrum Badań Jądrowych
Wydział Fizyki, Politechnika Warszawska



PRZYPOMNIENIE Z POPRZEDNIEGO WYKŁADU

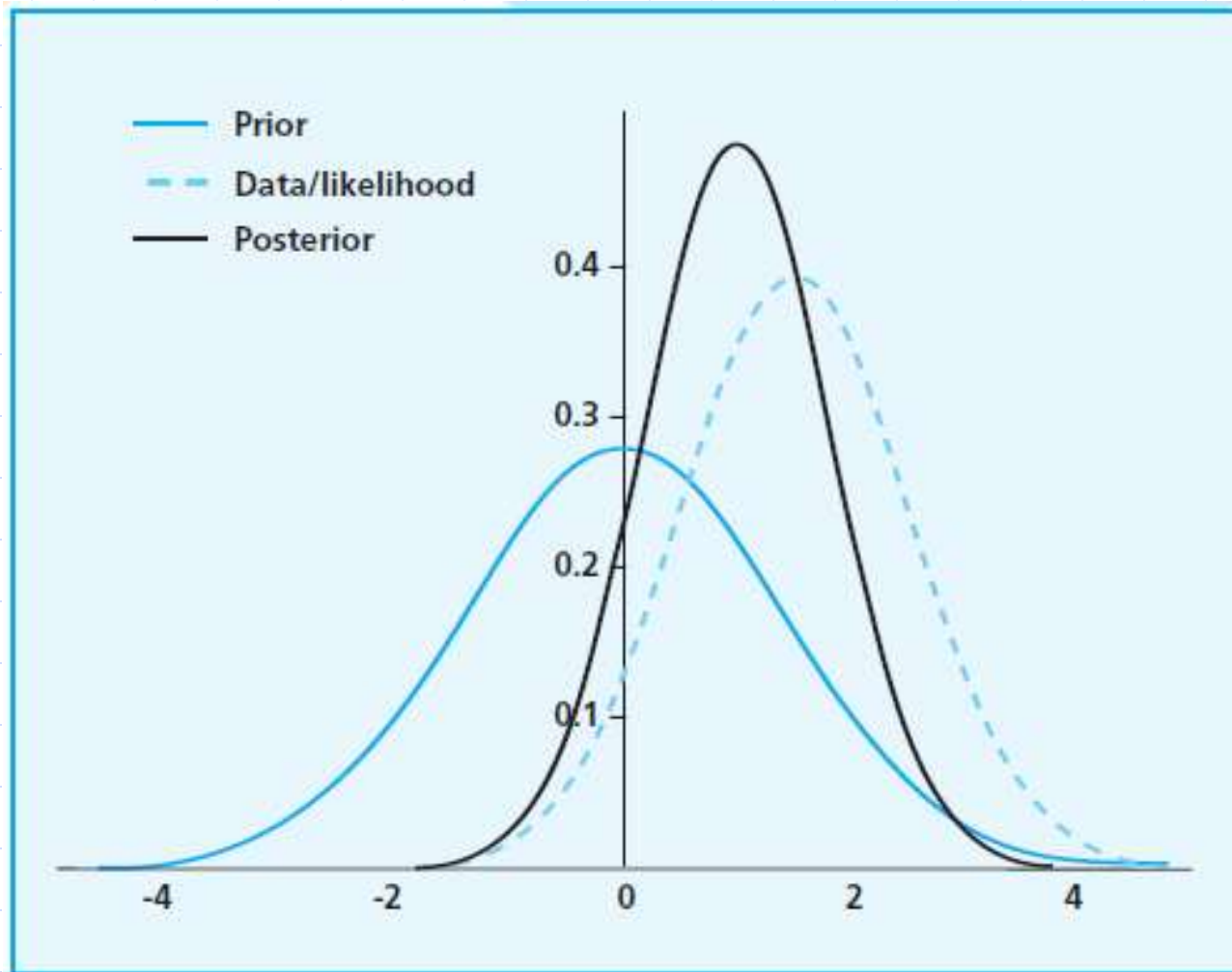
Rozumowanie bayesowskie

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

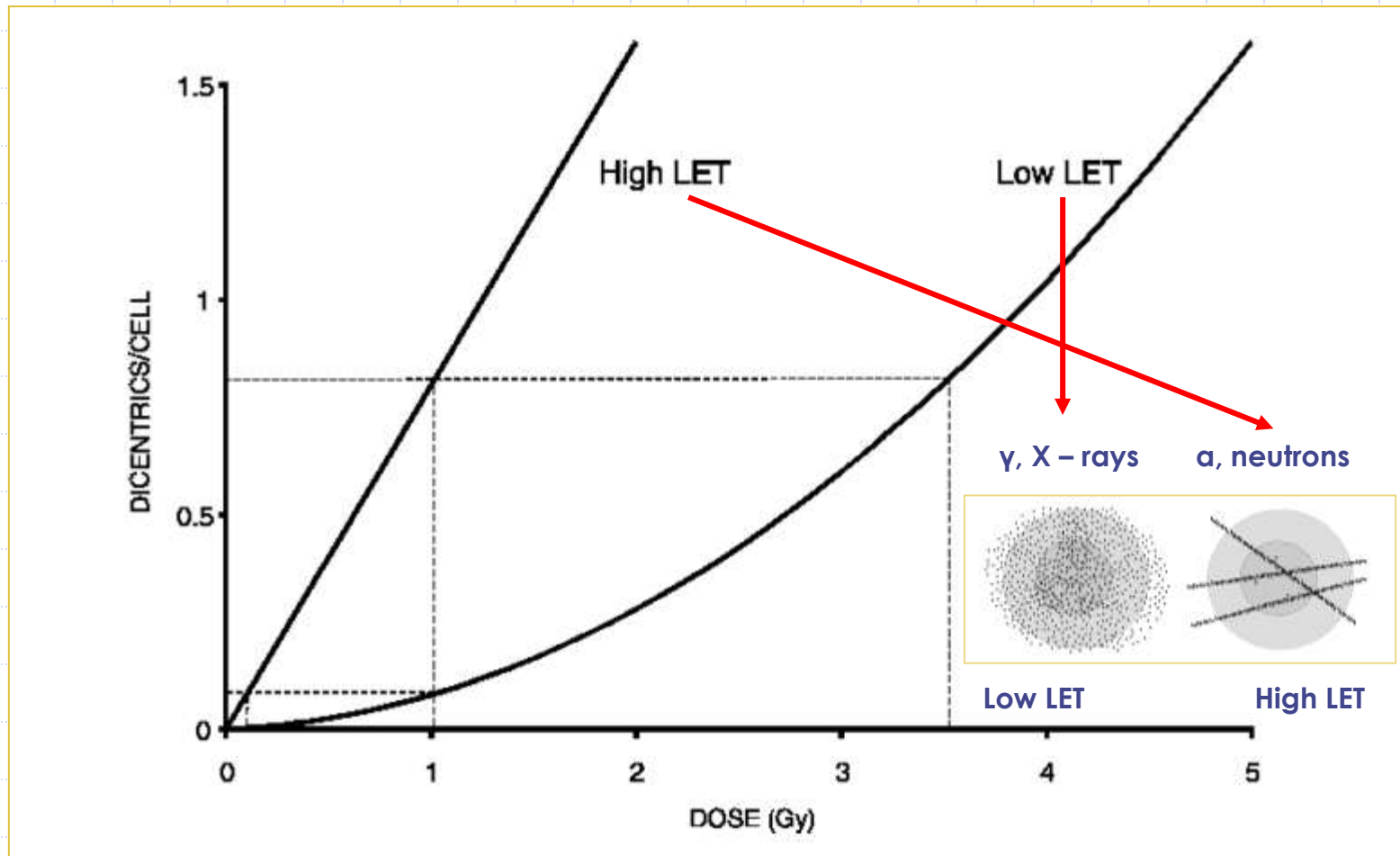
Powyższe równanie należy interpretować (i używać!) następująco: szukamy rozkładu p-twa jakiegoś parametru, np. wyniku w rzucie kostką. Rozkład ten jest naszym wynikiem (funkcja posterior). Wynik ten otrzymujemy wymnażając dwie inne funkcje: 1) wiarygodności (likelihood), która mówi o obiektywnych kryteriach (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.

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



Krzywa kalibracyjna dla dicentryków

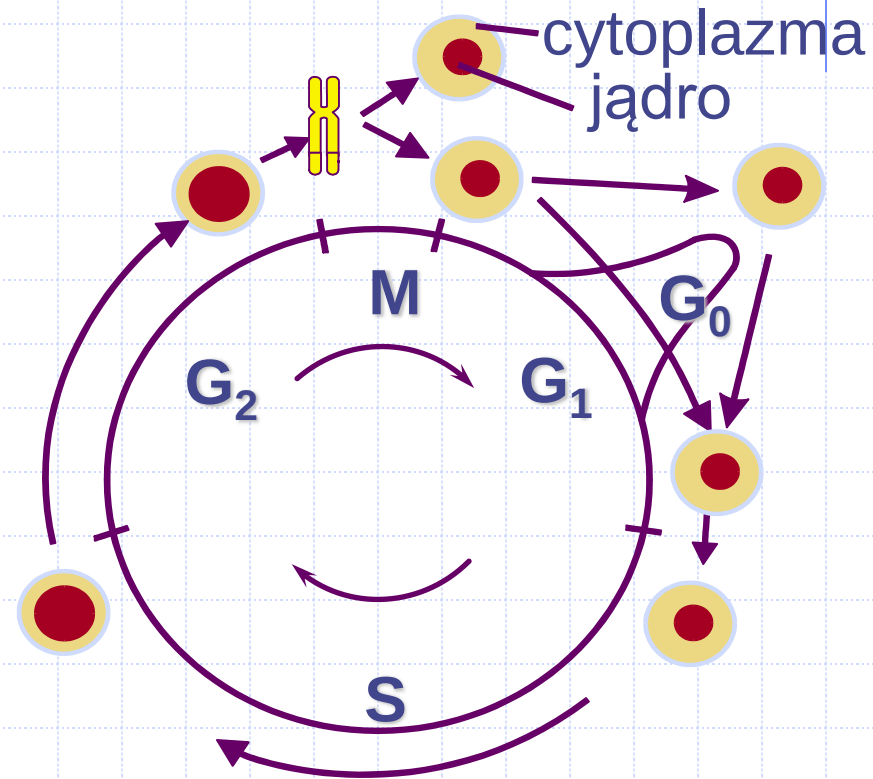




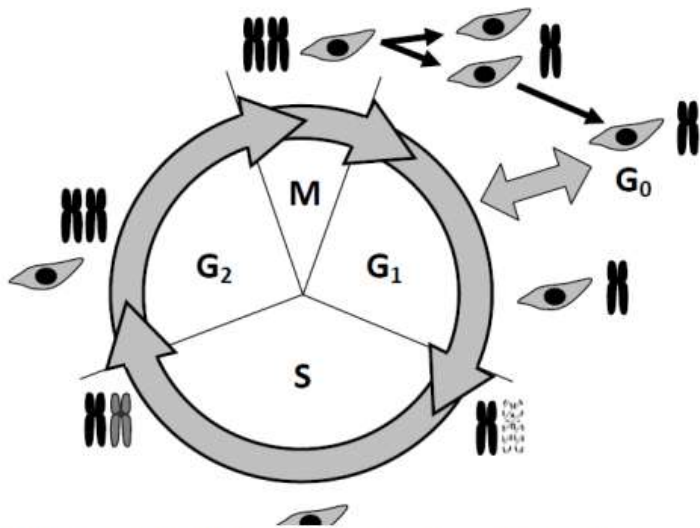
CYKL KOMÓRKOWY A ŚMIERTELNOŚĆ KOMÓREK

Schemat cyklu komórkowego

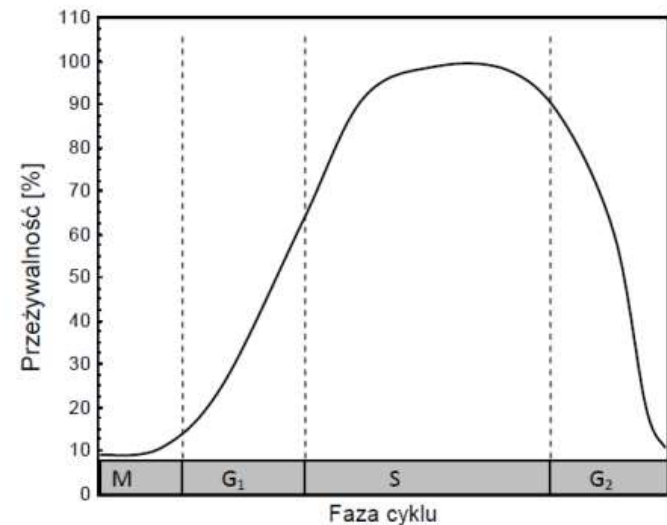
- ◆ M – mitoza (podział)
- ◆ G_0 – faza „spoczynku” komórek zróżnicowanych
- ◆ G_1 – faza poprzedzająca syntezę DNA
- ◆ S – synteza DNA
- ◆ G_2 – faza poprzedzająca mitozę
- ◆ Główną przyczyną śmierci komórki jest podwójnoniciowe uszkodzenie DNA (tj. DSB)



Promieniowrażliwość a cykl komórkowy



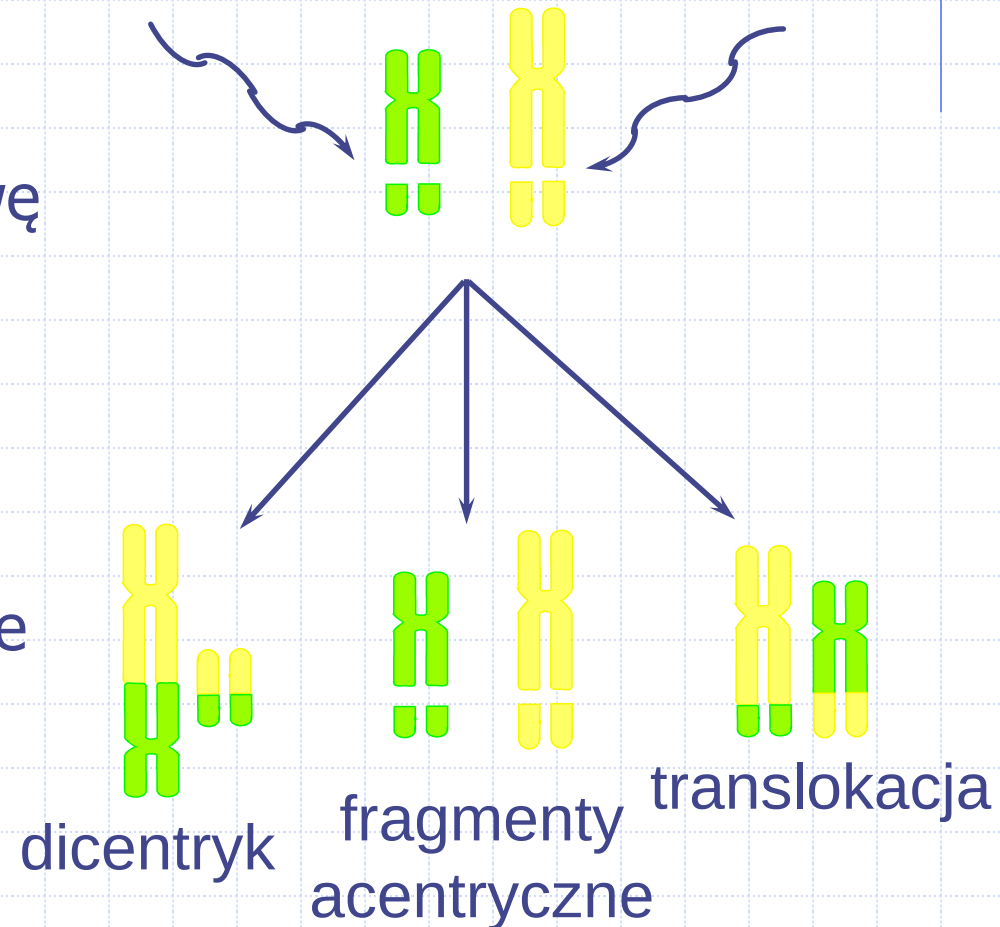
Rysunek 2.9-1. Schemat cyklu komórkowego. G₀ - faza spoczynkowa; G₁ - faza poprzedzająca syntezę DNA; S - faza syntezy DNA; G₂ - faza poprzedzająca mitozę; M - mitozę. Ilość DNA w komórce schematycznie pokazano jako chromosom.



Rysunek 2.9-2. Wrażliwość komórek na promieniowanie w poszczególnych fazach cyklu komórkowego (na podstawie [7], zmienione)

Śmierć mitotyczna

- ◆ Śmierć komórki związaną z przejściem przez mitozę nosi nazwę śmierci mitotycznej lub reprodukcyjnej.
- ◆ Przyczyną śmierci mitotycznej są zaburzenia morfologii chromosomów (głównie aberracje chromosomowe)
- ◆ „Katastrofa mitotyczna”



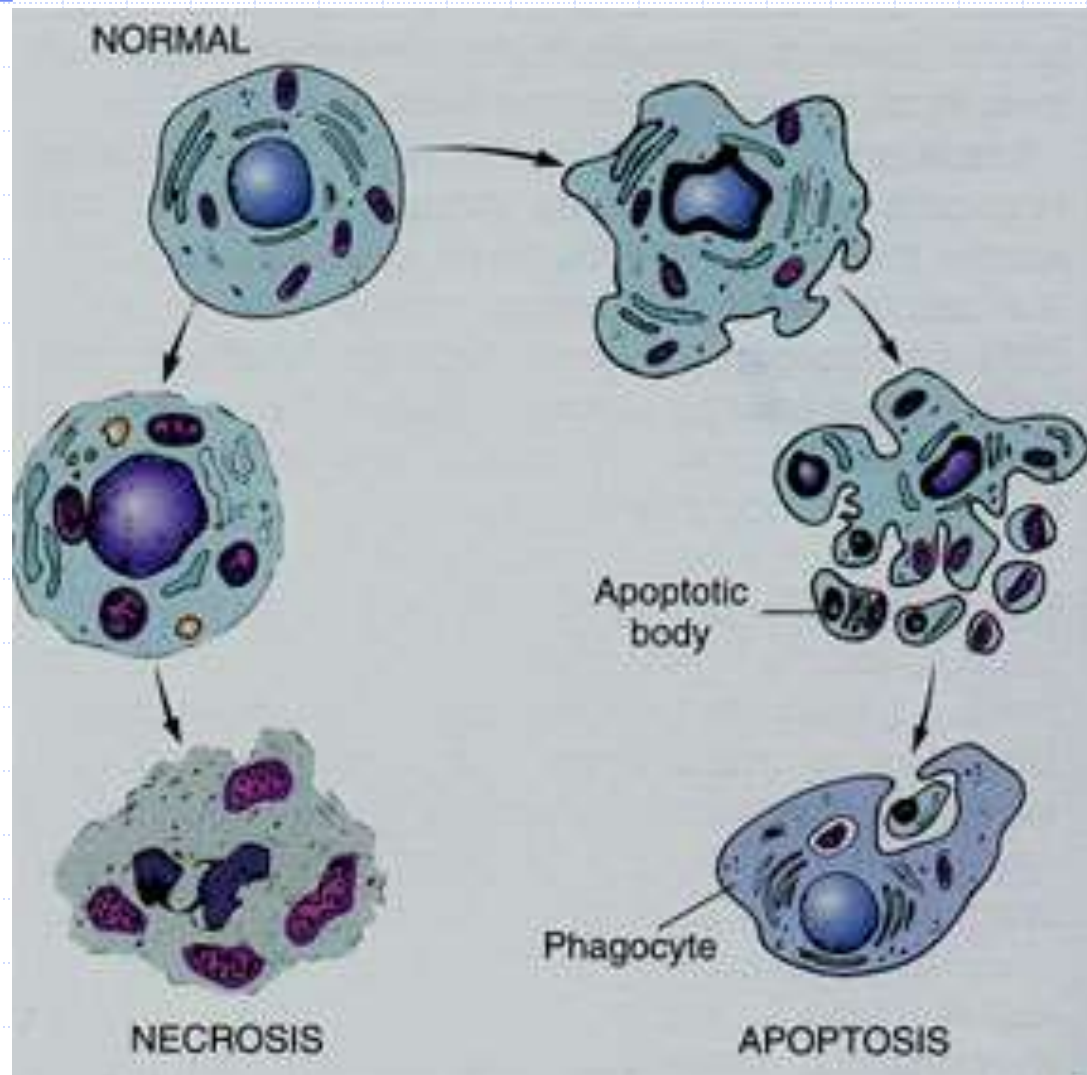
Śmierć mitotyczna (reprodukcyjna)

- ◆ Powstałe zlepy chromosomów nie zostają wcielone do jądra komórek potomnych, lecz pozostają w cytoplazmie, tworząc mikrojądra.
- ◆ Podczas kolejnej mitozy następuje ich utrata, co powoduje ubytek informacji genetycznej i śmierć komórki.
- ◆ Dopóki komórka nie podzieli się, aberracje chromosomowe pozostają w stanie utajonym, często nie zmieniając jej morfologii i metabolizmu.

Śmierć interfazalna

- ◆ Śmierć interfazalna komórek następuje w dowolnej części cyklu i zachodzi w ciągu od kilku do kilkudziesięciu godzin po napromienieniu.
- ◆ Dwa rodzaje śmierci interfazalnej:
 - śmierć apoptotyczna (aktywna) = apoptoza
 - śmierć nekrotyczna (poważne uszkodzenia) = nekroza

nekroza i apoptoza

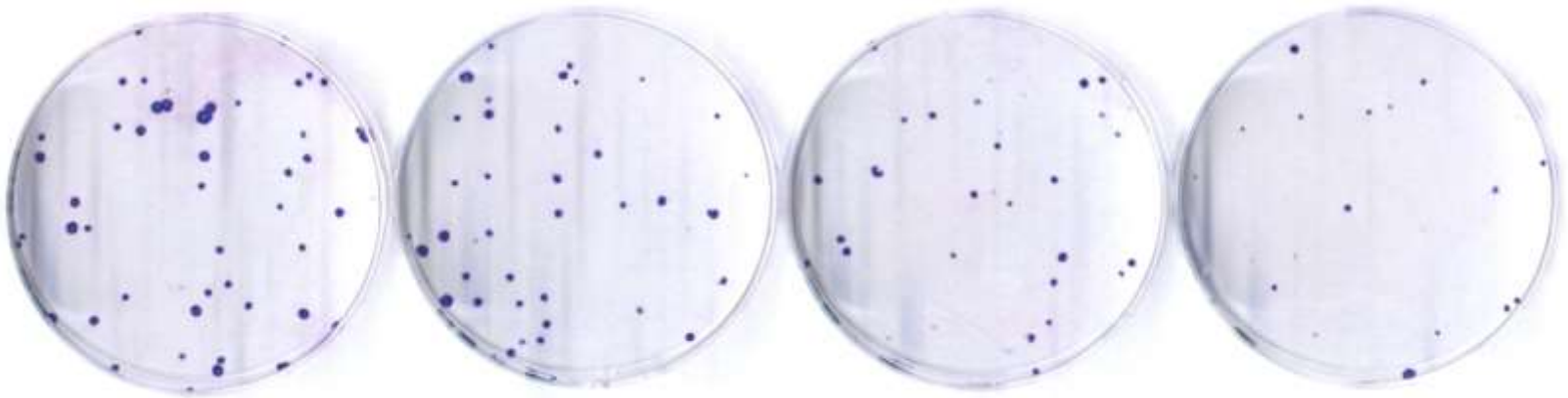




KRZYWE PRZEŻYWALNOŚCI KOMÓRKOWYCH

Przeżywalność komórek

Ilościowa ocena wpływu promieniowania na populację komórkową: jaka część populacji zachowa po napromienianiu zdolność do namnażania się, tj. zdolność wytworzenia kolonii zawierających ≥ 50 komórek po czasie odpowiadającym 5-6 podziałom komórkowym?



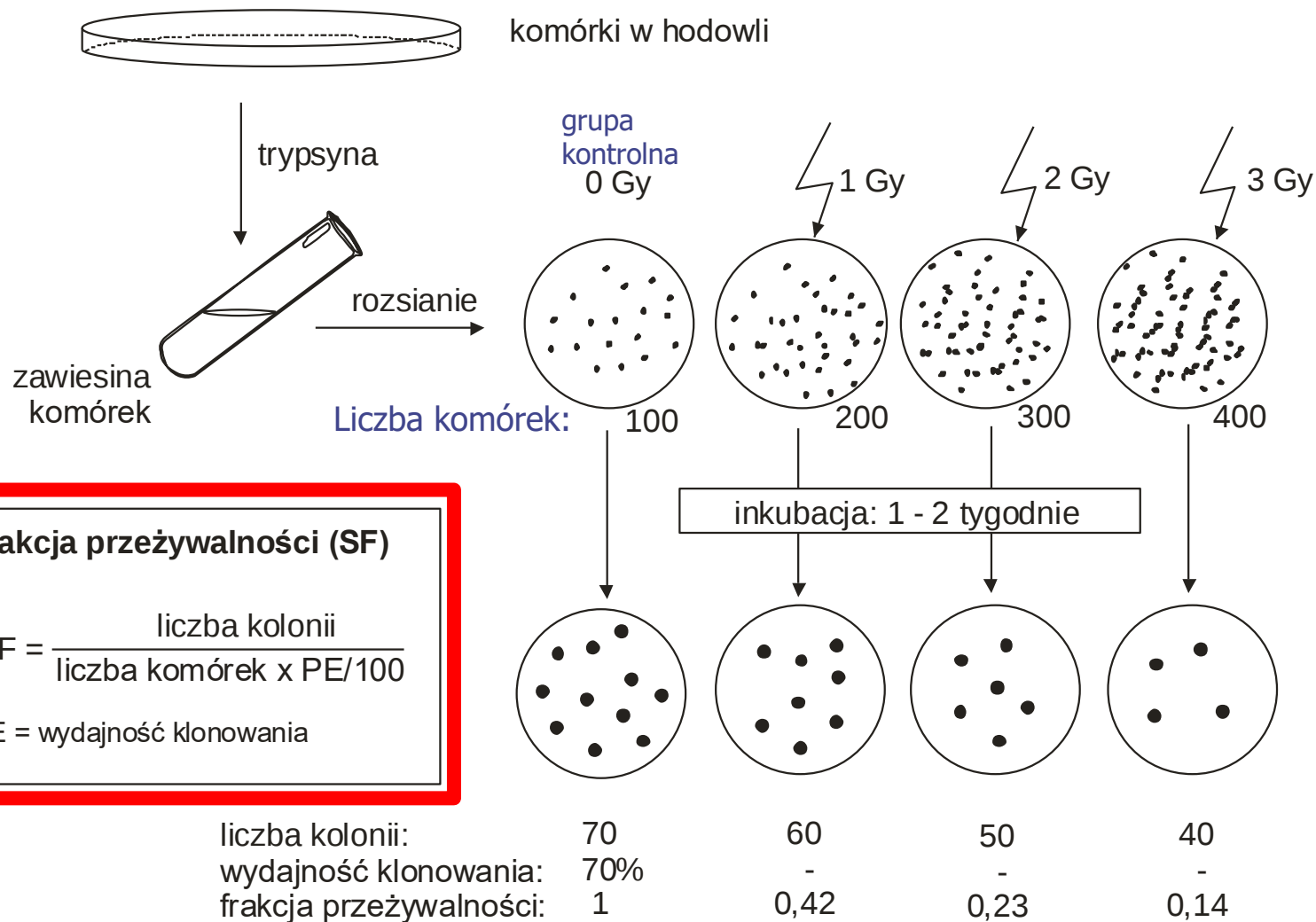
Przeżywalność komórek

- ◆ **Krzywa przeżywalności komórek** opisuje zależność pomiędzy dawką promieniowania jonizującego a liczbą komórek, które przeżyły
- ◆ Pojęcie **przeżycia** (ang. survival, S) i śmierci komórek może mieć różne definicje w zależności od kontekstu:
 - Komórki zróżnicowane, które nie proliferują (np. komórki mięśni, komórki nerwowe czy komórki wydzielnicze) uważane są za martwe wówczas, kiedy utracą swoją funkcję
 - Natomiast w przypadku komórek dzielących się (komórki macierzyste układu krwiotwórczego, czy komórki nabłonka jelit) śmierć oznacza utratę zdolności do proliferacji, czyli utratę integralności reprodukcyjnej. Niekiedy mówi się o tzw. **śmierci reprodukcyjnej**
- ◆ Jest to mierzony **punkt końcowy** (ang. end point) w eksperymentach prowadzonych w hodowlach komórkowych in vitro.
- ◆ Komórki, które przeżyją działanie promieniowania jonizującego, zachowają możliwość podziału i produkowania tzw. kolonii komórek nazywa się **komórkami klonogennymi** (ang. clonogenic)

Po co to jest?

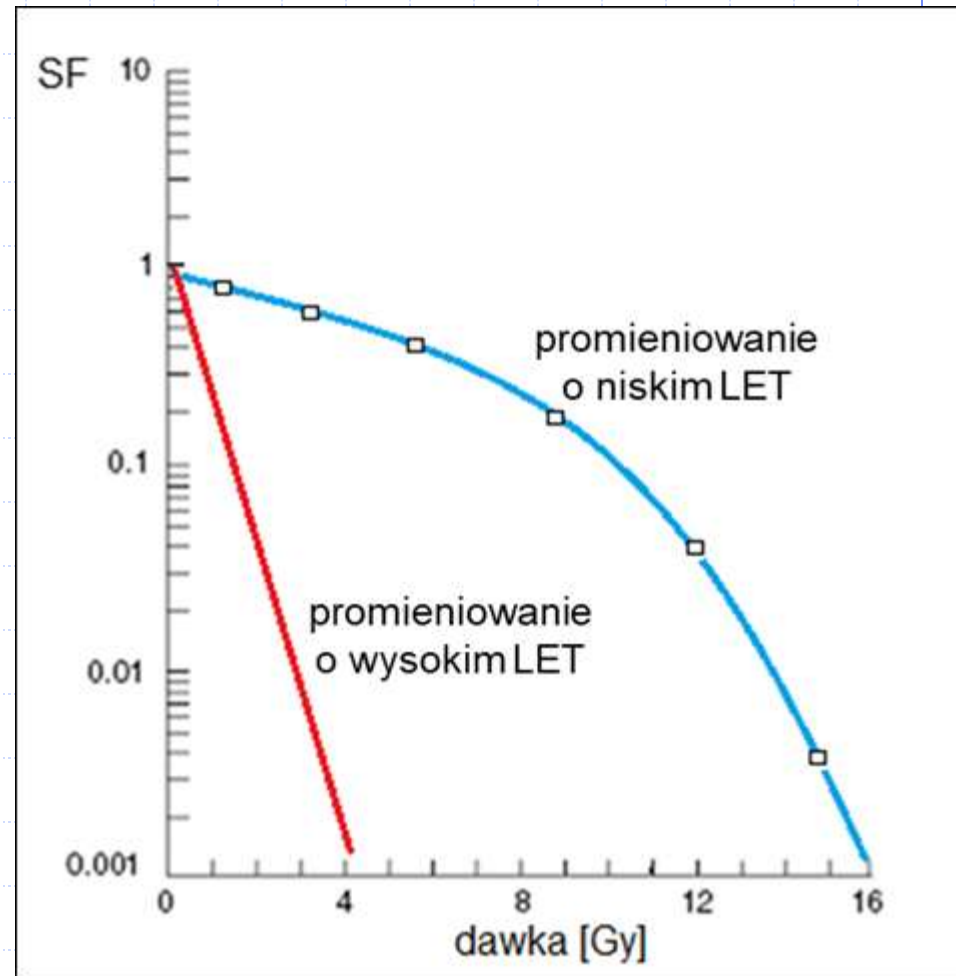
- ◆ Oprócz badań stricte naukowych przeżywalność komórkową bada się w przypadku **komórek nowotworowych**
- ◆ W przypadku nowotworów, które mają być wyeliminowane z organizmu konieczne jest zabicie komórek w rozumieniu definicji radiobiologicznej, tj. pozbawienie ich zdolności proliferacji, która odpowiada za rozprzestrzenianie się i wzrost agresywności
- ◆ W przypadku większości komórek poddanych działaniu promieniowania jonizującego śmierć następuje na skutek nieprawidłowego podziału, tj. w wyniku katastrofy mitotycznej
- ◆ Wykazano, że aby zniszczyć funkcje komórek dzielących się konieczne jest napromienienie dawką 100 Gy, natomiast w przypadku komórek proliferujących średnia dawka letalna wynosi zaledwie 2 Gy (stąd różnice w promieniowrażliwości)

Test przeżywalności

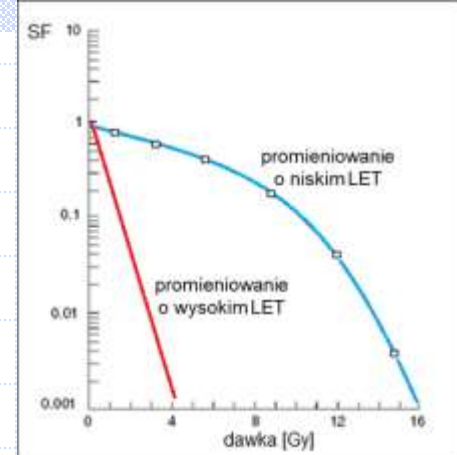


Krzywe przeżywalności

Krzywa przeżywalności komórek opisuje zależność pomiędzy dawką promieniowania jonizującego a liczbą komórek, które przeżyły. Jak wspomniano pojęcie przeżycia (ang. *survival*, *S*, lub *survival fraction*, *SF*) i śmierci komórek może mieć różne definicje w zależności od kontekstu (np. utrata funkcji do proliferacji = namnażania)



Krzywe przeżywalności



- ◆ Krzywe przeżywalności od dawki zwykle przedstawiane są w postaci liniowo-kwadratowej, gdzie przeżywalność jest oznaczona w skali logarytmicznej
- ◆ W przypadku niskich dawek promieniowania o niskim LET krzywa przeżywalności ma początkowo kształt prostej - oznacza to, że współczynnik przeżycia komórek (SF) jest wykładniczą funkcją dawki. Ze wzrostem dawki wykres przechodzi w krzywą, której nachylenie wzrasta w zakresie dawek do kilku grejów. Krzywa przeżycia komórek ma tendencję do ponownego przybierania kształtu prostej w przypadku wysokich dawek promieniowania. W praktyce klinicznej taka sytuacja miałaby miejsce wówczas, gdyby dzienna dawka frakcyjna przekraczała 2 Gy
- ◆ Dla wysokiego LET kształt krzywej przeżywalności jest zbliżony do linii prostej, zatem współczynnik przeżycia komórek jest wykładniczą funkcją dawki.

Wysokie LET lub duża promieniowrażliwość

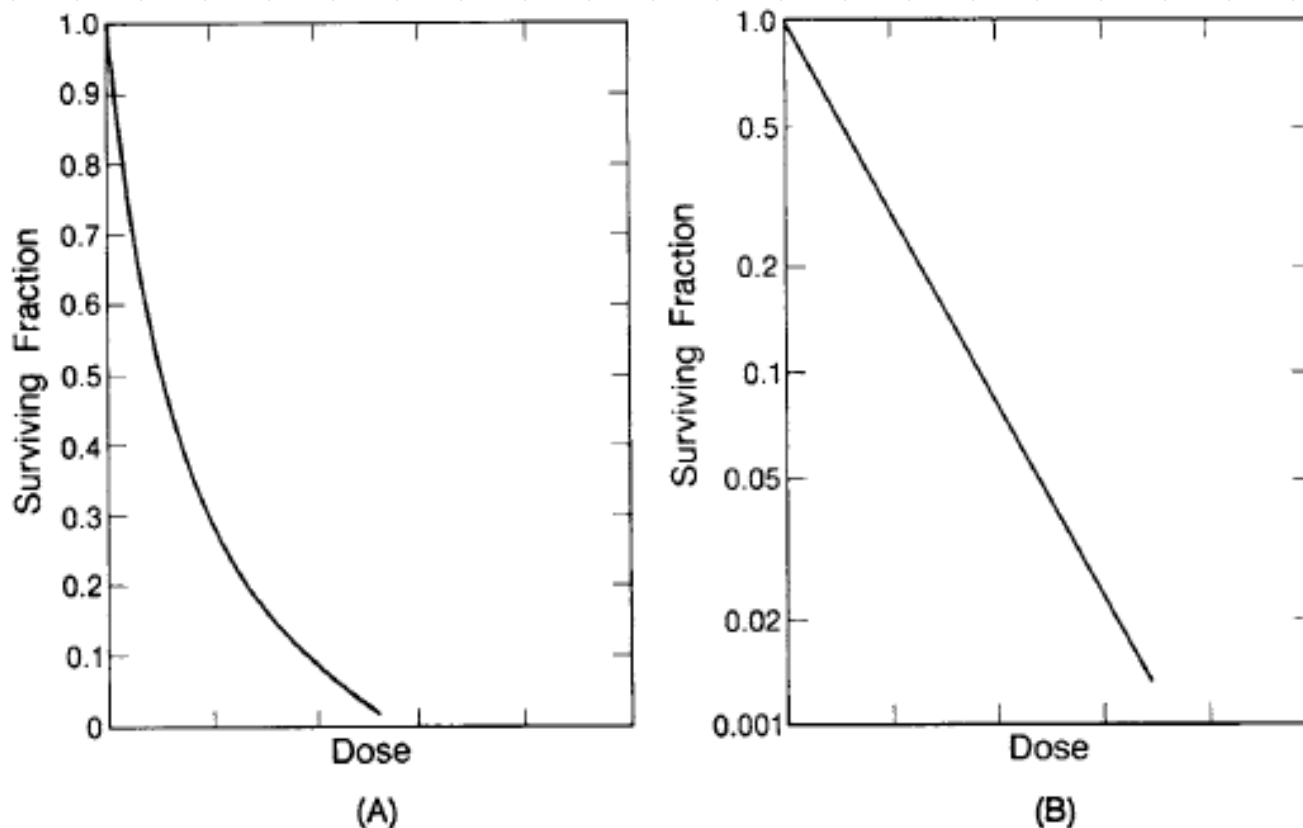


Figure 7.1 (A) Exponential survival curve for the surviving fraction as a function of dose. (B) A plot of the surviving fraction as a function of dose on a logarithmic scale. The notation S/S_0 , for surviving fraction, is general in radiation biology and is taken to be the number of clonogens that survive any dose (S) divided by the number of clonogens that survive (S_0) after zero dose. In laboratory shorthand, S has come to be known as the surviving fraction and it stands in for S/S_0 .

Niskie LET lub niska promieniowrażliwość

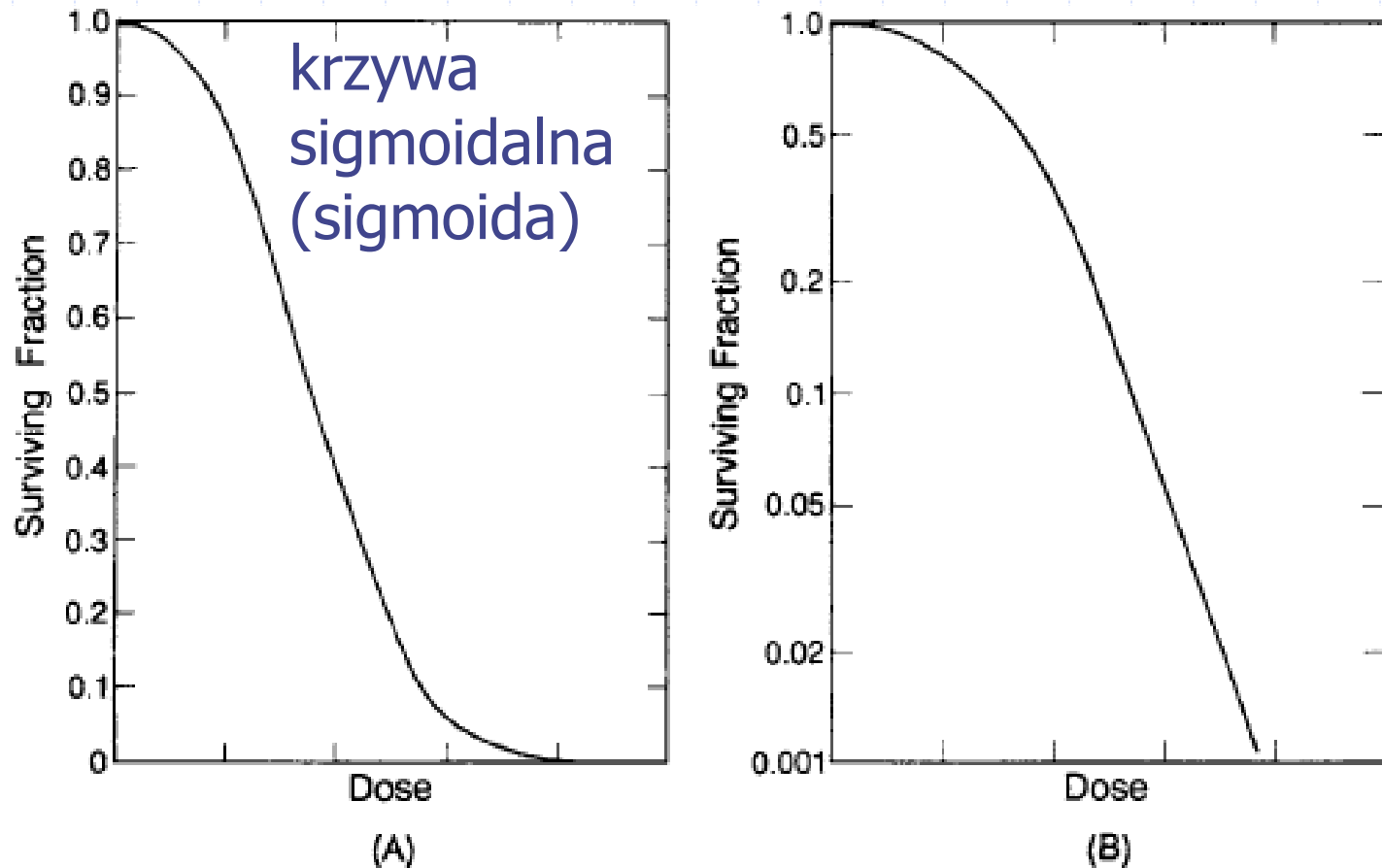
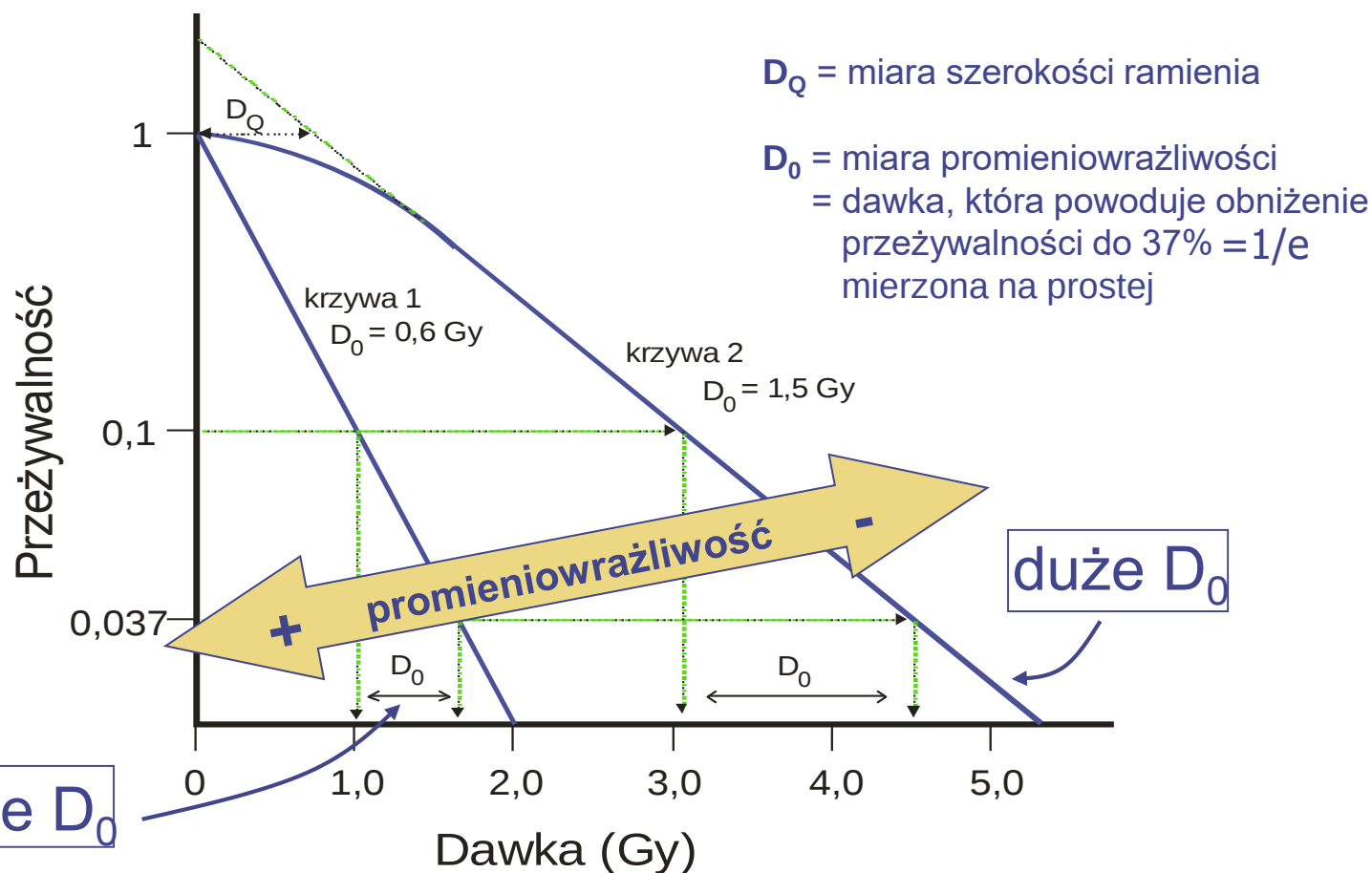


Figure 7.2 The sigmoid or threshold type survival curve (A) is a plot of the surviving fraction as a function of dose. (B) A plot of the logarithm of surviving fraction on a logarithmic scale as a function of dose.

Krzywe przeżywalności



Przykładowe dane eksperymentalne i modele do nich dopasowane

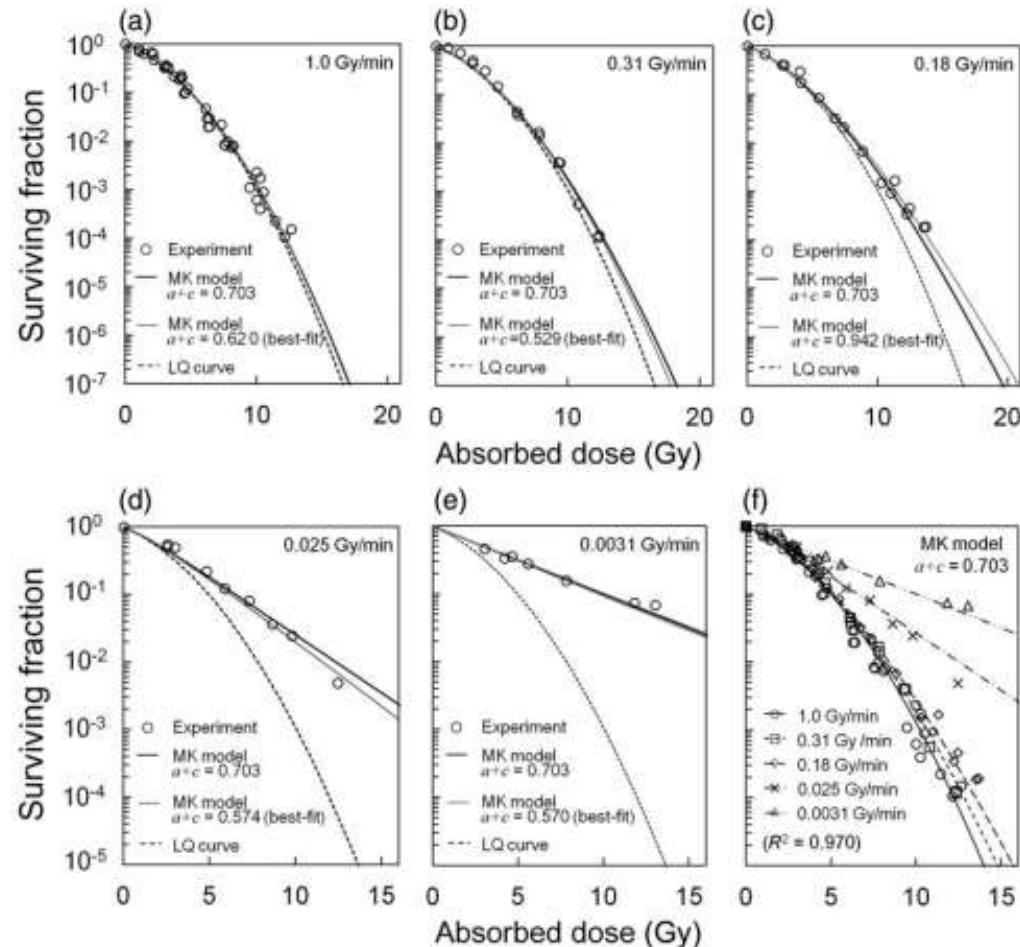
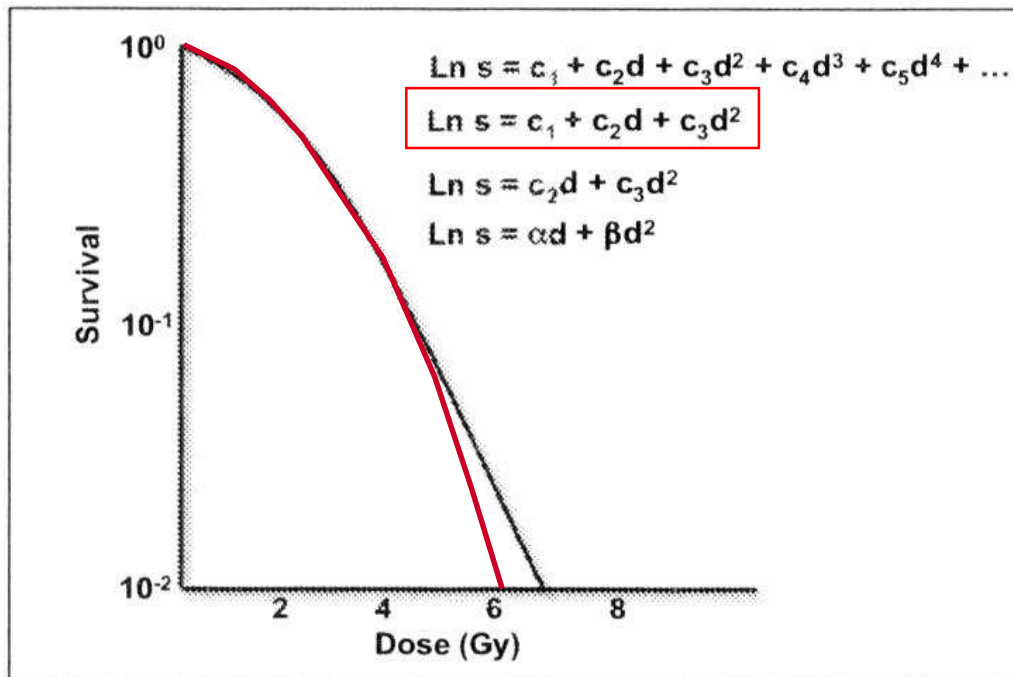


Fig. 5. Cell survival curves and experimental data reported by Metting *et al.* [23]: (a)–(e) for the cell survival curves predicted by the MK model for various dose rates in comparison with the LQ curve according to Eq. (8) for an extremely high dose rate, (f) for the curves predicted by the MK model with experimental data for a dose up to ~15 Gy.

Opis krzywej przeżywalności - modelowanie biofizyczne

Power Series



Istnieje wiele modeli, które pasują do różnych dawek i różnych typów komórek

W dalszej części wykładu opisane zostaną najważniejsze modele biofizyczne



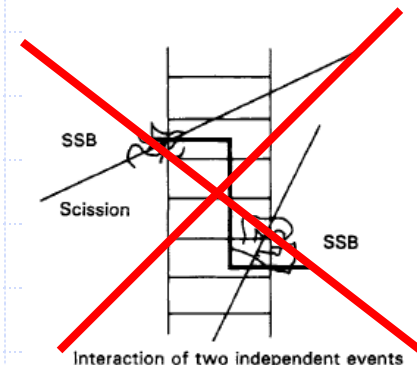
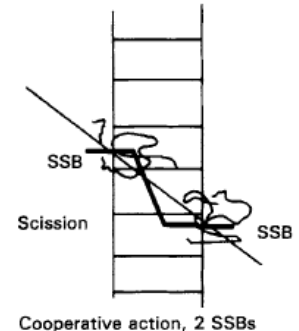
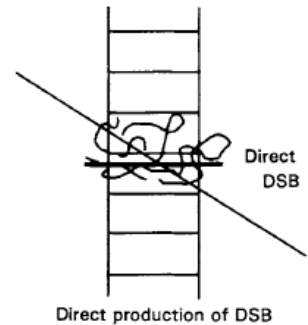
KRZYWE PRZEŻYWALNOŚCI KOMÓRKOWYCH - PODSTAWOWE MODELE BIOFIZYCZNE

1 Model jednotarczowy (single target single-hit model)

◆ Teoria Tarczy Lei:

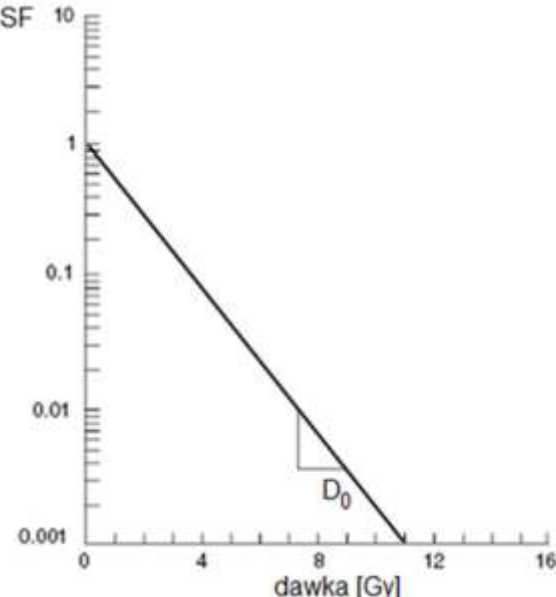
Douglas Edward Lea – 1955 r.

- ◆ Zakłada, że wystarczy jedno precyzyjne uszkodzenie (**DSB**) aby wyeliminować komórkę
- ◆ Uszkodzenie typu DSB powstałe w sposób bezpośredni, w wyniku oddziaływania z jedną cząstką
- ◆ Model ten dobrze sprawdza się dla wysokiego LET

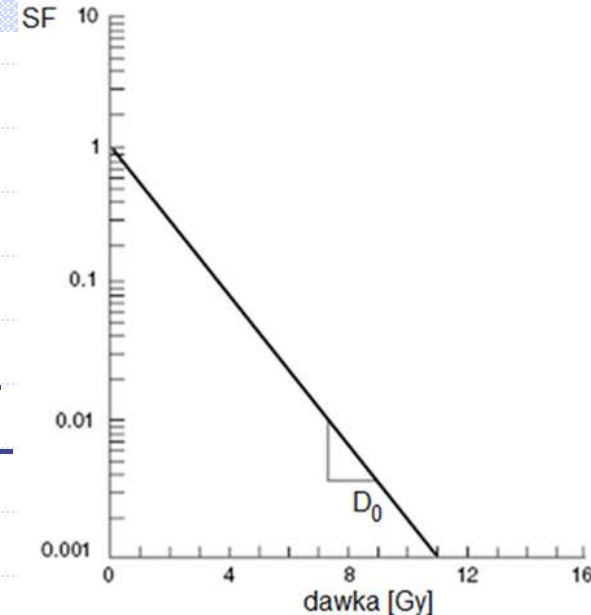


Model jednotarczowy

- ◆ W DNA występują sekwencje, które odpowiadają za utrzymanie zdolności reprodukcyjnych komórek („tarcza”)
- ◆ **Teoria tarczy** opiera się na tym, że uszkodzenie promieniowaniem jonizującym tych specyficznych rejonów powoduje inaktywację komórki, czyli utratę klonogenności
- ◆ Zakłada się, że jedno trafienie w „tarczę” za pomocą promieniowania jonizującego prowadzi do śmierci komórki
- ◆ Zjawisko to opisano biofizycznie za pomocą modelu jednotarczowego (ang. *single-target single-hit model*), a krzywa ma kształt krzywej eksponencjalnej (patrz rys. ↑)



Model jednotarczowy



- ◆ Aby otrzymać równanie krzywej przeżywalności dla modelu jednotarczowego można zastosować m.in. statystykę Poissona: podczas napromieniania komórek następuje bardzo duża liczba trafień w różne komórki, ale prawdopodobieństwo (p) ponownego trafienia w tę samą komórkę jest bardzo małe (poissonowskie zdarzenia rzadkie)
- ◆ Dla każdej komórki mamy więc:
 $p \text{ (przeżycia)} = p(S) = p(0 \text{ trafień}) = \exp(-D/D_0)$
gdzie D_0 jest dawką, przy której średnio występuje jedno trafienie na jeden cel (każda komórka otrzymuje jedno trafienie), D/D_0 jest średnią liczbą trafień w tarczę (w komórkę) przy dawce D .
- ◆ Zgodnie z tą definicją dawka D_0 obniża liczbę komórek przeżywających z 1 do 0,37 ($\exp(-1) = 1/e = 0,367\dots$) lub z 0,1 do 0,037 itd.

Dokładne wyprowadzenie tego modelu (jak i innych) jest w książce Alpen'a „Radiation biophysics” (Rozdz. 7)

Returning to the development of the model, it is clear that the probability that an active event will be scored anywhere in the population exposed is given by the ratio v/V . This follows from the fact that, of the total number of events, VD (events per unit volume multiplied by total volume), vD of these (events in the sensitive volume multiplied by events per unit volume) are registered in the sensitive volume. The ratio of these terms is v/V . This ratio is a dimensionless parameter to which we assign the name *hit probability*, ρ . It is a small number, since, in the limit, it is the reciprocal of the number of cells when v approximates the cell volume. The meaning of hit probability is a simple geometrical concept. The probability of a hit is directly measured by the fraction of the total volume that is the sensitive volume.

Now also set $\mathcal{D}$ equal to the total number of events scored in the total population of cells; that is, $\mathcal{D} = VD$. The total number of events is the product of total cell volume exposed and the dose (events per unit volume). Now, the probability that a cell will be hit h times can be expressed, using the simple binomial theorem, by the product of three terms,

Rozkład dwumianowy: $\rho^h (1 - \rho)^{(\mathcal{D} - h)} \binom{\mathcal{D}}{h} = p(\rho, h, \mathcal{D})$, (7.1)

Symbol Newtona $\binom{\mathcal{D}}{h}$

where the first term is the probability that the cell will be hit h times, the second term is the probability that the remaining events will not be hits,

and the third term is the binomial coefficient that expresses all the ways that h hits and $(\mathcal{D} - h)$ misses can be assigned for $\mathcal{D}$ events.

Reminder: The binomial coefficient for $\mathcal{D}$ things taken h at a time is

Symbol Newtona $\binom{\mathcal{D}}{h}$:
$$\binom{\mathcal{D}}{h} = \frac{\mathcal{D}!}{h!(\mathcal{D} - h)!}. \quad (7.2)$$

So far the arguments in developing the model have been purely physical. We must now introduce the concept that a function can be described that represents the probability that a cell will survive h hits. This function, $H(h)$, is called the *hit-survival function*. The nature of this function and its shape are generally unknown.

The net probability function that corresponds to h hits can be adjusted for the biological hit survival function to give P a new meaning of survival probability for a given ρ , h , and $\mathcal{D}$. P is now the likelihood of surviving if it is hit h times during $\mathcal{D}$ events with a hit probability of ρ :

$$P(\rho, h, \mathcal{D}) = \binom{\mathcal{D}}{h} (\rho^h) (1 - \rho)^{(\mathcal{D} - h)} (H(h)). \quad (7.3)$$

Since, depending on the nature of the survival function, $H(h)$, a cell may have a nonzero survival probability for $h = 1, 2, 3, \dots, \mathcal{D}$, the total survival probability for the cell is the sum of the survival probabilities for all values of h to the maximum, $\mathcal{D}$.

GENERAL SURVIVAL EQUATION

The total survival probability per cell is given as

$$S(\rho, \mathcal{D}) = \sum_{h=0}^{h=\mathcal{D}} P(\rho, h, \mathcal{D}!), \quad (7.4)$$

where, since we have summed the P 's for all the possible values of h , S depends only on the hit probability and the dose. For each value of h , the $H(h)$ is accounted for; that is, $P(\rho, h, \mathcal{D})$ is the function of Eq. (7.3).

Equation (7.4) is the general survival equation for the target theory model. As with many mathematical formulations, it has limited utility in this general form. Fortunately, there are several special limiting values for the parameters and functions that provide useful special solutions of the general equation. One of these is the single-hit inactivation model, which provides the classic first-order relationship of log survival on dose that was described earlier in this chapter and diagrammed in Fig. 7.1.

SINGLE-HIT MODEL

Assume that a cell will survive only if it has received no hits at all and that it will always die (that is, lose clonogenic function) if it has received one or more hits. Remember that in the application of these models dying and surviving ultimately are taken to be loss of or maintenance of the cell's ability to divide. Stating this assumption in terms of the *hit-survival function* for the single-hit model for values of h equal to or greater than 1, the value of $H(h)$ is taken to be zero. If there are no hits, that is, $h = 0$, the survival function $H(h)$ is equal to 1. The interpretations of these limiting values of the hit survival function are just as given; that is, when the hit number is 1 or more the cell will die (that is, lose function), and when the hit number is zero the cell will survive.

Since $H(h)$ is zero for all h 's equal to or greater than 1, for this special case the general survival equation reduces to the form

$$S(\rho, \mathcal{D}) = P(\rho_0, h = 0, \mathcal{D}) = (1 - \rho_0)^{\mathcal{D}}, \quad (7.5a)$$

and from the identity,

$$(1 - \rho_0)^{\mathcal{D}} = e^{\mathcal{D} \ln(1 - \rho_0)}, \quad (7.5b)$$

$$S(\rho, \mathcal{D}) = P(\rho_0, h = 0, \mathcal{D}) = e^{\mathcal{D} \ln(1 - \rho_0)}. \quad (7.6)$$

In addition, since, for small values of ρ_0 (which should always be the case for the reasons discussed earlier in this chapter), $-\ln(1 - \rho_0) \cong \rho_0$, then set $\rho_0 = p_0$ and the survival equation for this special case can then be rewritten as

Szereg Maclaurina

$$S = e^{-p_0 \mathcal{D}}. \quad (7.7)$$

This is the familiar expression for the single-hit survival curve, and it is identical to the formulation in Chapter 6 in which the molecular weight was determined from survival relationships. It is still not in terms that are directly useful, since the dose equivalency of $\mathcal{D}$ has not yet been stated.

In Eq. (7.7) replace $\mathcal{D}$ by VD , where D denotes the active events per unit volume. Let a new constant, p , be equal to p_0V . The exponent is then replaceable by pD . As mentioned earlier, D is dose, in whatever units are appropriate. When D is expressed in gray then p has the dimensions Gy^{-1} . The parameter p is given the name *inactivation coefficient*—a term with which we are familiar from Chapter 6 when we discussed the determination of molecular weights.

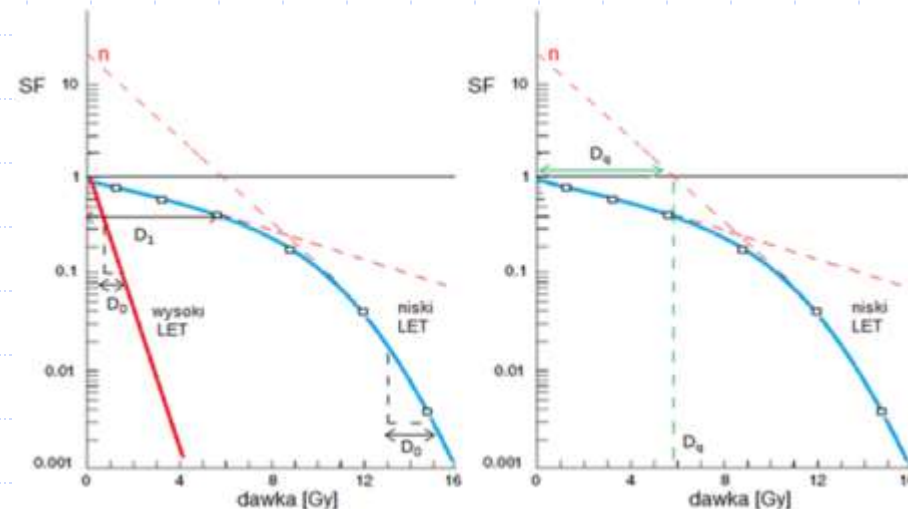
The mean lethal dose, D_0 , is the reciprocal of the inactivation coefficient and it is equal to the dose required to reduce the surviving fraction to $1/e$ (that is, 37%) of its initial value. Since D_0 is the reciprocal of the inactivation coefficient, we can rewrite Eq. (7.7) in terms of D_0 and the dose, D :

$$S = e^{-D/D_0}. \quad (7.8)$$

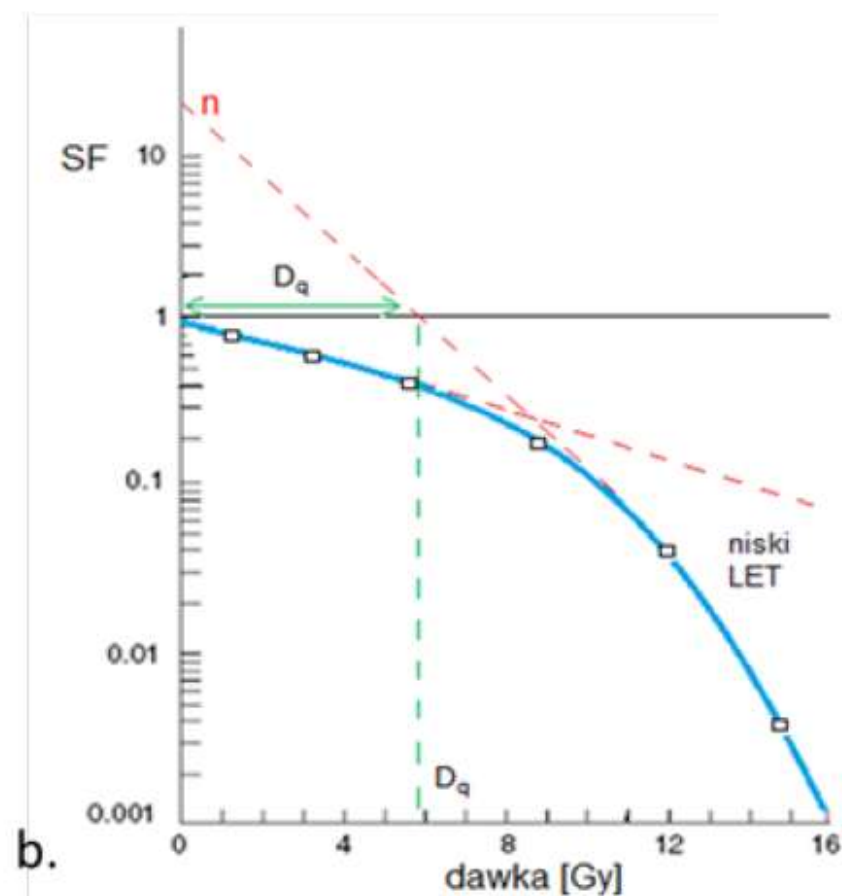
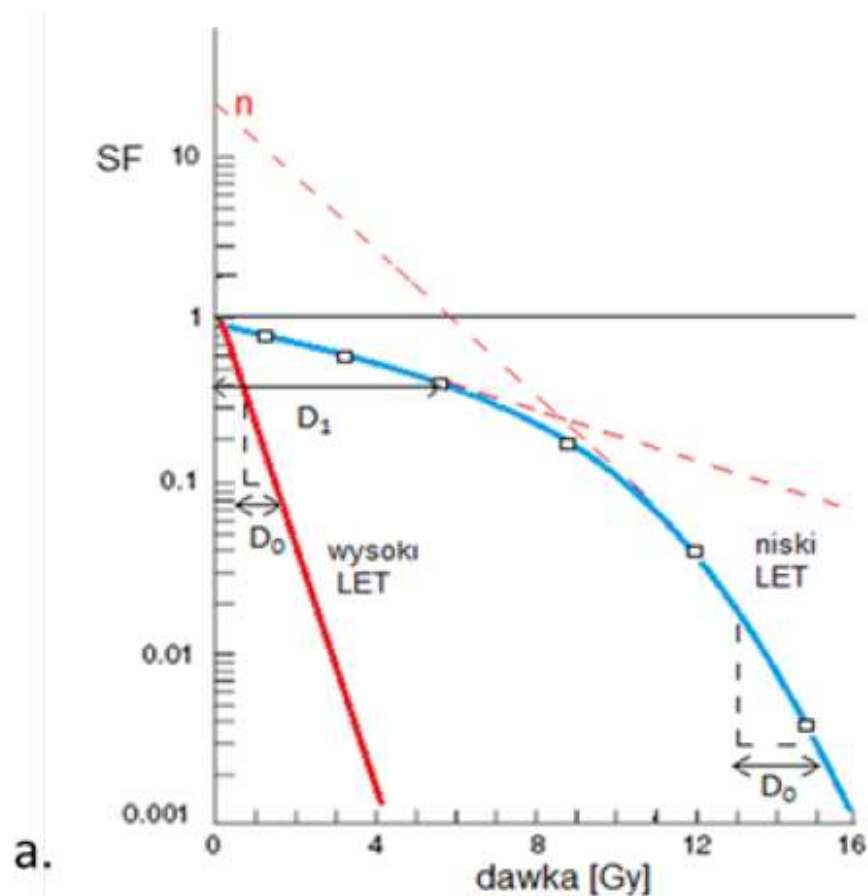
At dose D_0 the average number of targets hit per cell is 1.

2 Model wielotarczowy (multi-target single-hit model)

- ◆ Śmierć komórki w wyniku uderzenia w n tarcz, po jednym razie na tarczę
- ◆ Podstawowe założenia: nachylenie początkowe krzywej przeżywalności (z ang. tzw. initial slope) zależy od **pojedynczego śmiertelnego trafienia w tarczę** (single-hit przy dawce D_1), natomiast końcowe nachylenie (z ang. tzw. final slope), od **wielu trafień** (multi-hit przy dawce D_0).
- ◆ Dodatkowo występuje wielkość D_q (ekstrapolowana do n), która charakteryzuje szerokość ramienia krzywej przeżywalności.
- ◆ Model wielotarczowy jest stosowany do opisu odpowiedzi biologicznej komórek na **wysokie dawki promieniowania jonizującego**. Liczbowo wielkości D_1 i D_0 są zależne od początkowego i końcowego nachylenia krzywej przeżywalności komórek. W obu przypadkach określają one dawkę, przy której następuje obniżenie przeżywalności komórek o 37% (0,37) w stosunku do wartości pierwotnej.



Model wielotarczowy

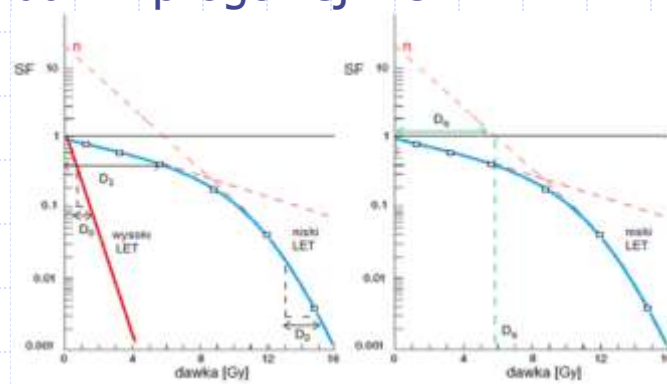


Parametry opisujące model wielotarczowy są zależne od siebie zgodnie z wyrażeniem:

$$\log_e n = D_q / D_o$$

Model wielotarczowy

- ◆ D_1 jest dawką, którą należy podać, aby obniżyć przeżywalność komórek do 0,37 w początkowym przebiegu krzywej, natomiast D_0 jest dawką, którą należy podać, aby obniżyć przeżywalność w końcowym przebiegu krzywej z 0,1 do 0,037 lub z 0,01 do 0,037 itd.
- ◆ Dawka potrzebna do zmniejszenia populacji komórek (do wartości 0,37) jest taka sama niezależnie od liczności populacji wyjściowej (bo przebieg eksponencjalny)
- ◆ Wielkość ekstrapolowana n odpowiada za szerokość ramienia krzywej (im większe n , tym szersza krzywa). Inną miarą szerokości krzywej jest tzw. dawka quasi-progowa (ang. quasi-threshold dose) D_q , czyli taka dawka, w której prosta część krzywej przeżywalności, ekstrapolowana „do tyłu”, przecina oś SF w punkcie 1. Poniżej dawki progowej nie obserwuje się efektu biologicznego
- ◆ Parametry opisujące model wielotarczowy są zależne od siebie zgodnie z wyrażeniem:
$$\ln(n) = D_q / D_0$$



MULTITARGET – SINGLE-HIT SURVIVAL

The single-hit inactivation model is of great classic interest, but it is of only limited applicability in radiation biology. More frequently curves of the sigmoid type of survival versus dose, such as those described in Fig. 7.2, are seen. The general extension of the target theory model that finds the widest applicability is the multitarget–single-hit model (MTSH). In this general extension of the single-hit model it is assumed that a number of targets are present in each cell. One or more of these must be inactivated. Each target has an equal probability of being hit. More explicitly, it is assumed that all v 's (target volumes) are the same. This latter assumption may be one of the greatest weaknesses of the multitarget–single-hit formulation. It is unlikely indeed that all targets in the cell will have the same volume. Fortunately, the target theory model is relatively insensitive to all but large differences in target volume when the number of targets is reasonably large. For example, when the number of targets is 10 or more, the sensitivity to variation in target volume is not very great.

ASSUMPTIONS

1. There are n targets in the cell.
2. Each target has the same probability q of being hit.
3. One hit is sufficient to inactivate each target (but not the cell).
4. In the general case, there will be a hit survival function as in the single-hit formulation. This function is $B(b)$.

With these assumptions and the application once more of the binomial theorem, the probability that a cell will survive with b targets hit is given as

$$P(q, b, n, D) = (1 - e^{-qD})^b (e^{-qD})^{n-b} ({}_nC_b) (B(b)), \quad (7.9)$$

where $(e^{-qD})^{n-b}$ is the probability of a miss and $(1 - e^{-qD})^b$ is the probability of a hit, each for the given values of q , b , n , and D . The term $({}_nC_b)$ is, again, the binomial coefficient for n things taken b at a time.

Podsumowując:
ten model
zakłada, że w
komórce mamy
„n” celów
(targetów) – do
tego wrócimy przy
okazji omawiania
modelu
transformacji
nowotworowej

Model wielotarczowy

Evaluating the general survival equation [Eq. (7.4)] is straightforward, given these limiting conditions. However, a more insightful and intuitive way to evaluate the expression is as follows: the survival probability for all values of b less than n is 1. The survival probability for the n th hit is zero. The probability of the n th hit is given by Eq. (7.9) as $(1 - e^{-qD})^n$. Since this n th hit assures nonsurvival, it can be subtracted from the survival probability for all hits up to $n - 1$, which is 1.0, to give the overall survival probability

$$P(q, b, n, D) = 1 - (1 - e^{-qD})^n. \quad (7.10)$$

Note in the formulation that D was used initially, following the same reasoning that was used for the single-hit formulation. Other approaches to the development of appropriate limits of the hit-survival function are also possible, but the hit-survival function just described allows a useful formulation of the general survival equation. The final formulation for the *multitarget-single-hit model* (MTSH) is

$$S(q, n, D) = 1 - (1 - e^{-qD})^n. \quad (7.11)$$

For an elegant and extensive derivation of these equations the reader is directed to the work of Dertinger and Jung (1970), listed in the Suggested Additional Reading.

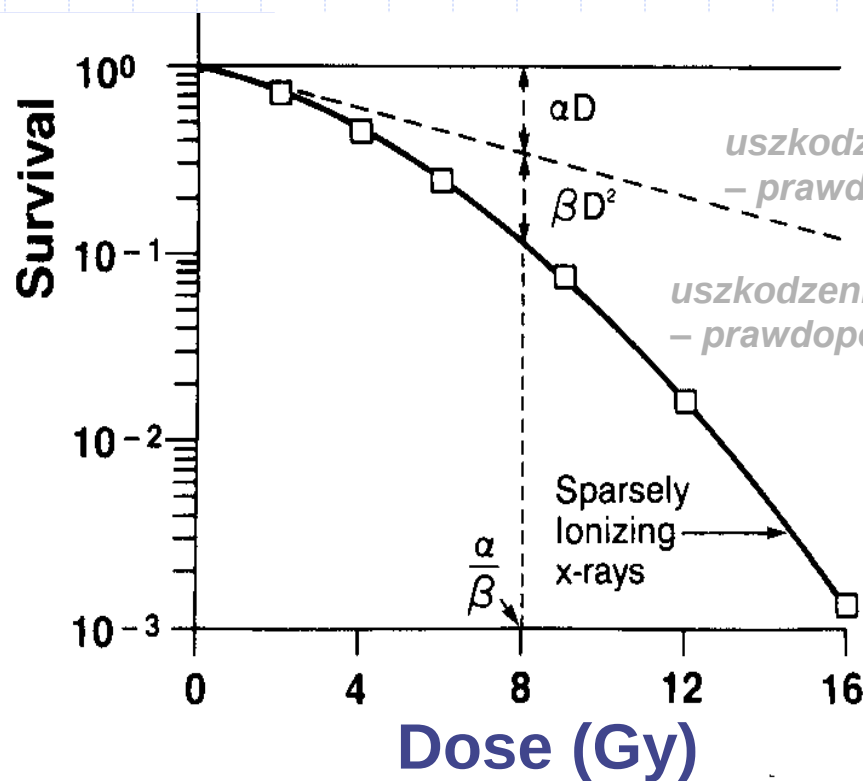
Model liniowo-kwadratowy (LQ)

- ◆ Zwany niegdyś **modelem molekularnym** lub modelem Chadwick'a-Leenhouts'a
- ◆ Dzisiaj często używany z uwagi na prostotę i aplikację do dużych dawek (radioterapia!), choć nie zawsze precyzyjny (gorzej sprawdza się dla dużego LET)
- ◆ W modelu tym założono występowanie dwóch stałych opisujących śmierć komórki na skutek działania określonej dawki. Pierwsza stała jest wprost proporcjonalna do zadanej dawki (α) [*single-hit*], a druga do kwadratu jej wielkości (β) [*two-hit*]

Model liniowo-kwadratowy

- ◆ Wprowadzenie stałych, które mają wpływ na przeżywalność komórek i zależą od dawki i jej kwadratu wynika z mechanizmu działania promieniowania jonizującego: aberracje chromosomów, które są letalne dla komórki (np. chromosomy dicentryczne, pierścienie) są wywoływane przez uszkodzenia obu nici DNA
- ◆ Model ten, jako pierwszy odnosi się do wiązań molekularnych w DNA
- ◆ Jako pierwszy uwzględnia też możliwość naprawy
- ◆ Stosowany m.in. we frakcjonowaniu dawek

Model liniowo-kwadratowy



→ $P(S) = e^{(-\alpha D - \beta D^2)}$

uszkodzenia typu one-hit

– prawdopodobieństwo wystąpienia zależy od D

uszkodzenia typu two-hit

– prawdopodobieństwo wystąpienia zależy od D^2

Sparsely
Ionizing
x-rays

$\frac{\alpha}{\beta}$ = określa (w Gy) równy stosunek części liniowej i kwadratowej krzywej

duża wartość $\frac{\alpha}{\beta}$: dominuje składnik liniowy – niska zdolność regeneracyjna – **małe** D_Q

mała wartość $\frac{\alpha}{\beta}$: dominuje składnik kwadratowy – wysoka zdolność regeneracyjna – **duże** D_Q

Wyprowadzenie modelu LQ

Let N_0 be the total number of critical bonds per unit mass, the rupture of which can lead to a single-strand break under appropriate conditions (that is, N_0 is the total number of bonds available for rupture in the target cell). N is the number of these bonds that remain intact after any dose. Let K be the probability constant for rupture of a single bond per unit dose and let D be the dose. Then

$$\frac{-dN}{dD} = KN \quad \text{and} \quad N = N_0 e^{-KD}. \quad (7.14)$$

The number of bonds broken per unit mass per unit dose is the difference of N and N_0 :

$$N_0 - N = N_0 - N_0 e^{-KD}, \quad (7.15a)$$

$$= N_0(1 - e^{-KD}). \quad (7.15b)$$

Now a correction must be introduced for the *repair* of these bond breaks.

Let r be the proportion of damaged bonds that is repaired and let $f = (1 - r)$ be the proportion that is *not* repaired. Introducing the repair constant (or nonrepair constant if you choose), f , into the equation

$$N_0 - N = fN_0(1 - e^{-KD}), \quad (7.16)$$

gives the number of effective DNA strand breaks; that is, those that can lead to single-strand scission.

czyli możemy już mówić o mutacjach

It is necessary to formulate an expression that allows for double-strand scission by either of these processes. For the first class of rupture, only a single event leads to strand scission. For the second mechanism, it is necessary to account for strand rupture in either strand and the likelihood that the ruptures will be close enough together for strand scission.

Let

n_1 = the number of critical bonds on strand 1,

n_2 = the number of critical bonds on strand (n_1 is taken to be equal to n_2),

k = the probability constant for bond rupture per bond per unit dose, analogous to K in Eq. (7.14) (the constant k will be the same for each strand),

f_1, f_2 = *unrestored* fractions of bonds in strands 1 and 2, respectively.

A new parameter now needs to be introduced that will identify the fraction of double-strand breaks (DSB's) that are produced by mechanisms i and ii. Let Δ be the fraction of dose D that acts through mechanism i, where both strands are broken in a single event, and let $(1 - \Delta)$ be the fraction of the dose acting through mechanism ii. Then, respectively, the number of single strands broken on each of strands 1 and 2 by mechanism ii can be developed as follows.

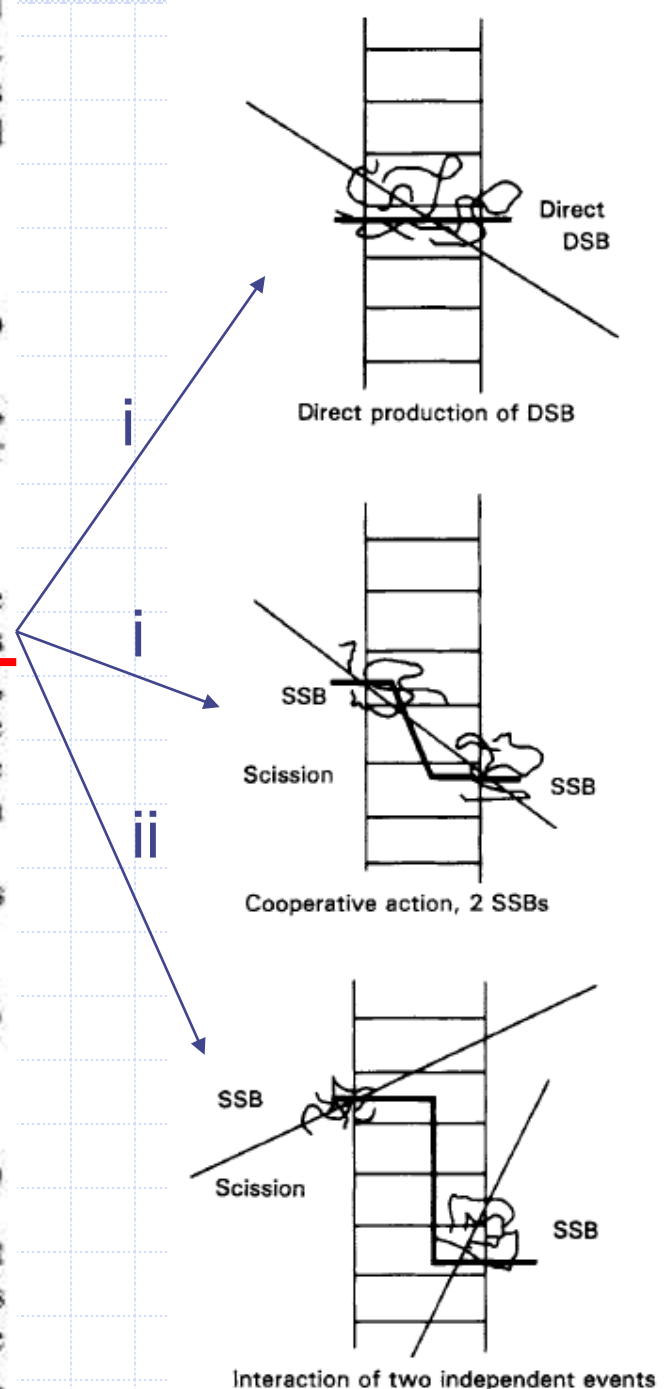
Let q be equal to the number of broken bonds per cell. Broken bonds on strand 1 per cell will be

$$q_1 = f_1 n_1 [1 - e^{-k(1-\Delta)D}], \quad (7.17)$$

and broken bonds per cell on strand 2 will be

$$q_2 = f_2 n_2 [1 - e^{-k(1-\Delta)D}], \quad (7.18)$$

It seems obvious that for the two SSB's to lead to a DSB they must effectively be associated in both space and time. A new parameter that is somewhat analogous to hit survival function in target theory must be introduced. The term *effectiveness factor* is introduced for this parameter.



let f_0 be the fraction of unrepaired DSB's. Then the number of unrepaired DSB's formed by mechanism ii is

$$Q_{ii} = En_1n_2f_1f_2f_0[1 - e^{-k(1-\Delta)D}]^2. \quad (7.19)$$

Using a similar notation, where n_0 is the number of sites that can sustain a DSB (obviously equal to or less than n_1 or n_2), k_0 is the hit probability constant, and f_0 is the unrepaired fraction of DSB's, from the initial equation we can write, for mechanism i, the rupture of both strands of DNA at the same time in such a fashion that a double-strand scission occurs:

$$Q_i = n_0f_0(1 - e^{-k_0\Delta D}). \quad (7.20)$$

Now, the mean number of double-strand breaks per cell as the result of the action of both mechanisms i and ii is

$$Q = n_0f_0[1 - e^{-k_0\Delta D}] + En_1n_2f_1f_2f_0[1 - e^{-k(1-\Delta)D}]^2. \quad (7.21)$$

Still one more parameter must be introduced—the proportionality constant between cell death and double-strand breaks. Call this parameter p , which is analogous to $H(h)$, the hit-survival function in target theory. Lumping constants but retaining p for reasons that will become clear later, Eq. (7.21) is rewritten as

$$Q_p = p\{\chi(1 - e^{-k_0\Delta D}) + \phi(1 - e^{-k(1-\Delta)D})^2\}. \quad (7.22)$$

The constant χ is the lumping of n_0 and f_0 . The constant ϕ is the lumping of E , n_1 , n_2 , f_1 , f_2 , and f_0 .

Equation (7.22) now states the number of *lethal* double-strand breaks that occur as the result of dose D of radiation of quality characterized by Δ . It does not state the fraction of cells killed or surviving.

To convert to fraction of cells inactivated, Eq. (7.22) is put into the Poisson form, where all of Eq. (7.22) is the exponent. The result is the formulation for the fraction of cells killed:

$$F_d = 1 - e^{-Q_p}. \quad (7.23)$$

Mechanizm „i” –
bezpośrednie powstanie DSB

Mechanizm „ii” – powstanie
DSB w wyniku 2 SSB (bliskich
czasowo i przestrzennie)

If we reasonably assume, as in the target theory model, that k and k_0 (the hit probability parameters) are quite small, then we can simplify Eq. (7.23) and restate the equation in the form of a surviving fraction,

$$S = e^{-p(\alpha D + \beta D^2)}, \quad (7.24)$$

or, in logarithmic form,

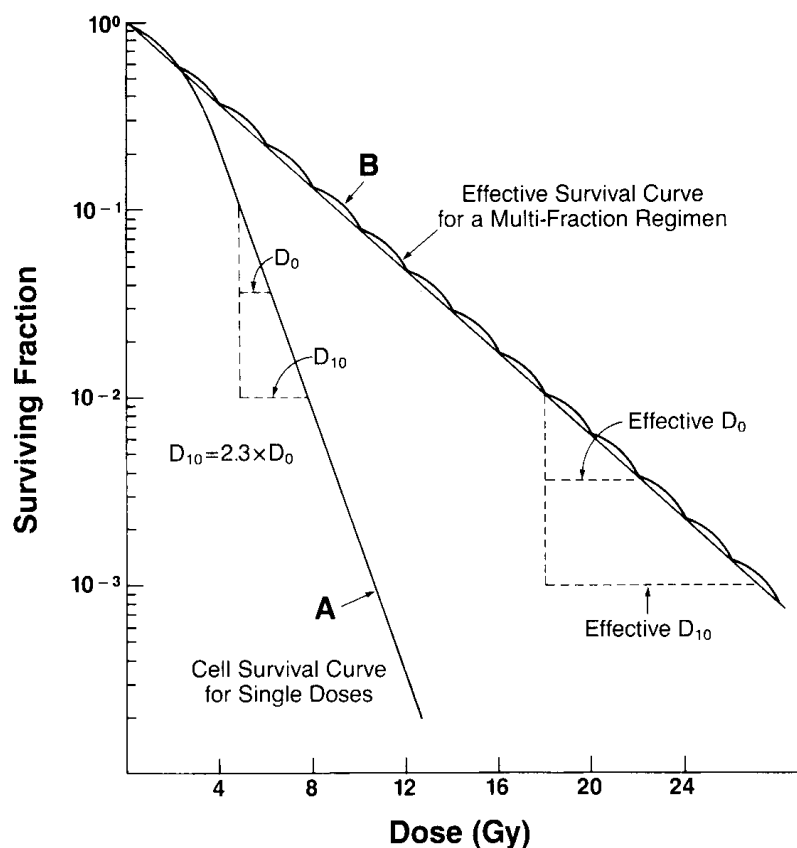
$$\ln S = -p(\alpha D + \beta D^2), \quad (7.25a)$$

Wnioski z modelu LQ

Model LQ w jego najbardziej aktualnej wersji opisuje zabicie komórek na skutek działania promieniowania jonizującego uwzględniając poniższe mechanizmy:

- ◆ Promieniowanie jonizujące powoduje powstanie dwuniciowych pęknięć DNA (DSB) proporcjonalnie do dawki
- ◆ DSB DNA mogą zostać naprawione z stałą wydajnością λ ($\lambda = \ln 2 / T_{1/2}$, gdzie $T_{1/2}$ jest połowicznym czasem naprawy). W praktyce może wystąpić więcej niż jeden typ DSB, które mogą być naprawiane z różnymi prędkościami. Model LQ może być rozszerzony do takich przypadków
- ◆ W czasie naprawy DSB często występują błędy lub kolejne uszkodzenia wywołane inną ścieżką jonizacji (np. przez inny foton), co może powodować śmiertelne zmiany (najczęściej aberracje chromosomowe) proporcjonalnie do kwadratu dawki. Dwie niezależne ścieżki jonizacji mogą się pojawić w różnym czasie w ciągu całego procesu leczenia. Umożliwia to naprawę pierwszego uszkodzenia typu DSB, zanim nastąpi kolejne, co leży u podstaw frakcjonowania dawki i jest istotą modelu LQ
- ◆ Ponadto pojedyncze ścieżki jonizacji (trafienia) mogą wywoływać śmiertelne zmiany w komórce; ich mechanizm jest różny, ale wydajność powstawania jest liniowo proporcjonalna do dawki

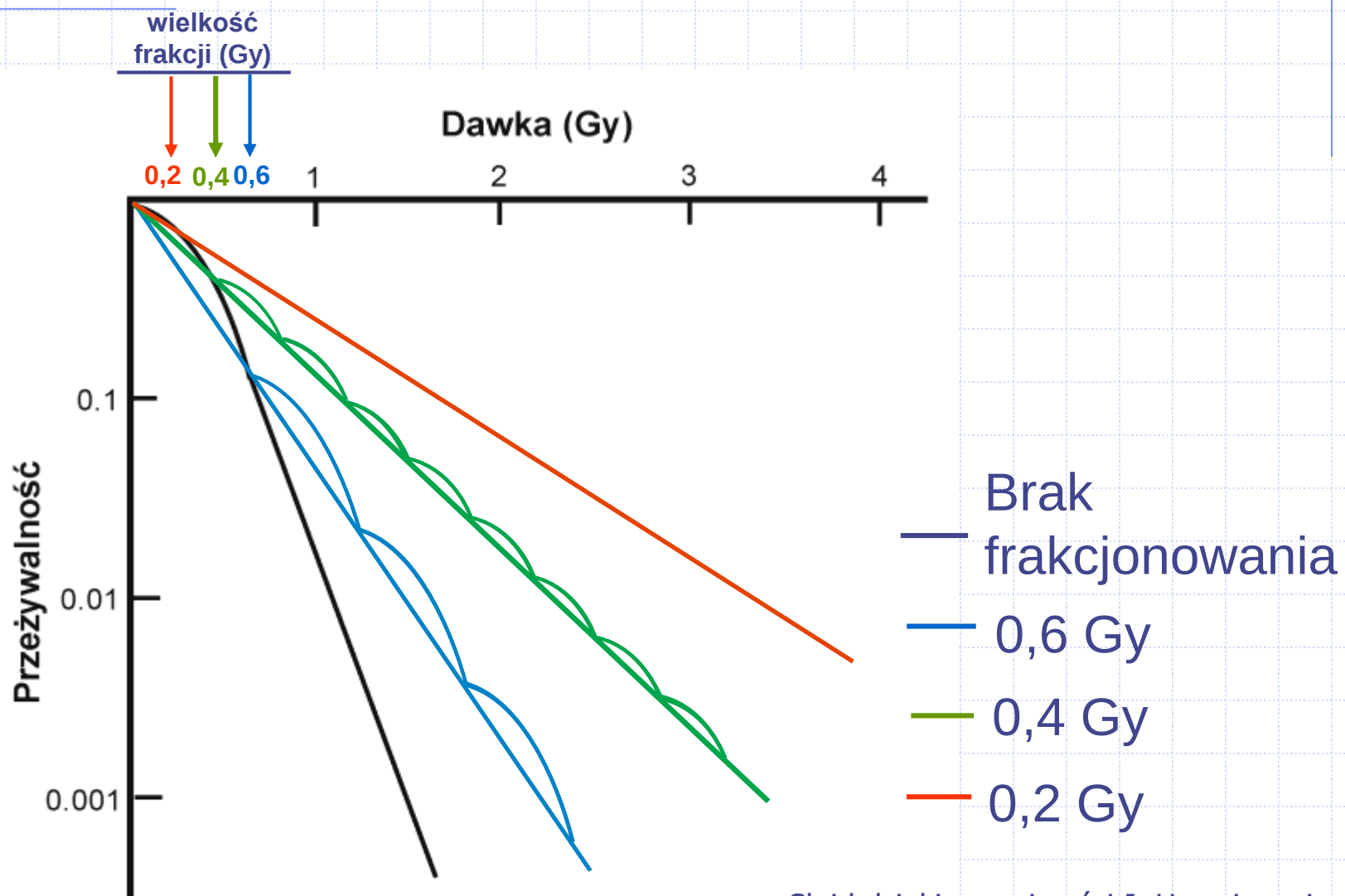
Wykorzystanie modelu liniowo-kwadratowego: Frakcjonowanie dawki



Dawka podawana we frakcjach z odstępem czasu pozwalającym na kompletną naprawę uszkodzeń powoduje odtworzenie ramienia krzywej.

Figure 3.10. The concept of an “effective” survival curve for a multifraction regimen is illustrated. If the radiation dose is delivered in a series of equal fractions separated by time intervals sufficiently long for the repair of sublethal damage to be complete between fractions, the shoulder of the survival curve is repeated many times. The effective dose–survival curve is an exponential function of dose, that is, a straight line from the origin through a point on the single-dose survival curve corresponding to the daily dose fraction (e.g., 2 Gy). The dose resulting in one decade of cell killing (D_{10}) is related to the D_0 by the expression $D_{10} = 2.3 D_0$.

Frakcjonowanie dawki c.d.



Przeżywalność komórek

- dzisiaj najczęściej opisywane w radioterapii

4 R-y radioterapii (Ron Withers, 1975)

◆ Repair

Komórki prawidłowe dzielą się wolniej od nowotworowych, mają więc więcej czasu na naprawę uszkodzeń zanim wejdą w mitozę.

Ergo: są **bardziej promieniooporne**.

◆ Redistribution

Dzielące się intensywnie komórki nowotworowe zatrzymują się w fazie G2, która jest wrażliwą fazą cyklu komórkowego.

Ergo: wzrost wrażliwości, ponieważ każda następna frakcja trafia komórki w G2.

◆ Reoxygenation

Promieniooporne komórki hipoksyczne (niski poziom tlenu, zatrzymanie w cyklu) ulegają utlenieniu i wchodzą w cykl.

◆ Repopulation

Długi czas trwania terapii pozwala na odnowę komórkową w tkankach zdrowych.

Prawdopodobieństwo miejscowego wyleczenia z nowotworu (TCP) – czyli radioterapia w oparciu o model LQ

- ◆ Prawdopodobieństwo śmierci pojedynczej komórki:

$$N = N_0 \cdot \exp(-\alpha D - \beta D^2)$$

$$p_{\text{surv}} = N/N_0 = \exp(-\alpha D - \beta D^2)$$

$$p_{\text{death}} = (1 - p_{\text{surv}})$$

- ◆ Prawdopodobieństwo śmierci wszystkich komórek:

$$p_{\text{death}}^{\text{all}} = (1 - p_{\text{surv}})^{N_0}$$

- ◆ Jeśli p_{surv} jest małe a N_0 duże wówczas można zapisać:

$$\text{TCP} = p_{\text{death}}^{\text{all}} = \exp(-N_0 p_{\text{surv}})$$

Pamiętajmy: komórki nowotworowe są bardziej promieniowrażliwe!

Podsumowanie modelu LQ

- ◆ Mechanistyczny model liniowo-kwadratowy jest obecnie najczęściej stosowanym narzędziem do ilościowego szacowania zależności efektu od dawki i sposobu jej frakcjonowania w radioterapii
- ◆ Wykorzystywany jest powszechnie do obliczania dawek izoelektrycznych (dających taki sam efekt $\rightarrow$ RBE=1) dla różnych schematów frakcjonowania leczenia, głównie dlatego, że jest oparty na danych uzyskanych w doświadczeniach biologicznych, a jednocześnie ma niewiele zmiennych, co powoduje, że znajduje zastosowanie praktyczne
- ◆ Co więcej model LQ w wielu aspektach potwierdza prawidłowość innych bardziej skomplikowanych modeli mechanistycznych, a także własności predykcyjne dla frakcjonowania obliczane na podstawie zależności liniowo-kwadratowej zostały dobrze udokumentowane. Model ten jest walidowany do dawki frakcyjnej około 10 Gy, postuluje się nawet, że zasadne byłoby jego stosowanie do dawki 18 Gy, jednak jak dotąd nie zostało to udowodnione w praktyce klinicznej.

4 Model podwójnego oddziaływania (Dual Radiation Action)

◆ Model Kellera i Rossi'ego (1971 r.)

◆ Podstawowe założenia:

- uszkodzenia odpowiedzialne za dezaktywację komórki pochodzą od łącznej interakcji pod-uszkodzeń
- przynajmniej 2 pod-uszkodzenia są niezbędne dla dezaktywacji komórki
- pod-uszkodzenia powstają w wyniku przejścia 1 lub 2 torów promieniowania

◆ Jest to więc model podobny do LQ, ale starszy

Dual Radiation Action

- ◆ Bazuje na RBE (Relative Biological Effectiveness)
- ◆ Jest to model wykorzystujący mikrodozymetrię

The assumption was that, at low doses, only a single neutron (high LET radiation) track would traverse a cell and lead to inactivation of the cell. Under this assumption then, the yield of “lesions” was proportional to absorbed dose:

$$\varepsilon = k_n D_n. \quad (7.27)$$

ε is the yield of lesions, k_n is the proportionality constant for the neutron radiation used, and D_n is the dose. Since the RBE (ratio of equieffective doses) is described by a slope of $-1/2$, the expression that describes the RBE relationship is

$$\frac{D_x}{D_n} = RBE = \sqrt{\frac{\lambda}{D_n}}, \quad (7.28)$$

and the equieffective neutron dose can be written in terms of the equivalent X-ray dose D_x :

$$D_n = \frac{D_x^2}{\lambda}. \quad (7.29)$$

If Eq. (7.29) is substituted into Eq. (7.27), the expression obtained is

$$\varepsilon = k D_x^2, \quad \text{where } k = \frac{k_n}{\lambda}. \quad (7.30)$$

The authors' conclusion was that cell inactivation was by a single particle event for high LET radiation, and that low LET radiation effects were described by the square of the dose term, which suggested a particle interaction. The relationship to the Δ term of the molecular model is obvious. It was further suggested that the two equations,

$$\varepsilon = k D_x^2 = k_n D_n, \quad (7.31)$$

are both approximations to a more general expression

$$\varepsilon = k(\lambda D + D^2), \quad (7.32)$$

where λ depends on radiation quality and has such a small value for low LET radiation that the linear term in dose can be neglected as long as the dose is not so small that the likelihood of the ionization events interacting becomes small.

Detailed derivation of the Kellerer and Rossi model can be found in their original paper (Kellerer and Rossi, 1972), but a briefer and possibly more intuitive presentation can be found in Goodhead (1982). After Goodhead, the mean number of lesions (not sublesions) as a function of dose is

$$E(D) = \int_0^{\infty} E(z) \cdot f(z, D) dz, \quad (7.33)$$

where $f(z, D) dz$ is the probability that for dose D the specific energy lies between z and $z + dz$. The specific energy is the energy imparted per ionization event per unit mass (see Chapter 4). It will be a property of the radiation type and bears some similarity in purpose to the Δ function of the LQ model. The mean number of lesions within a sensitive site may be written as

$$E(z) = kz^2, \quad (7.34)$$

where k is a biological property of the system. The specific energy, z , is a direct measure of the number of sublesions, since one of the assumptions is that sublesions are directly related to the specific energy. The term z is squared, since sublesions are required to interact in pairs. Then

$$\begin{aligned} E(D) &= \int_0^{\infty} E(z) \cdot f(z, D) dz \\ &= \int_0^{\infty} kz^2 \cdot f(z, D) dz = k\bar{z}^2(D), \end{aligned} \quad (7.35)$$

where $\bar{z}^2(D)$ is the mean value of z , squared, for dose D . From their microdosimetry experiments, Kellerer and Rossi (1972) rewrote this equation in terms of the means of the spectra of specific energies (z spectra) from single events,

$$\bar{z}^2(D) = \frac{\bar{z}_1^2}{\bar{z}_1} D + D^2 = \frac{\int_0^{\infty} z^2 \cdot f_1(z) dz}{\int_0^{\infty} z \cdot f_1(z) dz} D + D^2, \quad (7.36)$$

where $f_1(z)$ is the distribution of specific energies, z_1 , of each single ionization event. Substituting ζ for the ratio of the two integrals in Eq. (7.36) one arrives at the final expression for the dual action theory:

$$E(D) = k(\zeta D + D^2). \quad (7.37)$$

Dual Radiation Action

czyli energia właściwa (mikrodozymetria!)

Równanie przeżywalności komórkowej
bardzo podobne do modelu LQ:

SURVIVAL EQUATION

The survival equation describes effect, much as the expression of the LQ model describes double-strand scissions of DNA. The usual Poisson conversion provides the equivalent statement for cell survival:

$$\frac{S}{S_0} = e^{-k(\zeta D + D^2)}. \quad (7.38)$$

Model „repair-misrepair”

- ◆ Tobias et al. 1980 r.
- ◆ Podstawowe założenia:
 - Wprowadzone elementy chemii radiacyjnej opisującej oddziaływania promieniowania i depozycję energii
 - Uwzględnione procesy naprawy oraz spontanicznych uszkodzeń w trakcie rozwoju komórki
 - Komórki, które przeżyły, mogą przejawiać pewne stałe zmiany (mutacje niepowodujące śmierci komórki)

Model „repair-misrepair”

- ◆ Model ten opisuje zmiany makromolekularne w komórce w funkcji dawki (D) oraz (co jest istotne) w funkcji czasu (t)
- ◆ Wobec tego model opisuje zależność zarówno od czasu jak i dawki prawdopodobieństwa przeżycia (S), śmierci (L) i mutacji (M). Wprowadzono również dodatkową klasę uszkodzeń nieistotnych (U) oraz naprawionych (R)
- ◆ P-two przeżycia:

$$S = e^{-\alpha D} \left(1 + \frac{\alpha D}{\varepsilon} \right)^{\varepsilon}.$$

Model „repair-misrepair“

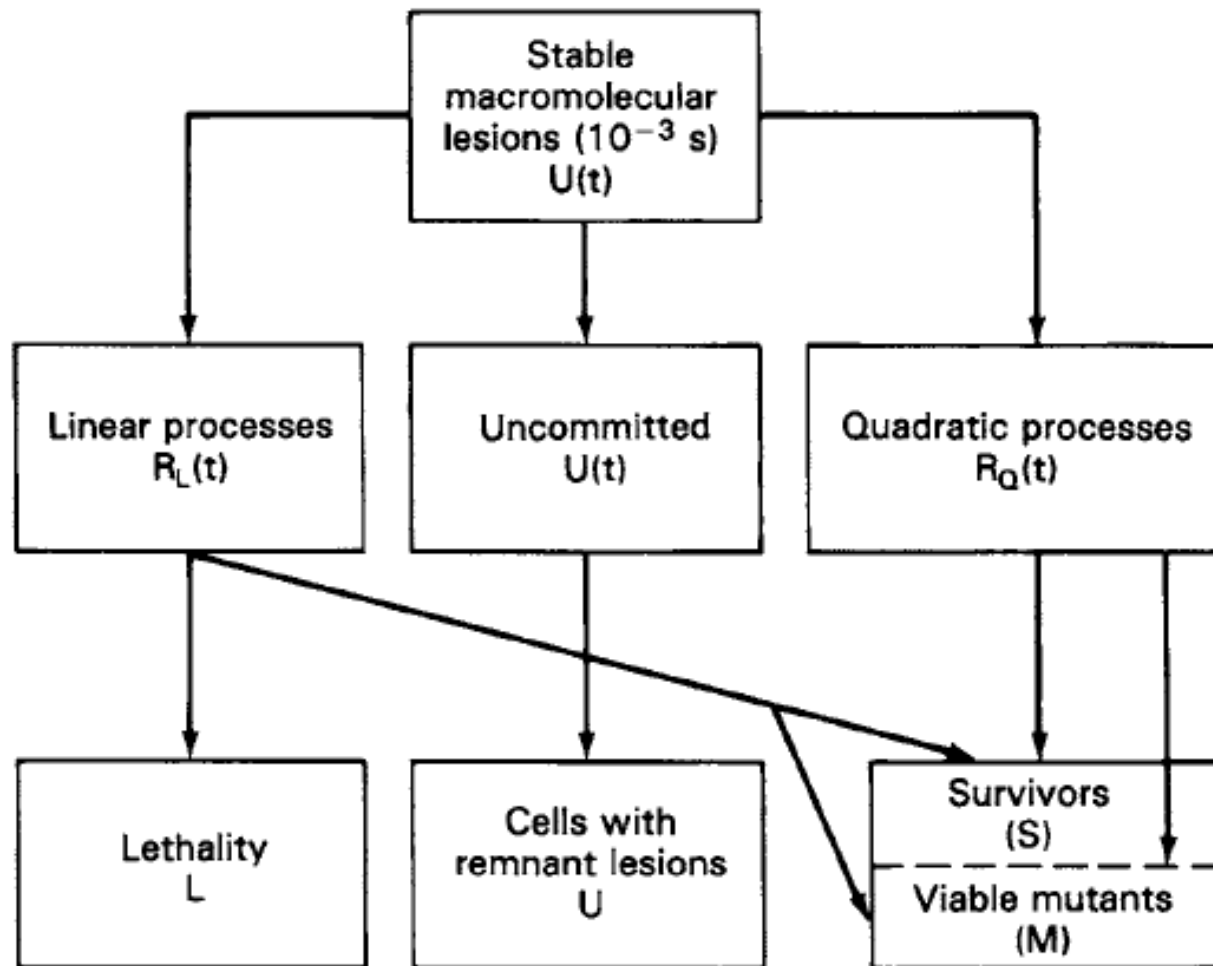
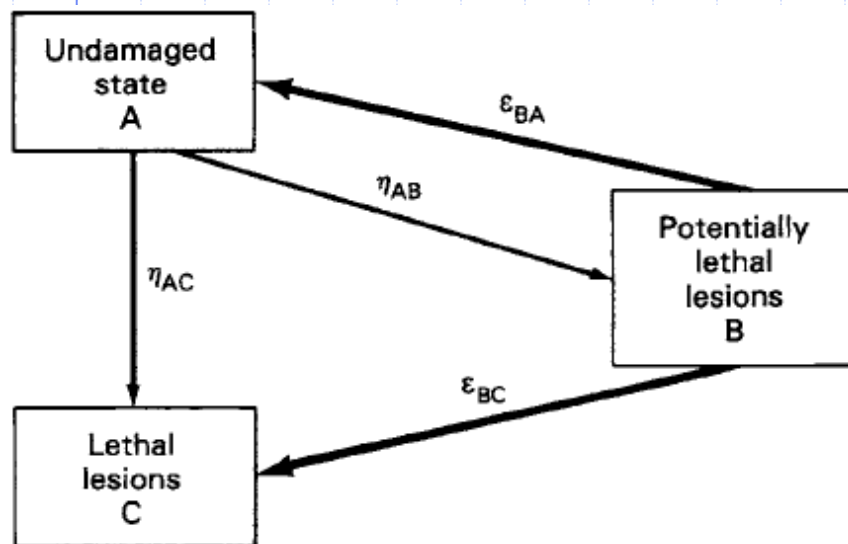


Figure 7.3 The repair-misrepair model (after Tobias *et al.*, 1980).

6

Model „lethal – potentially lethal”

◆ Curtis 1986 oraz Pohlit & Heyder 1981



The two differential equations for the rate of change of the number of lesions of both types can be written as

$$\frac{dB(t)}{dt} = \eta_{AB}D' - \varepsilon_{BA}B(t) - \varepsilon_{BC}B^2(t), \quad (7.51)$$

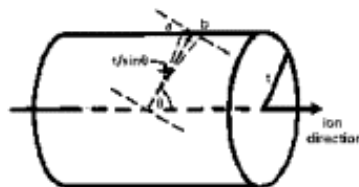
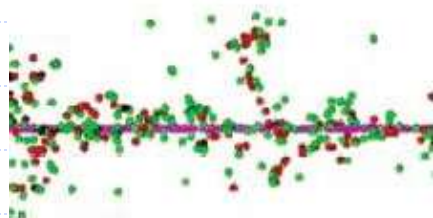
$$\frac{dC(t)}{dt} = \eta_{AC}D' + \varepsilon_{BC}B^2(t). \quad (7.52)$$

When the initial conditions are $B = C = 0$, in other words, the number of either type of lesion is zero at time zero, the integration of Eqs. (7.51) and (7.52) is

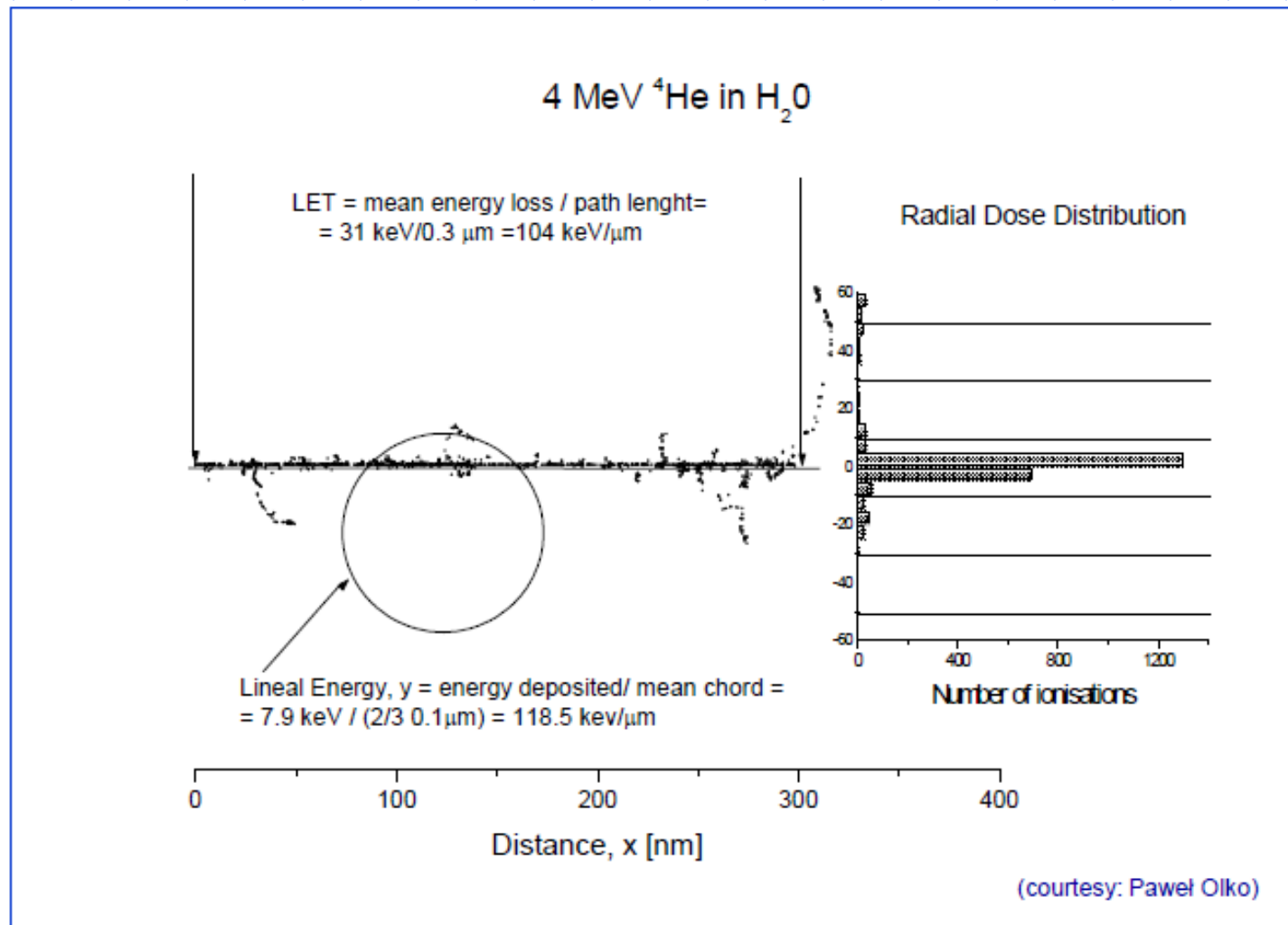
$$B(t) = \frac{2\eta_{AB}D'(1 - e^{-\varepsilon_0 t})}{\varepsilon_0 + \varepsilon_{BA} + (\varepsilon_0 - \varepsilon_{BA})e^{-\varepsilon_0 t}}, \quad (7.53a)$$

7 Model Katz'a – Teoria Struktury Śladu

- ◆ Wprowadzony przez Roberta Katz'a w 1968 roku
- ◆ Zastosowano w tym modelu koncepcje przekroju czynnego jako prawdopodobieństwa, że w obiektach w detektorze promieniowania (tutaj jest to grupa komórek) zostanie wywołany proces prowadzący do obserwowanego efektu końcowego np. śmierć komórki.
- ◆ Teoria bazuje na założeniu, że skutki spowodowane przez wtórne elektrony pochodzące od promieniowania gamma oraz te spowodowane przez elektrony wtórne pochodzące od ciężkich jonów (czyli promieniowanie delta) są porównywalne przy tej samej dawce.



Struktura śladu tym się różni od mikrodozymetrii, iż analizuje rozkład radialny oddziaływań biegnącej cząstki (po prawej)



Energy deposited in site **along** track

Energy deposited **across** track

W efekcie otrzymujemy model 4-ro parametryczny:

$$m, D_0, \sigma_0, \kappa$$

$$S(D_\gamma) = 1 - \left(1 - \exp(-D_\gamma / D_0)\right)^m$$

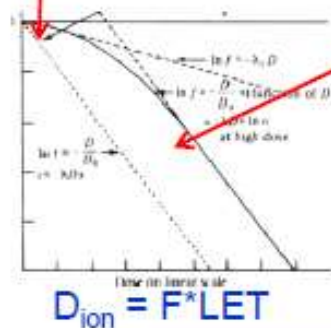
This is the gamma-ray response (shouldered) - „gamma kill”

This is the „track width” regime

$$S(D_i) = \Pi_i \cdot \Pi_\gamma = e^{-\sigma F} \left[1 - \left(1 - \exp\left(-\frac{(1 - \sigma / \sigma_0) D_i}{D_0}\right)\right)^m \right]$$

This is the ion response (exponential) - „ion kill”

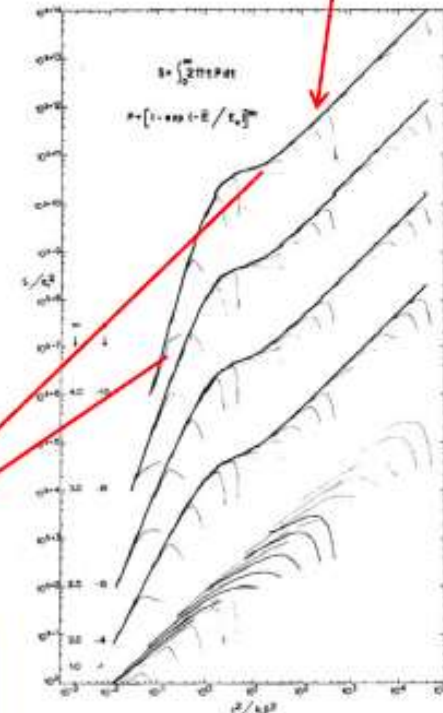
This is the intermediate region between „ion kill” and „gamma kill”



$$\kappa = D_0 a_0^2 / 2 \times 10^{-15} \text{ Gy} \cdot \text{m}^2$$

$$\sigma = \sigma_0 \left[1 - \exp(-z^2 / \kappa \beta^2) \right]^m$$

The single-particle activation cross-section is described by this formula up to the „saturation value”, σ_0 .



Porównanie modelu LQ a modelu Katza

Dzięki uprzejmości
M. Waligóskiego

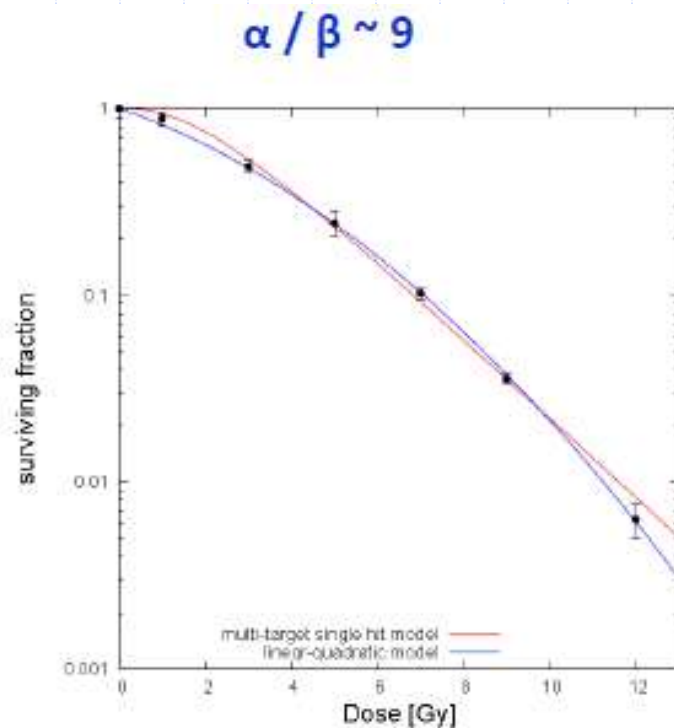


Figure 1.10: Survival of V79 Chinese hamster cells after irradiation by 200 kV X-rays. Full lines show the multi-target or linear-quadratic representations best-fitted to the measured data points. Red line: multi-target model with $m = 2.91$, and $D_0 = 2.05$ Gy (for parameter values, see Section 3.6). Blue line: linear-quadratic model with $\alpha = 0.184 \text{ Gy}^{-1}$ and $\beta = 0.02 \text{ Gy}^{-2}$. Data points (•) and their errors together with the values of α and β are from Furusawa et al. (2000).

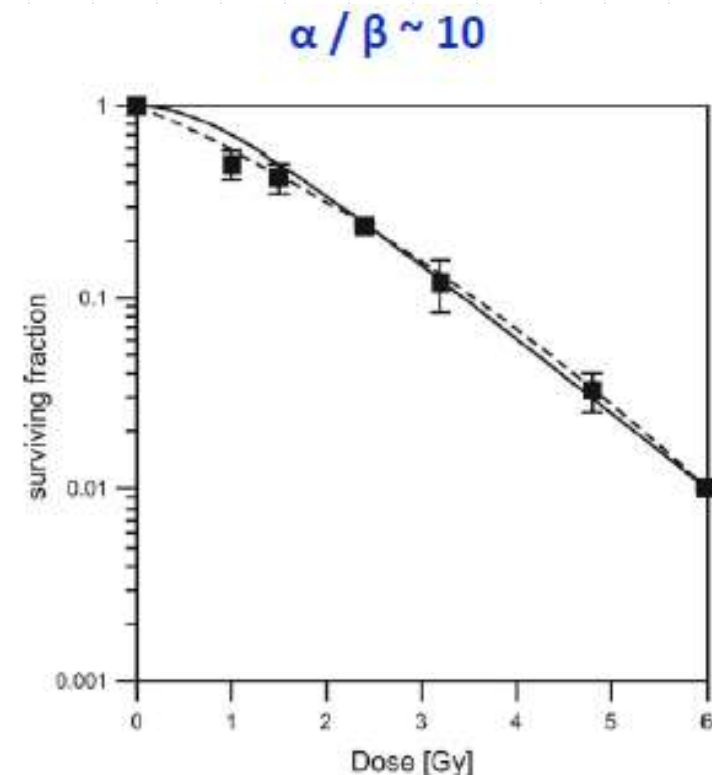
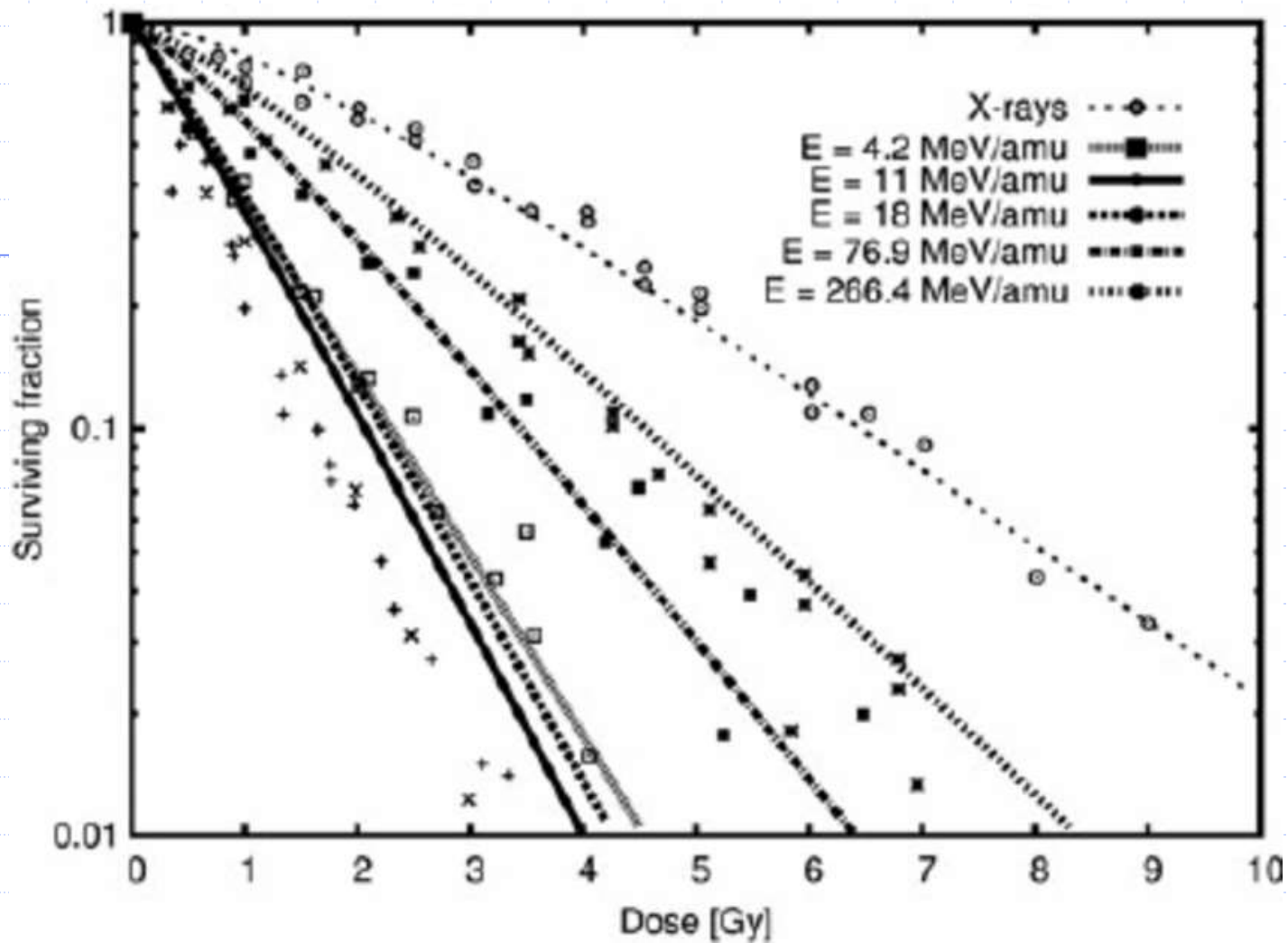


Figure 2. Survival of normal human skin fibroblasts after irradiation by 200 kV X-rays. Full line: TST calculation (this work), with $\kappa = 2.35$, and $D_0 = 1.10$ Gy; Dashed line: linear-quadratic fit with $\alpha = 0.478 \text{ Gy}^{-1}$ and $\beta = 0.048 \text{ Gy}^{-2}$. Data points (■) and their errors (one standard deviation for three independent experiments) are from Tsuruoka et al. 2005.

$$m = 2.91, D_0 = 2.05 \text{ Gy}, \sigma_0 = 50.6 \mu\text{m}^2 \text{ and } \kappa = 689$$

$$m = 2.35, D_0 = 1.10 \text{ Gy}, \sigma_0 = 14.2 \mu\text{m}^2 \text{ and } \kappa = 1230$$



Model pozwala na przewidzieć stopień przeżycia komórek w przypadku napromienienia złożonym polem np. neutronowym lub mieszanym. Model ma zastosowanie także w obliczeniach RBE oraz radioterapii ciężkimi jonami

Modele dla krzywych przeżywalności - podsumowanie

- ◆ Jak widać istnieje bardzo wiele modeli
- ◆ Wybór odpowiedniego modelu zależy od sytuacji, w tym wielkości dawki czy LET
- ◆ Najważniejsze modele to:
 - ◆ 1) model jednotarczowy – z uwagi na jego pierwotność w stosunku do pozostałych oraz klasyczny sposób rozumowania
 - ◆ 2) model liniowo-kwadratowy (LQ) – z uwagi na jego użyteczność i powszechność stosowania



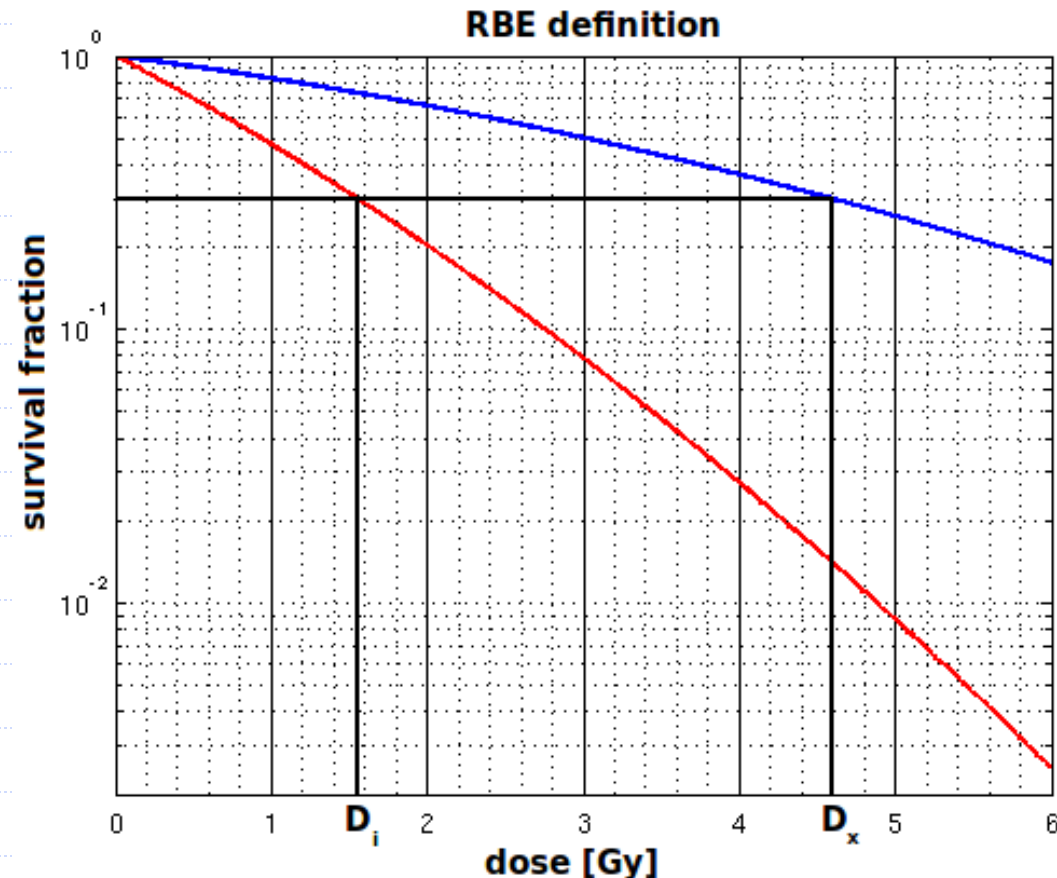
PRZYKŁADOWE ZASTOSOWANIA KRZYWYCH PRZEŻYWALNOŚCI

RBE – przypomnienie w kontekście krzywych przeżywalności

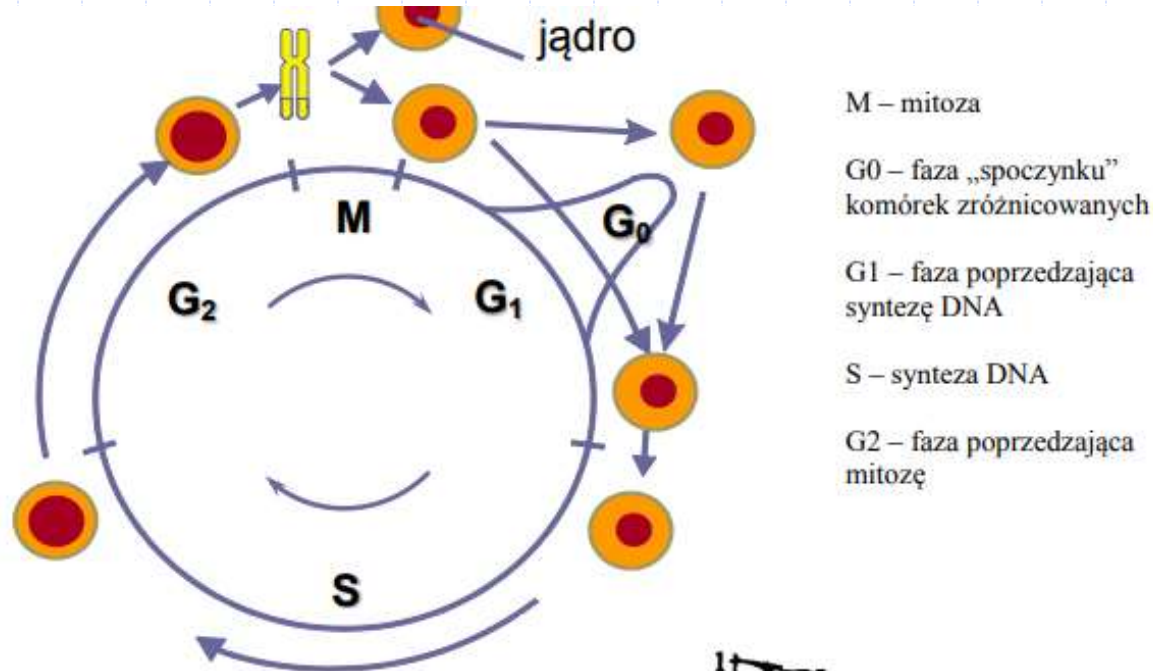
- ◆ RBE, czyli względną skuteczność biologiczną, definiujemy jako iloraz dawki referencyjnej D_X i dawki promieniowania testowego D_T dającego ten sam efekt biologiczny:

$$RBE = \frac{D_X}{D_T}$$

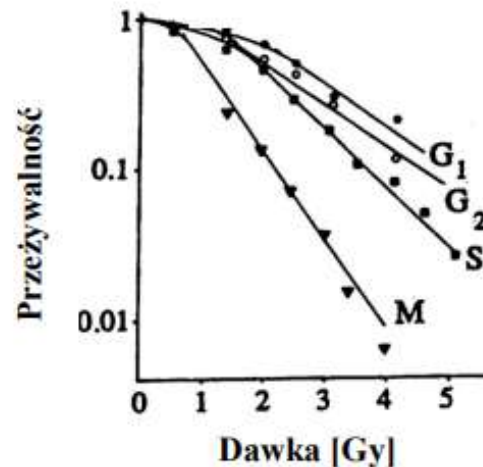
Na rysunku: Krzywe przeżywalności komórkowej oraz przykładowe dawki - referencyjna (D_X) i testowa (D_i) - dla promieniowania fotonowego (niebieskie) i jonów węgla (czerwone)



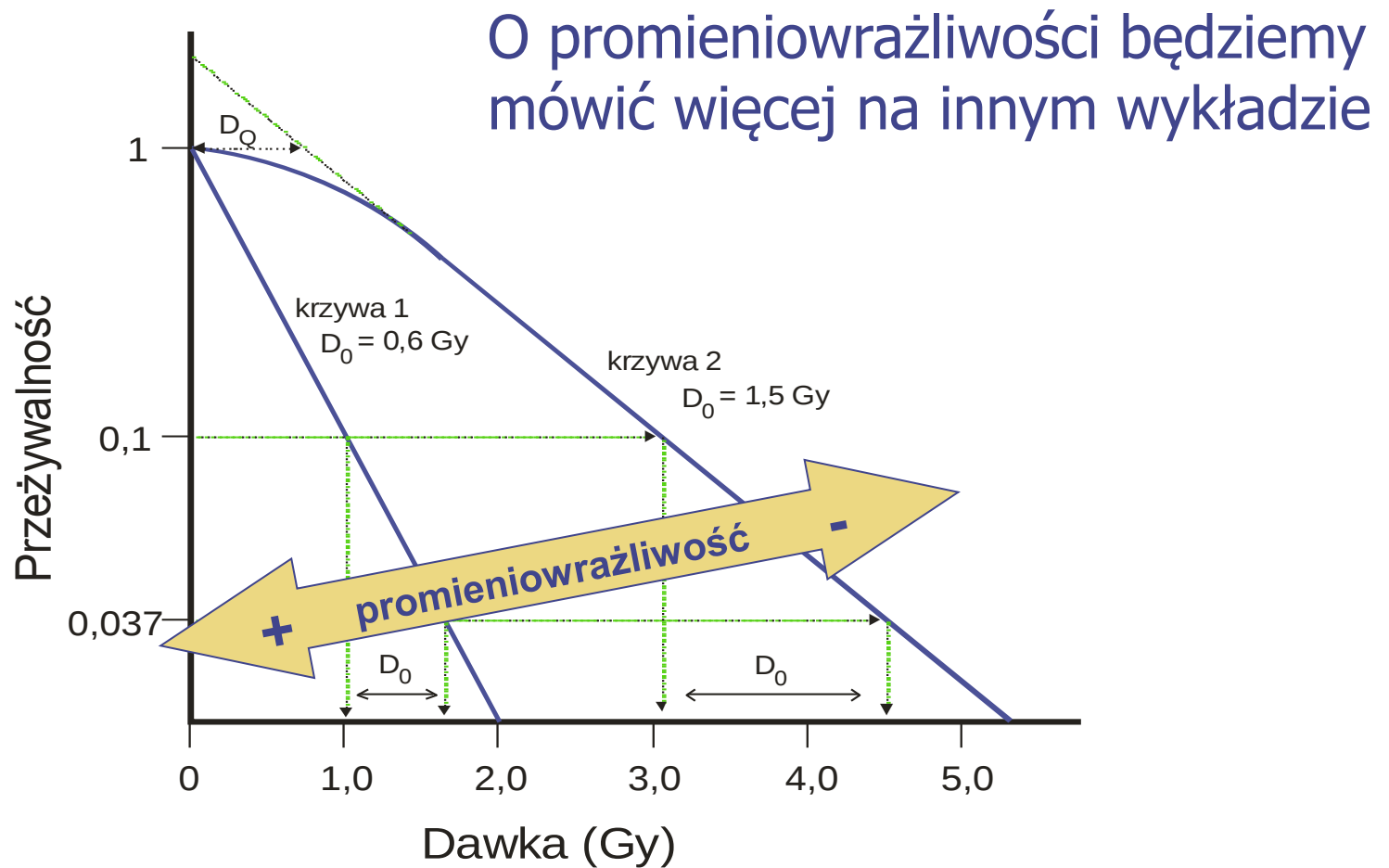
Krzywe przeżywalności a faza cyklu komórkowego



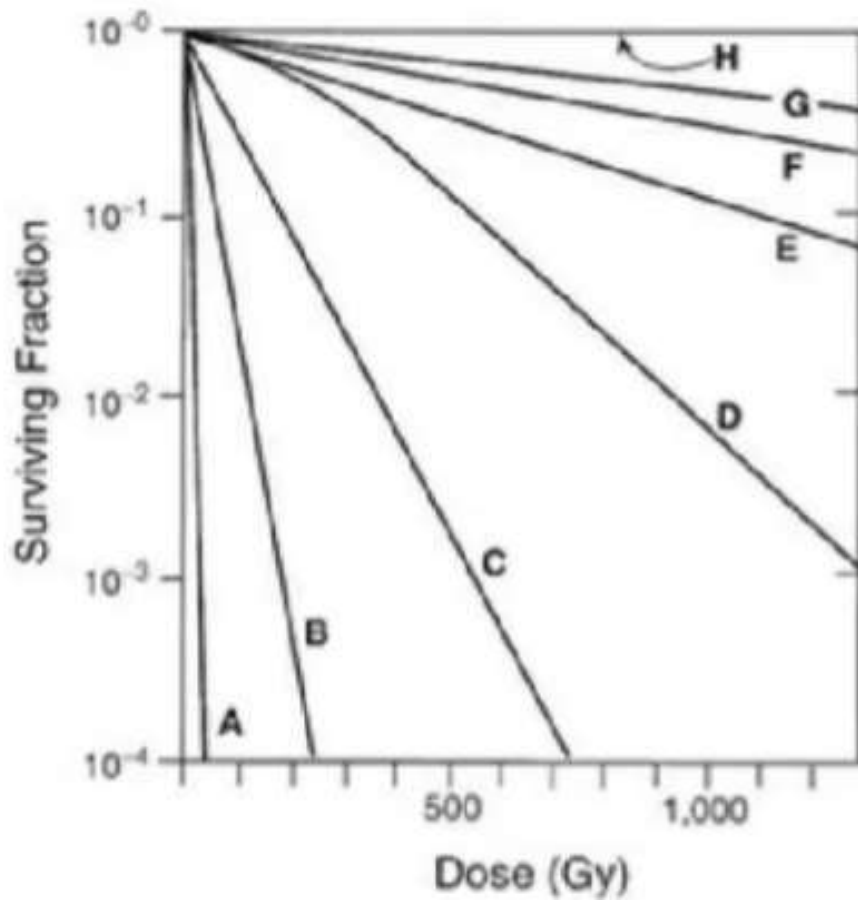
Rys.12.3 Cykl komórkowy (powyżej)
oraz krzywa przeżywalności komórek
ludzkich HeLa w różnych jego fazach
(z prawej)



Określanie promieniowrażliwości

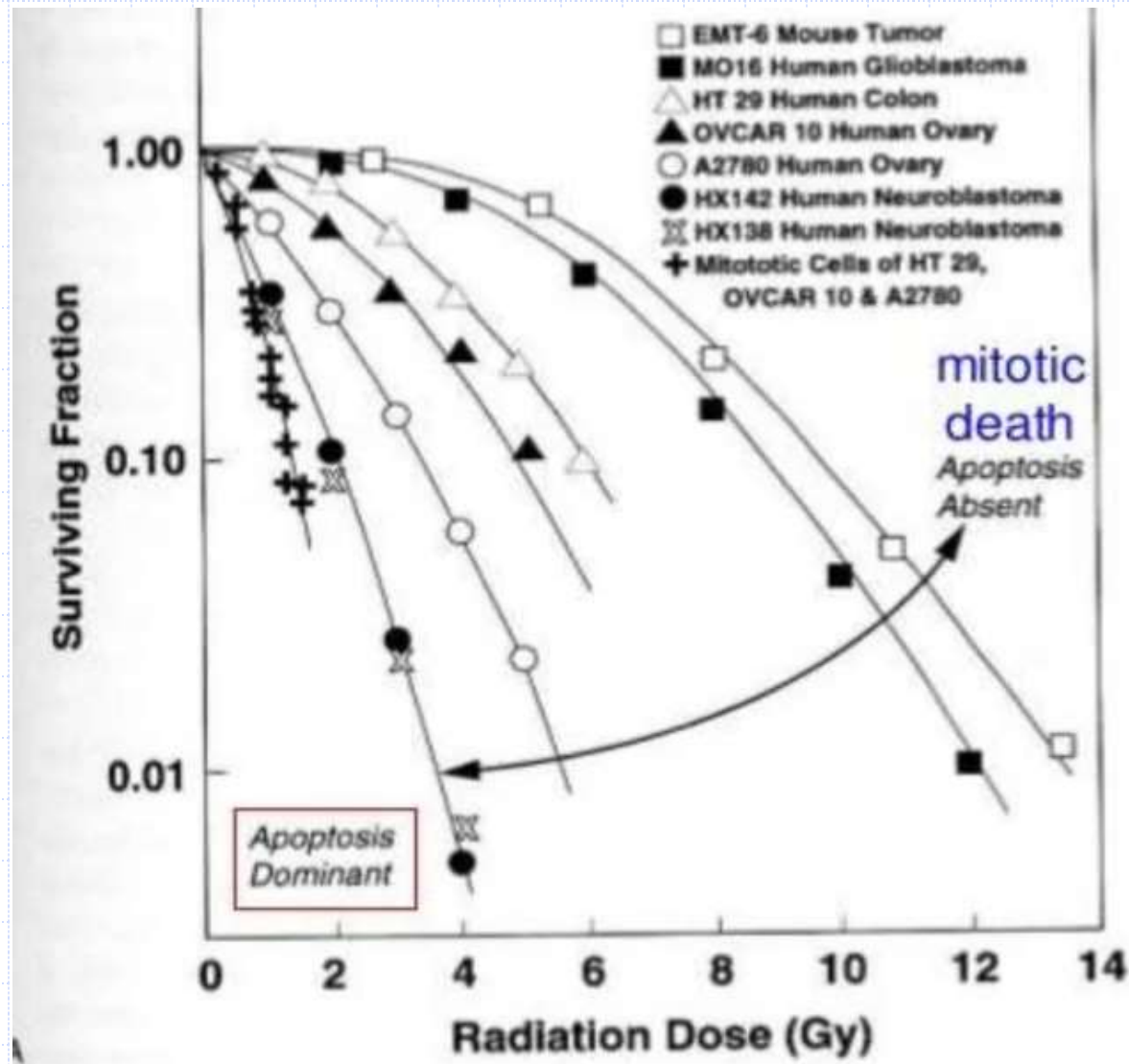


Promieniowrażliwość międzygatunkowa



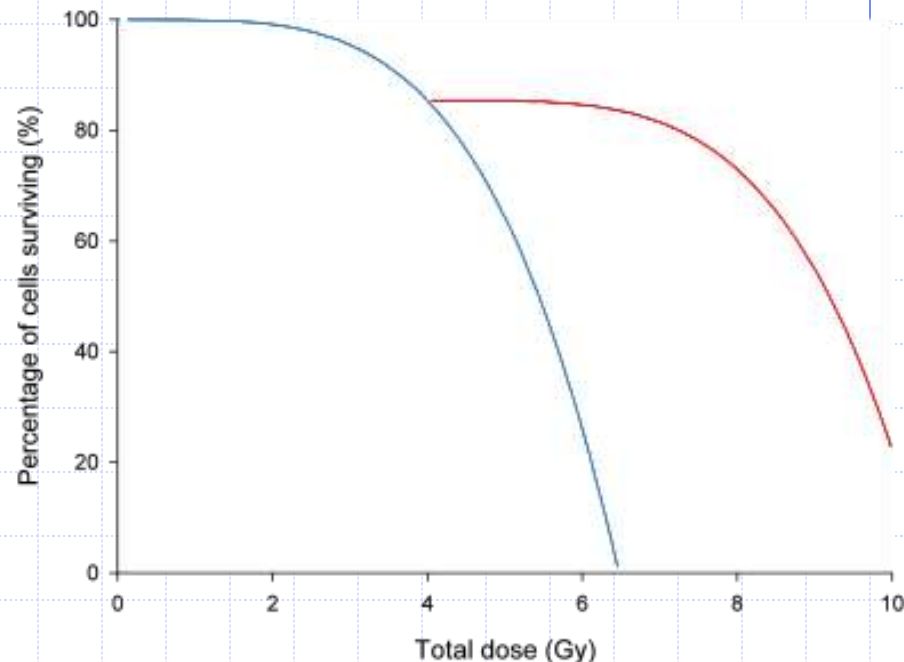
- A-mammalian cells
- B-E. coli
- C- E. coli B/r
- D-yeast
- E,-phage Staphylococcus epidermidis;
- F, -Bacillus megaterium;
- G- potato virus
- H- Micrococcus radiodurans.

W radioterapii: biopsja + wyznaczenie krzywej przeżywalności = właściwa terapia



Frakcjonowanie dawki - przypomnienie

wykres przedstawia wpływ frakcjonowania na zdolność prom. gamma do wywoływania śmierci komórek. Niebieska linia dotyczy komórek, którym nie dano szansy na regenerację; czerwona linia dotyczy komórek, które miały przerwę czasową w trakcie napromieniania



Było to szczegółowo omawiane w trakcie opisu modelu LQ



EKSPERYMENT ELKINDA- SUTTONA - ZMIANA KRZYWEJ PRZEŻYWALNOŚCI PO APLIKACJI DRUGIEJ DAWKI

Eksperyment Elkind'a-Sutton'a

- ◆ 1959 r. - podstawa do frakcjonowania i stymulowania odpowiedzi komórek
- ◆ Komórki stają się bardziej promieniooporne po podaniu drugiej dawki z pewnym opóźnieniem czasowym
- ◆ W następnych latach było to zjawisko rozwijane i stało się podstawą frakcjonowania dawki w radioterapii

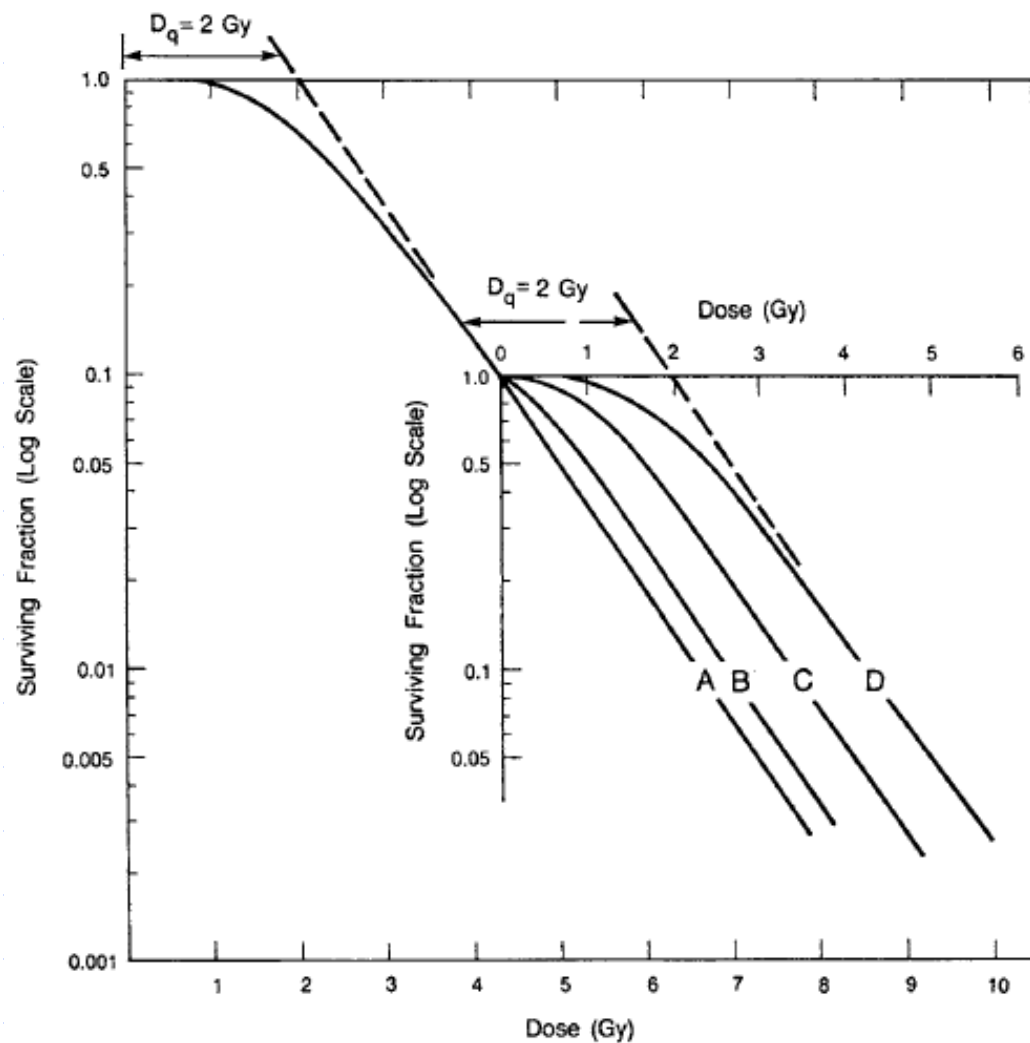


Figure 8.3 The Elkind-Sutton experiment. The cells are first irradiated to a surviving fraction of about 0.1. These preirradiated cells are then used as stock for further irradiations after holding the cells for various times. Curve A is for cells in which the irradiation is continuous with no interruption. Curves B, C, and D are for cells irradiated after 30 m, 2 h, and 6 h, respectively.

Obie dawki są niskiego LET

Pierwsza dawka: niskie LET
 Druga dawka: wysokie LET

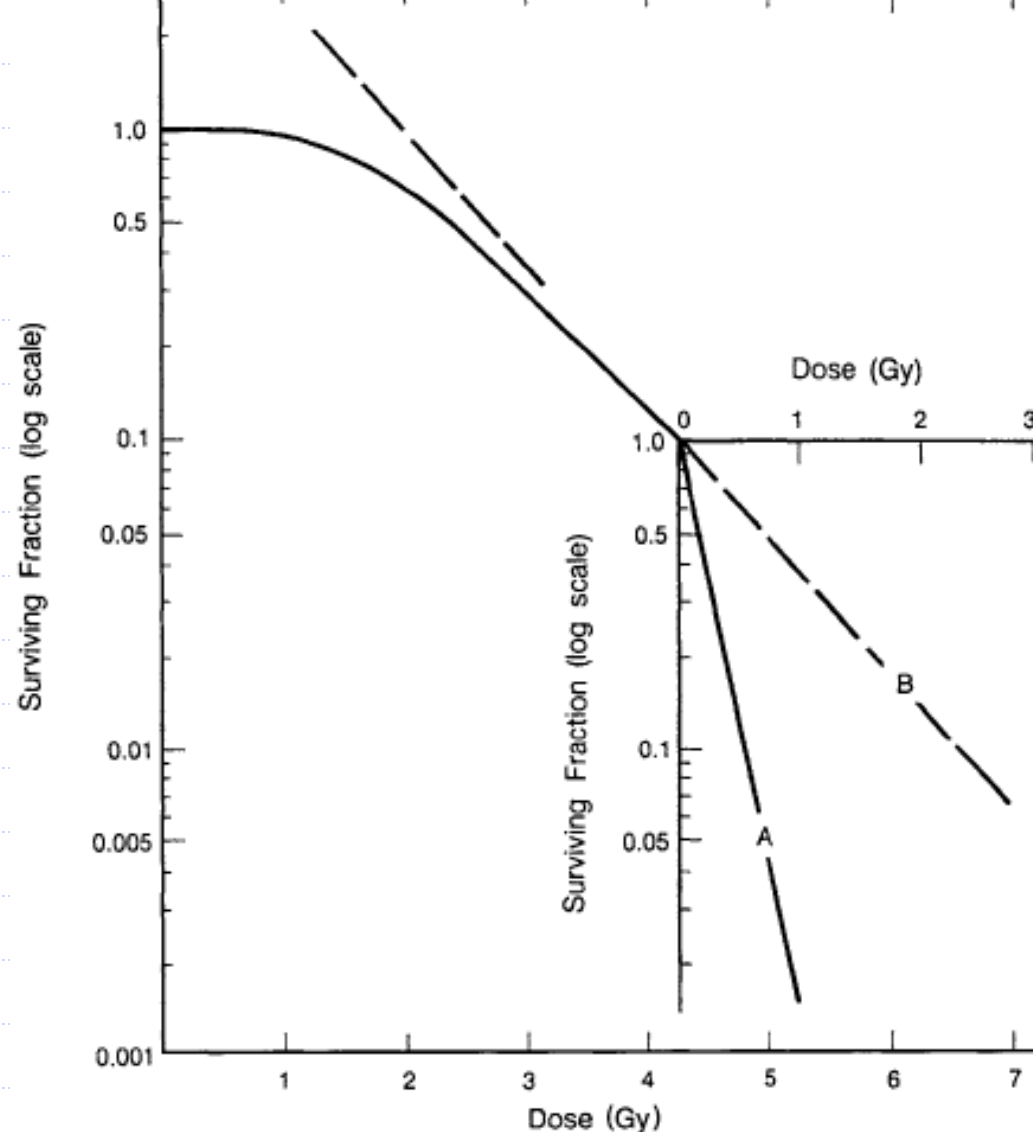


Figure 8.4 Survival curves for an Elkind-Sutton type of experiment when the conditioning dose is undertaken with low LET radiations and the test exposure is done with high LET exposure. Curve B is the survival that would occur if the second irradiation were done with low LET radiation and no repair time was allowed before the administration of the test irradiation. Curve A is the expected result for the second irradiation being administered with high LET radiation. The survival curve, A, is the same whether a time interval has been allowed between irradiations or not, and the survival curve after the high LET test dose is the same as if it were given to previously unirradiated cells.

Pierwsza dawka: wysokie LET
 Druga dawka: niskie LET

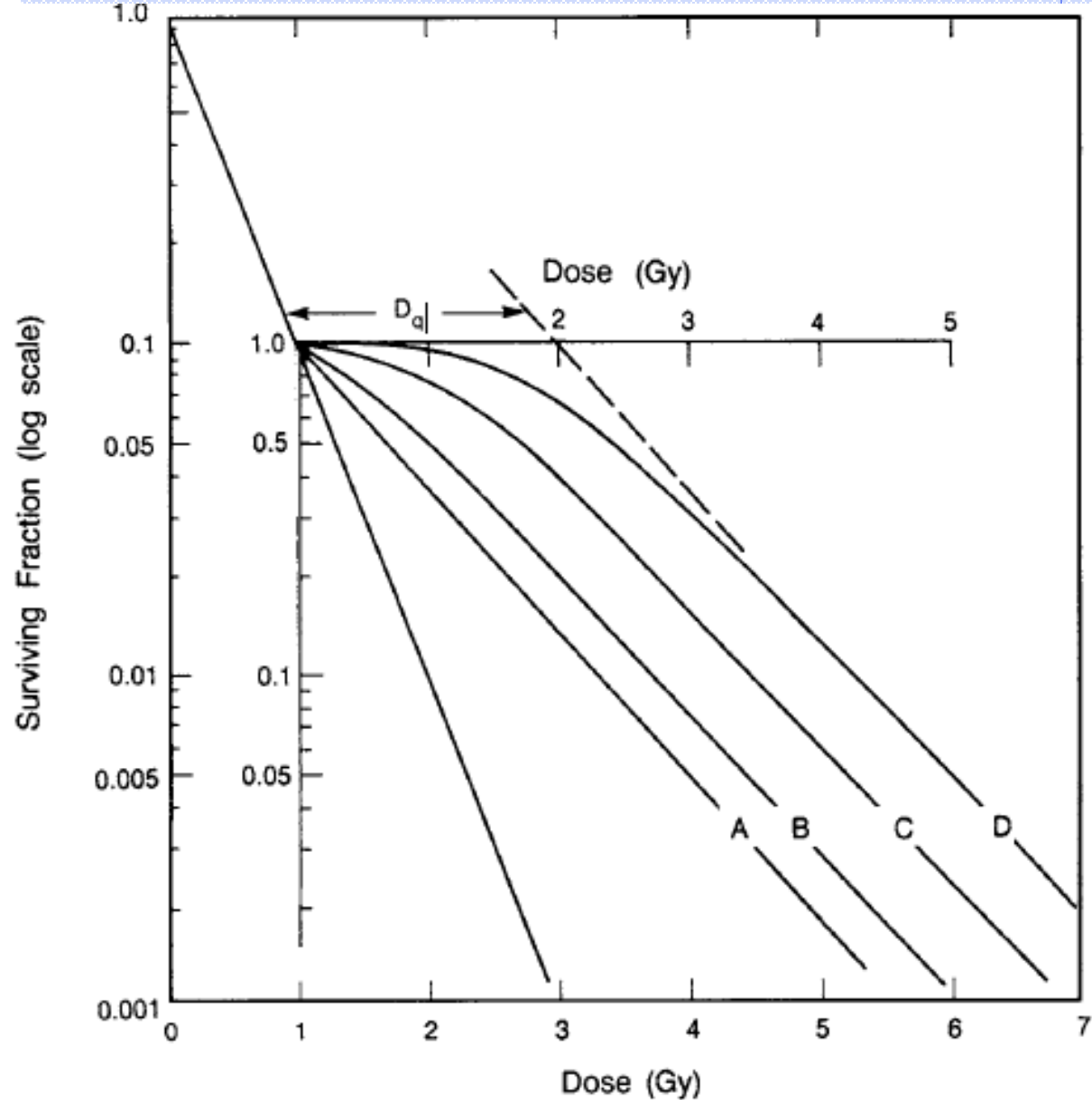


Figure 8.5 The Elkind-Sutton experiment for a conditioning dose of high LET radiation followed by a test dose of low LET radiation. Curve A is for low LET radiation immediately after completing the high LET radiation, and it has the D_0 typical of the low LET radiosensitivity. Curves B, C, and D are data after the same times for repair (30 m, 2 h, and 6 h) as in Fig. 8.3. Unlabeled curve is for continuous high LET radiation.