میکرو دوزیمتری

دکتر علیرضا مهدیزاده
دانشجوی دکتری فیزیک پزشکی گروه فیزیک پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۱- مقدمه

موضوع میکرودوزیمتری در قالب تلاشهای گسترده انجام شده برای تعیین توزیع LET تابش در واکنش با جسم می باشد. به عبارت دیگر بررسی طبیعت انتقال انرژی در حجمهایی به کوچکی یک یاخته و حتی ساختارهای زیریاخته ای موضوع اصلی میکرودوزیمتری است[۱].

همانگونه که می دانیم دوز جذبی از دید ماکروسکوپیک عبارت است از چگالی انرژی در واحد جرم ماده[۲].

در تعریف چگالی جرم در یک ماده داریم: چگالی یک نقطه عبارت است از کوچکترین واحد جرم تقسیم بر کوچکترین واحد حجم قابل اندازه گیری در اطراف آن نقطه (محیط به آن نقطه).

این تعریف اساسی در قرن هجدهم و زمانی که هنوز ماده دارای ماهیتی پیوسته شناخته می شد بوجود آمده است. با نگرش جدید ما درباره وجود اتمها و مولکولها قبل از استفاده از چنین تعریفی باید ابتدا ثابت کنیم که تعداد ذرات موجود در حجم واحدی که برای محاسبه چگالی استفاده شده است، به لحاظ آماری کافی است. به عنوان مثال در حجمی به بزرگی یک اتم (حجمی که فقط شامل یک اتم در حالت میانگین باشد یعنی تعداد اتمهای موجود بین عدد صفر و چند اتم تغییر یابد، مفهوم چگالی با تعریفی که در بالا آمد دستخوش تغییرات بسیار زیادی می شود و در واقع تعریف با نقاط ضعف فراوان مفهوم را بیان کرده است)[۳].

انتقال انرژی در عبور و واکنش میان تشعشع و ماده اتفاق می افتد، که ماهیتی گسسته و بسته ای دارد و در اندازه های میکروسکوپیک نوسانات بزرگی در چگالی انرژی مشاهده خواهد شد. بنابراین ضرروی است که در این مورد توزیع انرژی جذب شده مورد نظر قرار بگیرد.

۲- توزیع LET

برای یک میدان تشعشع که با نماد شار انرژی $\hat{\Phi}$ نمایش داده می شود، اگر تابع چگالی احتمال را با $p(L)$ نمایش دهیم برای شار انرژی توزیع LET داریم:

$$\Phi(L) = p(L).\hat{\Phi} \qquad (۱)$$

میانگین مسیر LET نیز از رابطه

$$L_T = \int L.p(L).dL \qquad (۲)$$

و تعریف دوز عبارت است از:

$$D = \rho^{-1} \int L.\Phi(L)dL \qquad (۳)$$

پس از رابطه (۲) داریم:

$$D = \rho^{-1} L_T.\hat{\Phi} \qquad (٤)$$

Archive of SID
www.SID.ir

اگر از واحدهای کیلوالکترون ولت بر میکرومتر برای LET و گری برای دوز استفاده شود، برای شار انرژی بر واحد دوز خواهیم داشت: $L_T^{-1}.cm^{-2}.Gy^{-1}$ (۶/۳×۱۰^۸) که در آن چگالی برابر واحد فرض شده است.

همچنین این امکان وجود دارد که توزیع دوز D(L) به کمک LET تعریف شود. این کمیت برای محاسبه دوز معادل استفاده می شود که برحسب معادله (۳) بدست می آید:

$$D(L) = \rho^{-1} L.\Phi(L) \qquad (۵)$$

و کمیت میانگین دوز LET با استفاده از معادله (۲)

$$L_D = D^{-1}.\int L.D(L).dL \qquad (۶)$$

با فرض آنکه D برابر است با $\int D(L).dL$ و استفاده از روابط (۲) و (۵) و (۶) میانگین دوز LET ، ارتباط مستقیم با مقدار میانگین طول مسیر خواهد داشت بر طبق رابطه زیر:

$$L_D = < L^2 >_T / L_T \qquad (۷)$$

که در این رابطه مقدار سمت راست توان دوم مسیر توزیع LET است که با رابطه زیر توصیف می شود:[۳].

$$< L^2 >_T = \int L^2.p(L).dL \qquad (۸)$$

۳- اندازه واکنش[1] و انرژی خطی[2]

کره ای با قطر d را به عنوان شمارشگر فرض کنید که اگر ذره ای باردار از آن عبور کند، سیگنالی به اندازه انرژی جذب شده در کره تولید می کند.

اگر دامنه حرکت ذره باردار در مقایسه با قطر کره به اندازه کافی بزرگ باشد مقدار انرژی که در کره جذب شده است، برابر خواهد بود با:

$$E = Lx \qquad (۹)$$

که در آن L مقدار LET ذره عبوری و x طول مسیری است که از هم پوشانی مسیر ذره با فضای مفروض کره ایجاد می شود.

مقدار x یک کمیت آماری است که با تابع چگالی مثلثی به شکل زیر توصیف می شود:

$$p(x) = \begin{cases} 2x/d^2 & 0 \le x \le d \\ 0 & x < 0, x > d \end{cases} \qquad (۱۰)$$

با معرفی اندازه واکنش با رابطه زیر

$$y = E/d \qquad (۱۱)$$

قابل مشاهده است که برای طول مفروض L رابطه زیر بدست می آید.

$$P(y|L) = \begin{cases} ۲y/L^2 & ۰ \le y \le L \\ ۰ & y < ۰, y > L \end{cases} \qquad (۱۲)$$

[1] Event Size
[2] Lineal Energy

Archive of SID
www.SID.ir

اگر برخورد میدان تشعشعی با آشکارساز بوسیله توزیع LET توضیح داده شود آنگاه توزیع اندازه واکنش با تابع چگالی احتمال توضیح داده می شود که داریم:

$$P(y)=\int_{y}^{\infty} P(y|L).P(L).dL \qquad (۱۳)$$

با توجه به رابطه (۱۲) که در آن برای $y>L$ داریم $P(y/L)=0$ ، حد پایین انتگرال بالا را به جای صفر، y گرفتیم.

اگر در طول زمان مشاهده، تعداد N واکنش مشاهده شود، تعداد واکنشهایی که در اندازه واکنشی مابین y و y+dy اتفاق می افتد، به عبارت دیگر طیف واکنش، از طریق معادله زیر توضیح داده می شود:

$$n(y)=N.p(y) \qquad (۱٤)$$

و انرژی حاصل از این واکنش به کمک رابطه (۱۱) وقتی بر جرم حفره مفروض تقسیم شود، توزیع دوز را بدست خواهد داد.

$$D(y)=6y.n(y)/\rho\pi d^2 \qquad (۱۵)$$

از تجزیه و تحلیل بالا برای اندازه گیری سهم فوتونها در یک میدان متشکل از نوترون و فوتون استفاده می شود که در آن $D(y)$ تمایل دارد در دو ناحیه با اندازه واکنش کوچک و بزرگ برای فوتون و نوترون متمرکز شود[٤].

پس از آن دوز معادل برای میدان تابشی را می توانیم با استفاده از میانگین ضریب کیفیت برابر با ۱۰ برای عناصر نوترونی محاسبه کرد. می توان از تبدیل رابطه (۱۳) برای بدست آوردن توزیع LET برحسب توزیع اندازه واکنش استفاده کرد. سپس با توجه به معادله (۵) توزیع دوز D(L) قابل محاسبه است. به این ترتیب برای هر دسته از LET ضریب کیفیت ذرات در محاسبه دوز معادل استفاده می شود. به این ترتیب در محاسبه دوز معادل برای هر دسته از ذرات با LET مختلف ضریب کیفیت خاص استفاده می شود و به کمک این ضرایب می توان دوز معادل را محاسبه کرد.

این تجزیه و تحلیل از اثر ذراتی که به شکل کامل از درون حفره کروی مفروض عبور نمی کند، صرفنظر شده است.

میانگین طول مسیر عبوری ذرات از درون کره مفروض با توجه به معادله (۱۰)، برابر $2d/3$ است و انرژی خطی که در مسیر عبور ذره در طول خط عبور از فضای مفروض کروی جذب شده است، با توجه به میانگین طول مسیر از معادله $y_l = ۳y/۲$ بدست خواهد آمد[۵].

۴- انرژی ویژه[1]

انرژی وارد شده به یک حجم کوچک و میکروسکوپیک دارای کمیتی نوسانی است و نسبت انرژی به جرم در حجم موردنظر نیز از طبیعتی متغیر و آماری تبعیت می کند که از آن به انرژی ویژه تعبیر می شود. برای یک گروه که از تعداد زیادی حجمهای کوچک مشابه آنچه توضیح داده شد تشکیل شده باشد، می توان میانگین انرژی ویژه و دامنه آن را که با دوز ارتباط دارد، بدست آورد.

انرژی کل جذب شده در حجم موردنظر در مدت تابش حاصل جمع انرژی های هر یک از واکنشهاست که می توان آن را با رابطه زیر نشان داد:

$$z=\sum_{i=1}^{n} z_i \qquad (۱٦)$$

[1] Specific Energy

Archive of SID

www.SID.ir

تابع چگالی احتمال برای z برابر است با کانولوشن مرتبه n ام برای یک تابع چگالی احتمال واحد است، یعنی

$$p(z|n) = p_1(z) * p_1(z) * .... * p_1(z) \quad (۱۷)$$

طبق قرارداد $P(z|0) = \delta(z)$ به شکل عمومی میانگین عبارت است از:

$$< F(z) >_n = \int F(z).p(z|n).dz \quad (۱۸)$$

برای سهولت در شرایطی که $F(z) = z$ و می توان $\overline{z_n} =< z_n >$ در نظر گرفت. با توجه به اینکه واکنشها مستقل هستند، با استفاده از رابطه (۱۶) میانگین و واریانس توزیع از روابط زیر نتیجه می شود:

$$\overline{z_n} = n.\overline{z_1} \quad (۱۹)$$

$$\sigma_n^2 = n.\sigma_1^2 \quad (۲۰)$$

با توجه به اینکه واریانس توزیع از رابطه زیر بدست می آید.

$$\sigma_n^2 =< z_n^2 > -\overline{z}_n^2 \quad (۲۱)$$

پس:

$$< z^2 >_n = n.\sigma_1^2 + n^2.\overline{z}_1^2 \quad (۲۲)$$

برای آنکه فرض ما در تقسیم فضا به یک گروه از حجمهای کوچک درست باشد باید تعداد واکنشها در هر حجم نیز مقداری آماری باشد.

با توجه به اینکه این اقدام یک فرآیند شمارشی است می توان از توزیع پوآسن n استفاده کرد که از رابطه معروف زیر بدست می آید.

$$p(n|N) = N^n e^{-N} / n! \quad (۲۳)$$

میانگین توزیع پوآسن بالا برابر N خواهد بود و اینکه واریانس n برابر میانگین خواهد بود.

توزیع انرژی ویژه برای تمامی گروه های مفروض بوسیله تجمیع توزیع برای واکنشها و با رابطه زیر بیان می شود:

$$p(z|N) = \sum_{n=0}^{\infty} p(n|N).p(z|n) \quad (۲۴)$$

برای توزیع در گروهها بر طبق تعریف داریم:

$$< z^r >_N = \int z^r.p(z|N)dz \quad (۲۵)$$

با توجه به (۲۴) و (۲۵) داریم:

$$< z^r >_N = \sum_{n=0}^{\infty} p(n|N) < z^r >_n \quad (۲۶)$$

و اولین جمله از عبارت بالا که برابر میانگین گروهها یا همان دوز است برابر:

$$< z >_N = \overline{z}_1 \sum_{n=0}^{\infty} n.p(n|N) \quad (۲۷)$$

که می توان نوشت:

$$D = N.\overline{z}_1 \quad (۲۸)$$

Archive of SID

www.SID.ir

همچنانکه از رابطه بالا مشاهده می شود اثرات تشعشع را می توان با محاسبه و از طریق میانگین گیری از انرژی ویژه یک واکنش واحد با در نظر گرفتن تعداد واکنش ها در محدوده موردنظر (N) بررسی کرد.

می توان تابع چگالی احتمال انرژی ویژه گروه مفروض را با $p(z|D)$ نشان داد و دوز را با مشخص کردن تعداد N مشخص نمود.

از روابط (۲۱) و (۲۵) داریم:

$$< z^2 >_n = N\sigma_1^2 + \bar{z}_1^2 . \sum_{n=1}^{\infty} n^2 . p(n \mid N) \qquad (۲۹)$$

در توزیع پوآسن میانگین با واریانس برابر است پس می توان نوشت:

$$< z^2 >_N = N\sigma_1^2 + \bar{z}_1^2 . (N + N^2) \qquad (۳۰)$$

با توجه به رابطه (۲۲) با جایگذاری σ_1^2 و تعریف دوز از رابطه (۲۸) داریم:

$$< z^2 \mid D >= D^2 + \zeta D \qquad (۳۱)$$

در حالیکه:

$$\zeta = \frac{< z^2 >_1}{\bar{z}_1} \qquad (۳۲)$$

توجه کنید که در رابطه (۳۲) مقدار حاصل، میانگین دوز انرژی ویژه است که می توان آن را با رابطه (۷) مقایسه نمود.

تشعشع یک گروه از ذرات به مجموعه ای از هسته های سلولی دو زیرگروه بزرگ ایجاد می کند، که شامل هسته هایی است که در آن واکنش اتفاق نمی افتد (e^{-N}) و بخشی از هسته ها که وقوع تعدادی واکنش را تجربه می کنند که هسته های برخورد نامیده می شوند که سهم آنها از کل هسته ها برابر با $1 - e^{-N}$ است[۶].

برای نسبتهای کوچک دوز به نسبت فراوانی میانگین انرژی ویژه فقط بخشی بسیار کوچکی از هسته ها در واکنشها سهیم می شوند. در این شرایط که برای مقادیر بزرگ LET اتفاق می افتد رابطه (۲۸) ممکن است به این شکل تفسیر شود که حاصلضرب دوز برای هر هسته $\bar{z}_1$ به نسبت تعداد هسته های شرکت کننده در واکنشها مورد استفاده قرار گیرد به شرط آنکه N (N<<1) در نظر گرفته شود.

اینکه آیا میانگین دوز در این شرایط معنی خاص خود را دارد یا نه مورد پرسش است.

۵- بهره وری اندازه برخورد[1]

درک میکرودوزیمتری از طریق تئوری بهره وری اندازه برخورد امکان پذیر است.

می توان گفت که تأثیرات زیستی موردنظر را می توان به کمک مقدار انرژی آزاد شده در یک منطقه حساس از طریق تابع بهره وری H(y) اندازه گیری کرد[۷].

کمیت y می تواند اندازه واکنش، انرژی خطی یا انرژی ویژه باشد. پاسخ دوز در یک گروه از سلولها را می توان به طریق زیر نوشت:

$$\varepsilon(D) = \int_0^{\infty} H(y)\, p(y \mid D)\, dy \qquad (۳۳)$$

[1] Hit Size Effectiveness

Archive of SID

www.SID.ir

با این مقدمه می توان گفت تئوری فعالیت دوگانه تشعشع در واقع مطالعه ای است بر پاسخ دوز گروهها به کمک یک تابع درجه دو بهره وری اندازه برخورد.

یک برتری مهم این فرضیه آن است که برای هر سلول رفتاری مستقل در نظر می گیرد و اگر پاسخ به رفتار اجزاء داخل سلولی مربوط باشد نتایج باید از تجمیع رفتارهای هر گروه از سلولها بدست آید و در این بحث باید تابع بهره وری اندازه برخورد چندبعدی معرفی شود.

رابطه های رادیوبیولوژیک در قالب تابع دوز- پاسخ تهیه شده است. در واقع می توان تابع بهره وری اندازه برخورد را با معکوس کردن رابطه (۳۲) بدست آورد. اما در کارهای عملی فرآیند به شدت مشکل تر است که ما را مجبور به استفاده از راه حلهای گوناگون می کند.

یکی از امیدوارکننده ترین راه حلها استفاده از یک مدل زیستی برای به فرمول در آوردن تابع بهره وری اندازه برخورد با کمک گرفتن از تعریف منطقه حساس است و سپس تابع دوز- پاسخ را می توان محاسبه و با داده های زیستی مقایسه کرد. پاسخ به دوز را می توان تقریباً همیشه به شکل یک دوجمله ای درجه دو بسط داد.

$$\varepsilon(D) = \alpha D + \beta D^2 \qquad (۳٤)$$

که ضرایب α و β را می توان با استفاده از داده های زیستی بدست آورد یا آنکه با استفاده از مدل و کاربرد مفاهیم اساسی میکرودوزیمتری پیشگویی کرد. برای استفاده در حفاظت اشعه عمومی که در آن دوز مقدار بسیار کمی دارد صرفاً جمله خطی بزرگی لازم را دارد، در این وضعیت می توان اثربخشی زیستی نسبی (RBE)[1] را با تعریف زیر بدست آورد:

$$\frac{\lim}{D \to 0} RBE = \alpha / \alpha_x \qquad (۳۵)$$

که در آن α_x ضریب[2] میدان استاندارد است.

حاصل رابطه (۳۱) در واقع تنه اصلی فرضیه فعالیت دوگانه تشعشع را تشکیل می دهد که طبق آن آغاز اثرات زیستی با چندجمله ای درجه دوم کنترل می شود که بزرگی آن با مربع انرژی ویژه متناسب است. اگر جمعیتی تحت تابش با دوز D قرار گیرد، اثرات با توجه به رابطه (۳۱) در جمعیت مشاهده می شود.

اگر $D<<\zeta$ اثرات در حجمهای میکروسکوپی با دوز رابطه خطی دارد و اگر $D>>\zeta$ باشد، تغییرات کاملاً تابع درجه دوم می گردد.

این تئوری برای توضیح مشاهدات و بخصوص اثر بخشی زیستی نسبی ذرات که وابسته به دوز است ابداع گردید.

$$k_n D_n (D_n + \zeta_n) = k_\gamma D_\gamma (D_\gamma + \zeta_\gamma) \qquad (۳٦)$$

با حل مسأله و محاسبه $RBE = \frac{D_\gamma}{D_n}$

$$RBE = \{[\zeta_\gamma^2 + 4k_n / k_\gamma D_n (D_n + \zeta_n)]^{\frac{1}{2}} - \zeta_\gamma\} / 2D_n \qquad (۳۷)$$

و به کمک رابطه (۳۷) می توان داده های زیستی را تفسیر کرد که با تقریب $k_\gamma = k_n$ می توان موفق به محاسبه این فرمول شد.

[1] Relative Biological Effectiveness
[2] Coefficient Factor

Archive of SID
www.SID.ir

چند مسأله برای بحث:

۱- نشان دهید تعداد برخوردها بر واحد دوز که با معکوس فراوانی میانگین انرژی ویژه محاسبه می گردد برابر است با حاصلضرب شار انرژی بر واحد دوز در مساحت سطح مقطع ناحیه درگیر.

۲- میانگین دوز انرژی ویژه را برای یک کره به شعاع d با چگالی واحد که در معرض تابش با LET برابر L قرار دارد محاسبه کنید.

۳- اهمیت مساحت زیر نمودار $yD(y)$ در مقابل $Ln\ y$ را توضیح دهید.

٤- مقدار $p_2(z)$ ، تابع چگالی احتمال انرژی ویژه را برای دو برخورد برای کره ای به قطر ۱ μm و چگالی واحد در میدان تشعشعی با LET_∞ برابر ۹۰ کیلوالکترون ولت بر میکرومتر محاسبه کنید.

۵- فرض کنید میدان تشعشعی با ذرات هم انرژی باردار چگالی y بر سانتی متر مکعب بر ثانیه که کاملاً همگن و نامحدود باشد وجود دارد، ذرات با انرژی E_0 تولید می شوند و دامنه CSDA آنها در محیط موردنظر که انرژی توقف شده برابر R است برابر $S(E)$ است.

الف) مقدار کل چگالی شار و انتگرال طیف چگالی شار را محاسبه کنید.

ب) مقدار انرژی توقف را با کمک میانگین طیف چگالی شار (میانگین مسیر برای LET) محاسبه کنید.

ج) مقدار دوز ایجاد شده را با کمک طیف چگالی شار محاسبه کنید.

Archive of SID

منابع

1. Kellerer A. M. and D. Chmelevsky .Concepts of microdosimetry; Mean values of the microdosimetric distributions.Radiat Environ Biophys.1975;12(1):61-69
2. Attix F.H. Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry Wiley-UCH 1998
3. Wilson, W. E., Lynch D. J., Wei K., Braby L. A. Microdosimetry of a 25 keV Electron Microbeam, Radiation Research.1982;91(1): 89–94.
4. Kawai K., Numakunai T., Ohtani S. Microdosimetry : The new concept of the dosimetry (Concepts of radiation dosimetry, radiation biology, and radiation chemistry). Radiat Environ Biophys.1978;15(10):191-99
5. Stinchcomb T. G., Roeske J. C. Analytic microdosimetry for radioimmunotherapeutic alpha emitters. Inter J of Radiat Biol.1988;53(1):13 – 21.
6. Larsen R.H., Akabani G., Welsh P., Zalutsky M.R. ANALYSIS OF DOSE-EFFECT RELATIONSHIPS BASED ON THE MICRODOSE CONCEPT. Biophysical Aspects of Radiation Quality. Vienna; International Atomic Energy Agency (1971); From Symposium on biophysical aspects of radiation quality; Lucas Heights, Australia (8 Mar 1971). See STI/PUB--286; CONF-710314. pp 99-117
7. Goodhead DT, An assessment of the role of microdosimetry in radiobiology. Radiat Res. 1982 Jul;91(1):45-76.

www.SID.ir