

ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΙΟΝΤΙΖΟΥΣΑΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1.	Δόση Ιοντίζουσας ακτινοβολίας	2
2.	Βιολογικά αποτελέσματα σε μοριακό επίπεδο	3
2.1	Άμεση δράση	3
2.2	Έμμεση δράση – η ραδιόλυση του νερού	3
2.3	Η σημασία της βλάβης του DNA	6
3	Βιολογικά αποτελέσματα σε κυτταρικό επίπεδο	8
3.1	Γονιδιακές μεταλλάξεις.....	8
3.2	Χρωμοσωματικές ανωμαλίες.....	9
3.3	Κυτταρικός θάνατος.....	10
3.4	Νεότερες θεωρήσεις	11
3.5	Τροποποιητικοί παράγοντες της δράσης ιοντίζουσας ακτινοβολίας	13
3.5.1	Φυσικοί παράγοντες	13
3.5.2	Χημικοί παράγοντες	14
3.5.3	Βιολογικοί παράγοντες.....	15
4	Βιολογικά αποτελέσματα σε επίπεδο ιστών - οργάνων – οργανισμού.....	16
4.1	Κατηγοριοποίηση των βιολογικών αποτελεσμάτων.....	16
4.1.1	Καθορισμένα αποτελέσματα (αντιδράσεις των ιστών).....	18
4.1.2	Στοχαστικά αποτελέσματα	22
4.1.2.1	Πηγές επιδημιολογικών δεδομένων	24
4.1.2.2	Μεθοδολογία εκτίμησης κινδύνου από στοχαστικά αποτελέσματα.....	27
4.1.2.3	Ενεργός δόση και διεθνείς συστάσεις ακτινοπροστασίας.....	36
4.1.2.4	Αμφισβήτηση του γραμμικού χωρίς κατώφλι μοντέλου εκτίμησης του κινδύνου	39
4.1.3	Βιολογικές επιδράσεις της ακτινοβολίας στο έμβryo και το κύημα	41
5.	Σύνοψη των διεθνών συστάσεων ακτινοπροστασίας για τα βιολογικά αποτελέσματα	44
	Βιβλιογραφία.....	47

1. Δόση Ιοντίζουσας ακτινοβολίας

Σύμφωνα με όσα παρουσιάστηκαν στα προηγούμενα, κατά την αλληλεπίδραση ιοντίζουσας ακτινοβολίας με τα άτομα ενός υλικού μεταδίδεται στο υλικό ενέργεια.

Η μεταδιδόμενη αυτή ενέργεια, ε , είναι μια στοχαστική ποσότητα. Η τιμή της δεν μπορεί να προβλεφθεί μιας και υπόκειται στην τυχαιότητα, και δεν αποτελεί συνεχή συνάρτηση ώστε να μπορούμε να ορίσουμε το ρυθμό μεταβολής της χωρικά ή χρονικά. Αν αποκτήσουμε όμως μια κατανομή μετρήσεων ή υπολογισμών της μεταδιδόμενης ενέργειας (με ακρίβεια που καθορίζεται αποκλειστικά και μόνο από τη μέθοδό μας), η μέση τιμή θα αποτελεί εκτίμηση της μέσης τιμής της ε , $\bar{\varepsilon}$, η οποία είναι μια μη στοχαστική ποσότητα.

Οποιοδήποτε αποτέλεσμα της ιοντίζουσας ακτινοβολίας σε ένα υλικό θα σχετίζεται με την ενέργεια που μεταδίδεται σε κάποια ποσότητα αυτού. Λόγω της εξάρτησης από την πυκνότητα είναι προτιμότερο η ενέργεια αυτή να εκφραστεί ανά μονάδα μάζας και όχι ανά μονάδα όγκου. Έτσι, μέτρο των αποτελεσμάτων της ενέργειας που θα μεταδώσει ιοντίζουσα ακτινοβολία σε υλικό είναι η μέση ενέργεια που μεταδίδεται στο υλικό ανά μονάδα μάζας την οποία θα μπορούσαμε να ονομάσουμε δόση ιοντίζουσας ακτινοβολίας

$$D = \frac{\bar{\varepsilon}}{m} \quad (1)$$

με μονάδες Gray (1Gy = 1 Joule/kg).

Επί το ορθότερο, η δόση σε κάποιο σημείο P εντός ενός όγκου υλικού V ορίζεται ως:

$$D = \lim_{m \rightarrow 0} \frac{\bar{\varepsilon}}{m} \quad (2)$$

Καθώς δηλαδή ο όγκος V μάζας m συρρικνώνεται γύρω από το P σε ένα απειροστό όγκο dV με μάζα που τείνει στο 0, η μέση τιμή της μεταδιδόμενης ενέργειας ανά μονάδα μάζας τείνει στη δόση D. Ο ορισμός της δόσης ως σημειακής ποσότητας είναι απαραίτητος για την αποφυγή φαινομένων συμψηφισμού σε μεγάλο όγκο υλικού λόγω γεωμετρικών παραγόντων ή εξασθένησης.

Σε κάθε περίπτωση, η δόση ιοντίζουσας ακτινοβολίας αποτελεί φυσικό μέγεθος για το οποίο τηρούνται μετρολογικά πρότυπα, και μπορεί να προσδιοριστεί πειραματικά ή/και να υπολογιστεί. Επί του παρόντος, σημειώστε ότι ακόμα και μια σημαντική δόση όπως π.χ. 4 Gy (που αποτελεί την LD_{50/60}, τη δόση δηλαδή που σε περίπτωση εφάπαξ ολόσωμης ακτινοβολίας θα επιφέρει το θάνατο στο 50% των εκτιθέμενων, εντός 60

ημερών) αντιστοιχεί σε μετάδοση ενέργειας 4 J ανά kg σωματικής μάζας. Το ποσό αυτό της ενέργειας αντιστοιχεί περίπου σε μια θερμίδα (1 cal) και μπορεί να ανεβάσει τη θερμοκρασία 1 kg νερού περί τους 0,001°C.

Αν η ενέργεια που μεταδίδεται από την ιοντίζουσα ακτινοβολία είναι σχετικά μικρή, και απολύτως ακίνδυνη βιολογικά, που οφείλεται το βιολογικό της αποτέλεσμα;

Η απάντηση είναι ότι οι διεγέρσεις και οι ιοντισμοί των ατόμων που προκαλεί η αλληλεπίδραση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας οδηγούν σε θραύση χημικών δεσμών στα μόρια στα οποία ανήκουν τα άτομα αυτά.

2. Βιολογικά αποτελέσματα σε μοριακό επίπεδο

2.1 Άμεση δράση

Ο όρος άμεση δράση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας αναφέρεται σε αλληλεπιδράσεις της με άτομα σημαντικών οργανικών πολυμερών μορίων του κυττάρου, όπως ενζυμικές και δομικές πρωτεΐνες, το RNA, και κυρίως το DNA.

Ως αποτέλεσμα της θραύσης χημικών δεσμών, παράγονται άτυπα ή μη λειτουργικά μόρια με διαφορετικές φυσικές και χημικές ιδιότητες από τα αντίστοιχα αρχικά. Η σχετική σημασία της άμεσης δράσης είναι μικρή για την ακτινοβολία που αφορά την παρούσα συζήτηση (ιοντίζουσα ακτινοβολία φωτονίων που χρησιμοποιείται σε διαγνωστικές εφαρμογές, συμπεριλαμβανομένης της ακτινοσκόπησης). Υπολογίζεται ότι ευθύνεται για το 30% περίπου της βιολογικής βλάβης.

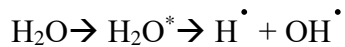
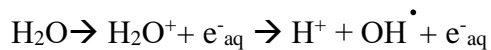
2.2 Έμμεση δράση – η ραδιόλυση του νερού

Με τον όρο έμμεση δράση της ακτινοβολίας αναφερόμαστε στην πρόκληση βιολογικής βλάβης λόγω της χημικής αντίδρασης σημαντικών οργανικών μορίων του κυττάρου με δραστικές ελεύθερες ρίζες που σχηματίζονται κατά τη ραδιόλυση του νερού, την αλληλεπίδραση δηλαδή της ακτινοβολίας με άτομα των μορίων του νερού που αφθονεί στα βιολογικά συστήματα.

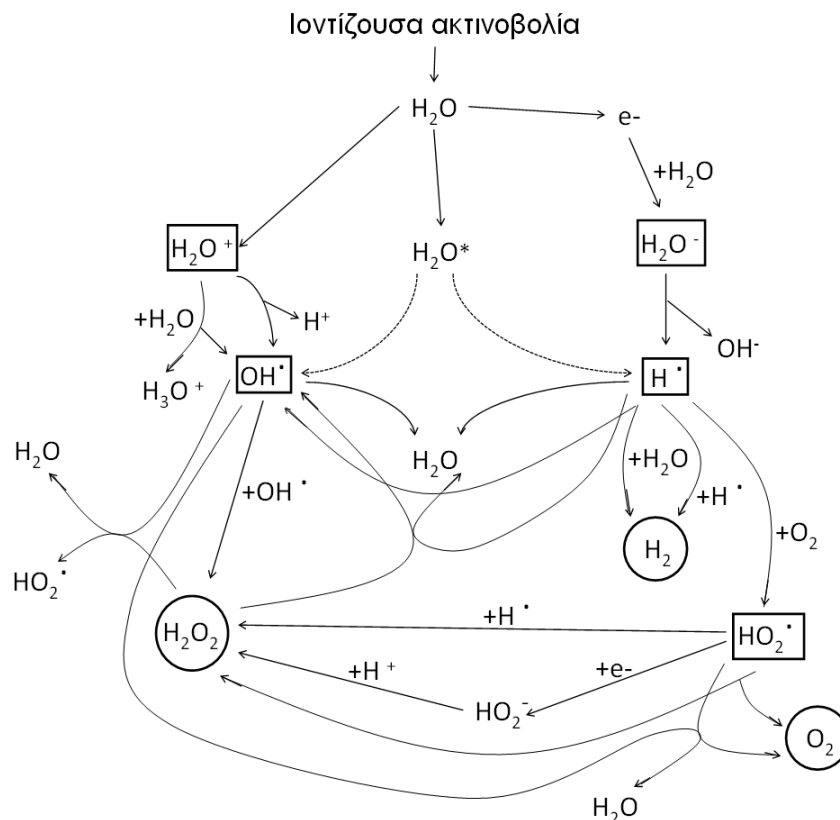
Ο όρος ελεύθερη ρίζα αναφέρεται σε ένα ελεύθερο άτομο, μόριο ή συγκρότημα ατόμων, το οποίο φέρει ένα ασύζευκτο ηλεκτρόνιο και συνεπώς χαρακτηρίζεται από αυξημένη δραστικότητα ανεξαρτήτως εάν είναι ηλεκτρικά ουδέτερο ή φορτισμένο.

Από την αλληλεπίδραση ιοντίζουσας ακτινοβολίας με τα μόρια του νερού παράγονται ιονισμένα (H_2O^+) και διεγερμένα (H_2O^*) μόρια νερού, καθώς και ελεύθερα ηλεκτρόνια (e^-). Τα ελεύθερα ηλεκτρόνια έλκουν μόρια νερού λόγω της πολικότητας των τελευταίων (e^-_{aq} , καλούμενα και «ενυδατωμένα» ηλεκτρόνια). Τα ιονισμένα μόρια του νερού διασπώνται άμεσα παράγοντας ένα κατιόν υδρογόνου (H^+ , ένα πρωτόνιο δηλαδή) και μια ελεύθερη ρίζα υδροξυλίου (OH^\bullet) ενώ τα διεγερμένα μόρια (H_2O^*) μπορεί αντί να αποδιεγερθούν να διασπαστούν σε μια ελεύθερη ρίζα υδρογόνου (H^\bullet) και μια ελεύθερη ρίζα υδροξυλίου (OH^\bullet).

Σχηματικά λοιπόν η αλληλεπίδραση ακτινοβολίας με τα άτομα των μορίων του νερού έχει τα εξής, αρχικά, αποτελέσματα:



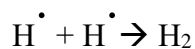
Τα προϊόντα της ραδιόλυσης του νερού μπορούν ακολούθως μέσω της διάχυσής τους να συμμετάσχουν σε δεκάδες αντιδράσεις μεταξύ τους ή με άλλα μόρια του συστήματος, όπως παρουσιάζεται στο Σχήμα 1.



Σχήμα 1: Η ραδιόλυση του νερού.

Μια αναλυτική παρουσίαση των αντιδράσεων που παρουσιάζονται στο Σχήμα 1 θα έπρεπε να λάβει υπόψη τη σταθερά διάχυσης κάθε αντιδρώντος, την ακτίνα αντίδρασης κάθε ζεύγους αντιδρώντων καθώς και τη σταθερά του ρυθμού κάθε αντίδρασης. Στο πλαίσιο του στόχου της παρουσίασης του θέματος, ιδιαίτερη σημασία έχουν:

- η «αδρανοποίηση» ελευθέρων ριζών κατά την αντίδραση ριζών υδρογόνου μεταξύ τους, ή την αντίδραση ρίζας υδρογόνου και ρίζας υδροξυλίου, ή την αντίδραση κατιόντος υδρογόνου και ρίζας υδροξυλίου:





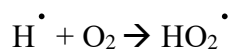
- η αντίδραση δύο ριζών υδροξυλίου κατά την οποία παράγεται υπεροξειδίο του υδρογόνου:



, το οποίο αποτελεί ισχυρό οξειδωτικό παράγοντα και μπορεί να αντιδράσει με ρίζα υδροξυλίου οδηγώντας στο σχηματισμό μιας νέας δραστικής ελεύθερης ρίζας υπεροξυλίου:



- και ο σχηματισμός ρίζας υπεροξυλίου από την αντίδραση ρίζας υδρογόνου με μοριακό οξυγόνο:



Η ρίζα υδρογόνου (H^{\bullet}) έχει αναγωγικό χαρακτήρα και η ρίζα υδροξυλίου (OH^{\bullet}) έχει οξειδωτικό χαρακτήρα. Παρ' όλα αυτά, ενώ η αντίδραση ριζών υδρογόνου οδηγεί σε σχηματισμό μοριακού υδρογόνου, το υπεροξειδίο του υδρογόνου που παράγεται από την αντίδραση ριζών υδροξυλίου έχει οξειδωτικό χαρακτήρα, όπως εξάλλου και η ρίζα υπεροξυλίου. Έτσι υπερिशύει ο οξειδωτικός χαρακτήρας και το αποτέλεσμα της ραδιόλυσης του νερού είναι η οξείδωση διαφόρων μικρομορίων και μακρομορίων του κυττάρου, με σημαντικότερη αυτή του DNA, που οδηγεί σε θράυση χημικών δεσμών.

2.3 Η σημασία της βλάβης του DNA

Πλήθος πειραματικών ενδείξεων υποστηρίζουν ότι ο κρίσιμος βιολογικός στόχος από απόψεως επίδρασης της ιοντίζουσας ακτινοβολίας είναι ο κυτταρικός πυρήνας, και κατ' επέκταση το DNA.

Σύμφωνα με τους μηχανισμούς της άμεσης και έμμεσης δράσης που σκιαγραφήθηκαν στα προηγούμενα, η έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσει στο DNA διάφορα είδη βλάβης όπως: αποσύνθεση, ενδο-κλωνική, δια-κλωνική ή και δια-μοριακή σύνδεση (με άλλα μόρια DNA ή πρωτεϊνών), βλάβη ή απώλεια βάσεων, και θραύση του ενός ή και των δύο κλώνων (Single Strand Break-SSB και Double Strand Break-DSB).

Ο αριθμός των βλαβών είναι σημαντικός. Ανά 1 Gy απορροφούμενης δόσης από ιοντίζουσα ακτινοβολία φωτονίων προκαλούνται κατά μέσο όρο περί τους 10^5 ιοντισμούς ανά κύτταρο (διαμέτρου 10 μm) που οδηγούν, δια της άμεσης ή έμμεσης δράσης, κατά μέσο όρο σε περίπου 1000 SSB, 40 DSB και 1000 βλάβες βάσεων στο DNA (διαμέτρου 2,3 nm). Θα πρέπει να σημειωθεί όμως ότι πάνω από 100.000 βλάβες του DNA σημειώνονται καθημερινά στα κύτταρα των θηλαστικών αυτογενώς ή λόγω της επίδρασης εξωγενών και ενδογενών παραγόντων. Ευτυχώς το κύτταρο διαθέτει αποτελεσματικούς μηχανισμούς επιδιόρθωσης της βλάβης. Έτσι πρόδρομο των διαφόρων βιολογικών αποτελεσμάτων αποτελεί το εξαιρετικά μικρό ποσοστό μη επιδιορθωμένων ή ανεπιτυχώς επιδιορθωμένων βλαβών του DNA, και το είδος της βλάβης που συσχετίζεται καλύτερα με τα βιολογικά αποτελέσματα της ιοντίζουσας ακτινοβολίας, και ειδικότερα τον κυτταρικό θάνατο, είναι οι DSB.

Μπορεί όμως όλες οι DSB να μην είναι εξίσου σημαντικές. Πρόσφατα αναγνωρίστηκε ότι η αύξηση της απώλειας ενέργειας των δευτερογενών ηλεκτρονίων στο τέλος της τροχιάς τους μπορεί να οδηγήσει σε σύνθετες συστοιχίες βλάβης του DNA που να περιλαμβάνουν μια ή περισσότερες DSB καθώς και αρκετές SSB, βλάβες βάσεων κτλ. Τέτοιες εστίες σύνθετης συστοιχίας βλαβών αντιπροσωπεύουν το 60% της συνολικής βλάβης του DNA κατά την έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία φωτονίων. Το γεγονός αυτό υποδεικνύει επίσης μια πιθανώς σημαντική διαφορά μεταξύ της βλάβης στο DNA από ιοντίζουσα ακτινοβολία και άλλους παράγοντες (αυθόρμητες μεταλλάξεις, χημικοί και βιολογικοί παράγοντες) καθώς η πρώτη φαίνεται να είναι κυρίως σύνθετη και εστιασμένη ενώ η δεύτερη τυχαία κατανεμημένη και σχετικά απλή.

3 Βιολογικά αποτελέσματα σε κυτταρικό επίπεδο

3.1 Γονιδιακές μεταλλάξεις

Σύμφωνα με όσα συζητήθηκαν στην προηγούμενη παράγραφο, η ιοντίζουσα ακτινοβολία αποτελεί μεταλλαξιογόνο παράγοντα. Οι βλάβες βάσεων και οι SSB επιδιορθώνονται στο μεγαλύτερο ποσοστό τους. Σε περίπτωση ανεπιτυχούς επιδιόρθωσης όμως, μπορεί να οδηγήσουν σε αλλαγή στην αλληλουχία των βάσεων του γενετικού υλικού και συνεπώς μετάλλαξη (λόγω αντικατάστασης, ελλείμματος ή ένθεσης βάσεων). Οι DSB και οι σύνθετες συστοιχίες βλάβης του DNA επιδιορθώνονται δυσκολότερα. Μη επιδιορθωμένες DSB, εκτός από χρωμοσωματικές ανωμαλίες που συζητούνται στην επόμενη παράγραφο, μπορούν να οδηγήσουν επίσης σε μετάλλαξη λόγω ελλείμματος βάσεων (εάν τμήμα του DNA δεν επανασυνδεθεί και παραμένει ελεύθερο) ή συμμετρικής αντιμετάθεσης θραυσμάτων του χρωμοσώματος.

Το αποτέλεσμα των μεταλλάξεων, ως γνωστόν, ποικίλει και μπορεί να οδηγήσει στην έκφραση μιας τροποποιημένης πρωτεΐνης και την αύξηση ή μείωση των επιπέδων μιας φυσιολογικής πρωτεΐνης. Το στοχαστικό αποτέλεσμα της καρκινογένεσης που θα συζητηθεί στα επόμενα οφείλεται σε μεταλλάξεις τριών κατηγοριών γονιδίων:

- Πρωτο-ογκογονιδίων που φυσιολογικά ελέγχουν τη συχνότητα διαίρεσης και το βαθμό διαφοροποίησης των κυττάρων αλλά η μετάλλαξή τους οδηγεί σε ογκογονίδια που αγνοούν τα εξω-κυτταρικά σήματα που θα ανέστελλαν τη διαίρεση με αποτέλεσμα ραγδαίο πολλαπλασιασμό που οδηγεί σε καρκίνο.
- Ογκοκατασταλτικά γονίδια που φυσιολογικά καταστέλλουν την κυτταρική διαίρεση, βοηθούν την επιδιόρθωση βλαβών του DNA, και καθορίζουν την απόπτωση των κυττάρων, και επομένως η μετάλλαξή τους μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό που οδηγεί σε καρκίνο.
- Γονίδια απαραίτητα για την επιδιόρθωση του DNA.

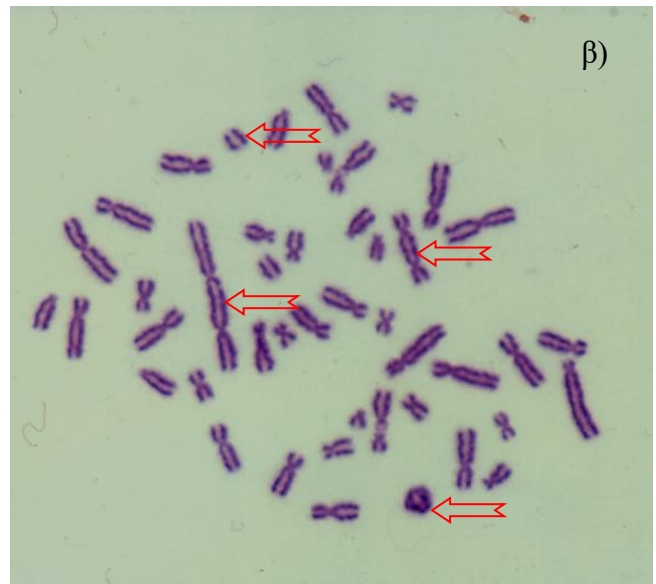
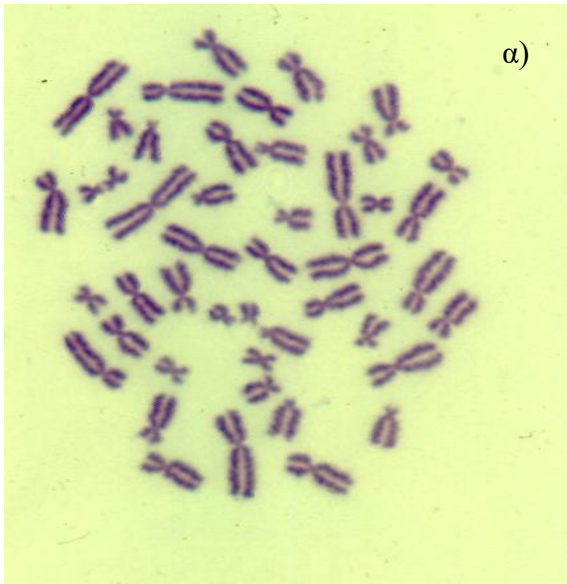
Οφείλει να αναφερθεί ότι ο μηχανισμός της καρκινογένεσης είναι πιο πολύπλοκος από το παραπάνω συμβατικό μοντέλο, και αφορά το συστημικό επίπεδο οργάνωσης της βιολογικής ύλης παρά το κυτταρικό.

Μεταλλάξεις γεννητικών κυττάρων μπορούν να μεταβιβαστούν στους απογόνους και αποτελούν κληρονομήσιμες βλάβες. Σε αντίθεση με διαδεδομένες δοξασίες, τα χαρακτηριστικά των μεταλλάξεων αυτών δεν διαφέρουν σε τίποτα από αυτές που

συμβαίνουν αυθόρμητα ή φυσικά (απουσία έκθεσης). Ο ανθρώπινος μεταβολισμός οδηγεί σε πάνω από 100.000 μεταλλάξεις σε κάθε ανθρώπινο κύτταρο καθημερινά, και η απορρόφηση δόσης ιοντίζουσας ακτινοβολίας προσθέτει σε αυτές μόλις 2.000 μεταλλάξεις ανά Gy. Η συχνότητα εμφάνισης των μεταλλάξεων αυξάνει με τη δόση ακτινοβολίας αν και σε μεγάλες δόσεις κυριαρχεί ο κυτταρικός θάνατος οπότε ο αριθμός των μεταλλαγμένων κυττάρων μειώνεται.

3.2 Χρωμοσωματικές ανωμαλίες

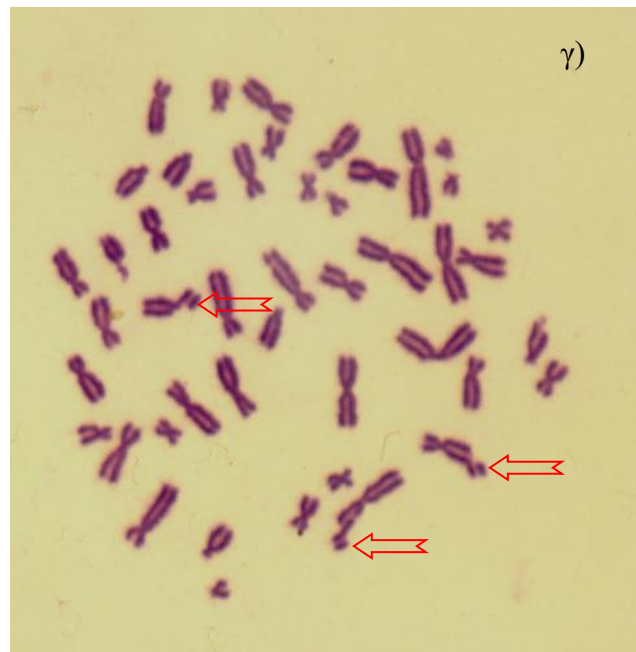
Πέραν των μεταλλάξεων, μη επιτυχώς επιδιορθωμένες DSB λόγω της έκθεσης σε ιοντίζουσα ακτινοβολία (ή πιθανότερα σύνθετες συστοιχίες βλάβης του DNA που να περιλαμβάνουν μια ή περισσότερες DSB) μπορεί να οδηγήσουν σε χρωμοσωματικές ανωμαλίες που θα καταστούν εμφανείς στην επόμενη διαίρεση του κυττάρου, στη φάση της μετάφασης (Εικόνα 1). Οι χρωμοσωματικές ανωμαλίες περιλαμβάνουν μια ποικιλία ανταλλαγών των θραυσμάτων του DNA μεταξύ διαφορετικών χρωμοσωμάτων, μεταξύ των χρωματίδων του ίδιου χρωμοσώματος ή ακόμα και μεταξύ περιοχών της ίδιας χρωματίδας. Διακρίνονται σε χρωμοσωματικές ανωμαλίες (π.χ. δακτύλιοι και δικεντρικά χρωμοσώματα, Εικόνα 1β) και χρωματιδικές ανωμαλίες (π.χ. χρωματιδικές θραύσεις, Εικόνα 1γ) ανάλογα με το εάν η βλάβη συνέβη κατά τη G1 φάση ή τη G2 φάση, αντίστοιχα (βλάβη κατά την S φάση ή τη μίτωση μπορεί να οδηγήσει και στα δύο είδη). Η εμφάνιση άτυπων χρωμοσωμάτων σε κύτταρα που πολλαπλασιάζονται μπορεί να οδηγήσει στον κυτταρικό θάνατο.



Εικόνα 1: (α) Απεικόνιση φυσιολογικών χρωμοσωμάτων των λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος στη μετάφαση μετά από χρήση της χρώσης Giemsa

(β) Μετάφαση λεμφοκυττάρου περιφερικού αίματος μετά από έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία (6 Gy) και χρώση Giemsa. Στην εικόνα φαίνονται δύο δικεντρικά χρωμοσώματα, ένας δακτύλιος, καθώς και θραύσματα χρωμοσωμάτων χωρίς κεντρομερίδιο.

(γ) Απεικόνιση χρωματιδικών θραυσμάτων στη μετάφαση μετά από ακτινοβόληση στη G2 φάση λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος για έλεγχο ακτινοευαισθησίας.



(Εργαστήριο Ακτινοπροστασίας και Βιολογικής Δοσιμετρίας ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος»)

3.3 Κυτταρικός θάνατος

Η έκταση της βλάβης των χρωμοσωμάτων που θα εκδηλωθεί κατά την πρώτη μίτωση μετά την ακτινοβόληση είναι ο παράγοντας που συσχετίζεται καλύτερα από κάθε άλλο με τον κυτταρικό θάνατο.

Μετά από την εφάπαξ απορρόφηση σημαντικής δόσης ιοντίζουσας ακτινοβολίας που θα προκαλέσει εκτεταμένη βλάβη στο DNA (καθώς και σε πρωτεΐνες, ένζυμα και την

κυτταρική μεμβράνη) προκαλείται άμεση νέκρωση του κυττάρου (μη ελεγχόμενος μηχανισμός κυτταρικού θανάτου που δεν συνοδεύεται από βιοχημικούς δείκτες και χαρακτηρίζεται από αύξηση του όγκου του κυττάρου και τελικώς ρήξη της κυτταρικής μεμβράνης).

Χαμηλότερες τιμές δόσης που θα οδηγήσουν σε σχετικά μικρότερη, αλλά μη επιδιορθώσιμη βλάβη του DNA, θα προκαλέσουν άμεση απόπτωση. Η απόπτωση είναι σημαντικός ελεγχόμενος μηχανισμός κυτταρικού θανάτου που θεωρείται μέσο των πολυκύτταρων οργανισμών για την απόρριψη ανεπιθύμητων ή κατεστραμμένων κυττάρων και ορίζεται βάσει αυστηρών μορφολογικών κριτηρίων που περιλαμβάνουν συμπύκνωση της χρωματίνης και συρρίκνωση του πυρήνα, πτύχωση της κυτταρικής μεμβράνης, συρρίκνωση του κυττάρου κ.α..

Εάν η δόση της ακτινοβολίας είναι μικρή και οδηγήσει σε περιορισμένη αρχική βλάβη του DNA, δραστηριοποιούνται μηχανισμοί προαγωγής της κυτταρικής επιβίωσης που περιλαμβάνουν ανακοπή του κυτταρικού κύκλου για την αποτελεσματικότερη δράση των επιδιορθωτικών μηχανισμών. Σε περίπτωση επιτυχούς επιδιόρθωσης της βλάβης τα κύτταρα συνεχίζουν να πολλαπλασιάζονται. Σε περίπτωση ανεπιτυχούς επιδιόρθωσης τα κύτταρα μπορεί να συνεχίσουν να πολλαπλασιάζονται ωστόσο επέλθει μιτωτική καταστροφή (όρος που περιλαμβάνει κυτταρικούς θανάτους που εκδηλώνονται κατά τη φάση της μίτωσης είτε οφείλονται σε χρωμοσωματικές ανωμαλίες είτε όχι) που επιτελείται με καθυστερημένη νέκρωση ή καθυστερημένη απόπτωση.

3.4 Νεότερες θεωρήσεις

Με τη συνεχή εξέλιξη της γνώσης στο αντικείμενο της ραδιοβιολογίας, έχουν διατυπωθεί θεωρίες που προσθέτουν νέες διαστάσεις ή και αφίστανται του κεντρικού δόγματος ότι τα βιολογικά αποτελέσματα της έκθεσης σε ιοντίζουσα ακτινοβολία προκαλούνται από μη επιδιορθώσιμες ή ατελώς διορθωμένες βλάβες του DNA, και κυρίως DSB.

Οι θεωρίες αυτές περιλαμβάνουν την προσαρμογή της απόκρισης στην ακτινοβολία (adaptive response) και τις επιγενετικές αποκρίσεις (epigenic responses) όπως τη γονιδιακή αστάθεια (genomic instability) και την μεταβίβαση σημάτων μεταξύ κυττάρων μετά την ακτινοβολία (bystander signaling).

Η υπόθεση της προσαρμογής της απόκρισης στην ακτινοβολία πηγάζει από πειραματικά αποτελέσματα που δείχνουν ότι η ακτινοβόληση συγκεκριμένων συστημάτων οδηγεί σε αυξημένη αντοχή σε επόμενη ακτινοβόληση. Παρότι υπάρχουν αυξανόμενες αποδείξεις για την ενεργοποίηση γονιδίων λόγω της έκθεσης σε χαμηλές δόσεις ακτινοβολίας τα οποία δυνητικά συμμετέχουν σε διάφορες βιολογικές αποκρίσεις (επαναπληθυσμοποίηση, επιδιόρθωση βλάβης, κυτταρικός θάνατος), οι ανασκοπήσεις της διεθνούς βιβλιογραφίας από αρμόδιους οργανισμούς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η προσαρμογή της απόκρισης δεν είναι γενικό χαρακτηριστικό των κυττάρων *in vivo* και *in vitro* και ότι, παρά μερικά θετικά αποτελέσματα, μελέτες σε πειραματόζωα δεν προσφέρουν συνεπείς ενδείξεις για τη μείωση των ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων της ακτινοβολίας.

Ο όρος επιγενετικές αναφέρεται γενικά σε αποκρίσεις κυττάρων που παρατηρούνται μετά από ακτινοβόληση χωρίς να εμφανίζεται άμεση βλάβη του DNA. Για παράδειγμα σχετικά πρόσφατα προσδιορίστηκε ότι ενώ τα κύρια αποτελέσματα από την έκθεση σε ακτινοβολία εμφανίζονται άμεσα (ανακοπή του κυτταρικού κύκλου, θάνατος), μπορεί κάποια κύτταρα που επιβιώνουν να εμφανίζουν διαρκώς υψηλό επίπεδο χρωμοσωματικών ανωμαλιών υποδεικνύοντας ότι η ακτινοβολία μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλης διάρκειας αποτελέσματα που εκδηλώνονται ως γονιδιακή αστάθεια.

Η εξέλιξη όμως που αμφισβητεί περισσότερο από όλες την παγιωμένη θεώρηση για το μηχανισμό πρόκλησης βλάβης από ακτινοβολία είναι η παρατήρηση ότι κάποια κύτταρα σε καλλιέργεια μπορεί να υποστούν θάνατο ή μεταλλάξεις λόγω βλάβης σε παρακείμενα κύτταρα χωρίς τα ίδια να πληγούν από την ακτινοβολία. Αν και οι σχετικές μελέτες είναι σε πρώιμο στάδιο έχει υποθεθεί ότι το φαινόμενο οφείλεται στην απόκριση σε σήματα που μεταβιβάζονται από κύτταρα που έχουν πληγεί από την ακτινοβολία μέσω μορίων που είτε εισέρχονται μέσω χασμοσυνδέσεων (gap junctions) στην κυτταρική μεμβράνη γειτονικών κυττάρων είτε διαχέονται στο υλικό καλλιέργειας των κυττάρων.

Ο ρόλος της επιγενετικής απόκρισης στην πρόκληση βιολογικής βλάβης από την ιοντίζουσα ακτινοβολία δεν θεωρείται επαρκώς τεκμηριωμένος για να ληφθεί υπόψη στις συστάσεις ακτινοπροστασίας, ενώ σε πολλές περιπτώσεις λαμβάνεται έμμεσα υπόψη στην ποσοτικοποίηση της διακινδύνευσης βάσει επιδημιολογικών δεδομένων που συζητείται στα επόμενα.

3.5 Τροποποιητικοί παράγοντες της δράσης ιοντίζουσας ακτινοβολίας

Δεδομένη δόση ιοντίζουσας ακτινοβολίας δεν σημαίνει δεδομένο βιολογικό αποτέλεσμα καθώς υφίστανται τροποποιητικοί παράγοντες της δράσης ιοντίζουσας ακτινοβολίας που εμπίπτουν σε τρεις αδρές κατηγορίες: φυσικούς, χημικούς και βιολογικούς.

3.5.1 Φυσικοί παράγοντες

Οι φυσικοί παράγοντες περιλαμβάνουν το είδος της ακτινοβολίας, την κατάτμηση της δόσης δεδομένης ακτινοβολίας, και το ρυθμό δόσης.

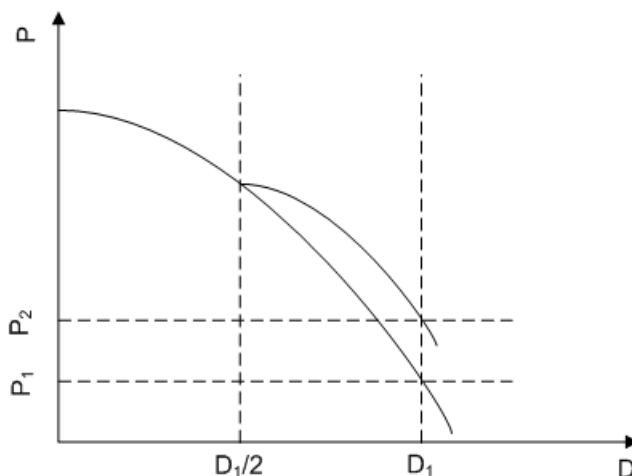
Με τον όρο είδος ή ποιότητα της ακτινοβολίας αναφερόμαστε κυρίως στο μέγεθος LET (Linear Energy Transfer) που ποσοτικοποιεί την απώλεια ενέργειας ανά μονάδα διαδρομής της ακτινοβολίας στην ύλη, η οποία είναι ενδεικτική της απορρόφησης ενέργειας, ή ισοδύναμα της πυκνότητας ιονισμών ανά μονάδα διαδρομής των σωματιδίων της ακτινοβολίας σε ένα υλικό. Εύκολα γίνεται αντιληπτό ότι ακτινοβολία με μεγάλο LET έχει μεγαλύτερη πιθανότητα να πλήξει τον απειροστών διαστάσεων στόχο του DNA και να προκαλέσει DSB.

Για να ληφθεί υπόψη η ποιότητα της ακτινοβολίας έχει εισαχθεί το μέγεθος ισοδύναμη δόση ιστού ή οργάνου, T , που συμβολίζεται με H_T και ισούται με το άθροισμα της απορροφούμενης δόσης από κάθε είδος ακτινοβολίας, R , σταθμισμένης με ένα αδιάστατο παράγοντα w_R που σχετίζεται με το LET:

$$H_T = \sum_R w_R D_{T,R} \quad (3)$$

Στη μονάδα της ισοδύναμης δόσης (η οποία είναι $J\ kg^{-1}$ όπως και για τη δόση) έχει δοθεί το ειδικό όνομα Sievert (Sv). Το w_R για ιοντίζουσα ακτινοβολία φωτονίων είναι 1 ανεξάρτητα από την ενέργεια.

Η κλασματική χορήγηση μιας δόσης έχει μικρότερο βιολογικό αποτέλεσμα από την εφάπαξ χορήγηση της ίδιας δόσης καθώς στην πρώτη περίπτωση δίνεται χρόνος να αναλάβουν δράση οι επανορθωτικοί μηχανισμοί. Το φαινόμενο αυτό παρουσιάζεται ποιοτικά στο Σχήμα 2 με τη βοήθεια της καμπύλης του κλάσματος επιβίωσης κυττάρων συναρτήσει της δόσης.



Σχήμα 2: Ποιοτική αναπαράσταση της σημασίας της κατάτμησης της δόσης. Στην περίπτωση εφάπαξ χορήγησης δόσης D_1 το κλάσμα επιβίωσης (P_1) θα ήταν μικρότερο από ότι για χορήγηση σε δύο ίσα κλάσματα (P_2).

Η αύξηση του ρυθμού δόσης σχετίζεται επίσης με τον περιορισμό της αποτελεσματικότητας των κυτταρικών επιδιορθωτικών μηχανισμών και κυρίως με αύξηση της πιθανότητας δημιουργίας DSB λόγω ιονισμών κατά μήκος της τροχιάς δύο διαφορετικών σωματιδίων ακτινοβολίας, και οδηγεί σε αύξηση του βιολογικού αποτελέσματος (και άρα μείωση της κυτταρικής επιβίωσης).

3.5.2 Χημικοί παράγοντες

Πλήθος χημικών παραγόντων εμφανίζει ενισχυτικό ή κατασταλτικό ρόλο στη βιολογική επίδραση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας. Οι κυριότεροι τροποποιητικοί χημικοί παράγοντες περιλαμβάνουν το μοριακό οξυγόνο, διάφορους δεσμευτές των δραστικών ελευθέρων ριζών όπως οι θειόλες και διάφορες αντιοξειδωτικές βιταμίνες, και τα ανάλογα της θυμιδίνης.

Η ενίσχυση της βιολογικής βλάβης της ιοντίζουσας ακτινοβολίας με την αύξηση της συγκέντρωσης μοριακού οξυγόνου εξηγείται από την προαγωγή της έμμεσης δράσης λόγω του σχηματισμού επιπρόσθετων δραστικών ελευθέρων ριζών όπως υπεροξύλιο και

οργανικές ρίζες υπεροξειδίου ($H \cdot + O_2 \rightarrow HO_2 \cdot$, $R \cdot + O_2 \rightarrow RO_2 \cdot$, βλ. και παράγραφο

2.2). Αντίστροφα, οι θειόλες (RSH) προστατεύουν από την ακτινοβολία μέσω της δέσμευσης και αδρανοποίησης δραστικών ελευθέρων ριζών, της δέσμευσης μοριακού

οξυγόνου, και άρα τον περιορισμό της ενισχυτικής του επίδρασης στο βιολογικό αποτέλεσμα, ή άλλων μηχανισμών που έχουν προταθεί. Τα ανάλογα θυμιδίνης τέλος θεωρείται ότι εξασθενούν τον κλώνο του DNA στον οποίο συνδέονται με αποτέλεσμα την προαγωγή της ευαισθησίας του σε πιθανή βλάβη από την ακτινοβολία ή και προκαλούν περισπασμό των επανορθωτικών μηχανισμών του κυττάρου.

3.5.3 Βιολογικοί παράγοντες

Οι παράγοντες αυτοί περιλαμβάνουν την φάση του κυτταρικού κύκλου αλλά και το είδος των κυττάρων.

Αν και το κύτταρο είναι ευπρόσβλητο από την ιοντίζουσα ακτινοβολία σε όλες τις φάσεις του κύκλου του, η ευαισθησία δεδομένου τύπου κυττάρων ποικίλλει από φάση σε φάση. Γενικά, η φάση της μεγαλύτερης ευαισθησίας είναι η G2 και η μίτωση ενώ τα κύτταρα είναι, σχετικά, λιγότερο ευαίσθητα στη φάση S. Αντίστοιχα, οι επιδιορθωτικοί μηχανισμοί της κυτταρικής βλάβης λειτουργούν σε όλες τις φάσεις του κυτταρικού κύκλου αλλά είναι αποδοτικότεροι στη φάση S.

Το είδος των κυττάρων καθορίζει επίσης σε μεγάλο βαθμό και τη σχετική τους ευαισθησία στην ακτινοβολία. Βάσει των διαθέσιμων στην εποχή τους δεδομένων, οι Γάλλοι ραδιοβιολόγοι Bergonie και Tribondeau διατύπωσαν το 1906 το φερώνυμο νόμο που, παρά τις εξαιρέσεις και την εξέλιξη της γνώσης στο σχετικό γνωστικό αντικείμενο, παραμένει ένας χρήσιμος πρακτικός κανόνας. Σύμφωνα με αυτόν, η ακτινοευαισθησία του κυττάρου είναι ανάλογη της μιτωτικής του δραστηριότητας και αντιστρόφως ανάλογη του βαθμού διαφοροποίησης του. Χαρακτηριστικό παράδειγμα εξαίρεσης του παραπάνω νόμου αποτελούν τα λεμφοκύτταρα και τα ώριμα ωοκύτταρα. Η σχετική ευαισθησία των κυττάρων των θηλαστικών παρουσιάζεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Σχετική ακτινοευαισθησία των κυττάρων θηλαστικών (με φθίνουσα σειρά) με κριτήριο ιστοπαθολογικές και μορφολογικές αλλαγές.

Ομάδα 1	Ωριμα ωοκύτταρα, λεμφοκύτταρα, ερυθροβλάστες, σπερματογόνια κύτταρα
Ομάδα 2	Μυελοκύτταρα, κοκκιώδη κύτταρα, εντερικά κύτταρα, βλαστικά κύτταρα της επιδερμίδας
Ομάδα 3	Γαστρικοί αδένες, ενδοθηλιακά κύτταρα, λεπτών αγγείων του αίματος
Ομάδα 4	Οστεοβλάστες, χονδροβλάστες, σπερματοκύτταρα και σπερματίδες

Ομάδα 5	Πολυμορφοπύρηννα λευκά αιμοσφαίρια, οστεοκύτταρα
Ομάδα 6	Παρεγχυματικά κύτταρα, ινοβλάστες
Ομάδα 7	Κύτταρα του συνδετικού ιστού, ινοκύτταρα, χονδροκύτταρα, φαγοκύτταρα
Ομάδα 8	Μυϊκά και νευρικά κύτταρα

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι η σχετική ευαισθησία στην ακτινοβολία θα συναρτάται του φύλου και της ηλικίας κατά τη στιγμή της ακτινοβολήσης, γεγονός που πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά την επεξεργασία επιδημιολογικών δεδομένων που θα συζητηθεί στα επόμενα.

4 Βιολογικά αποτελέσματα σε επίπεδο ιστών - οργάνων – οργανισμού

4.1 Κατηγοριοποίηση των βιολογικών αποτελεσμάτων.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, η αλληλεπίδραση της ακτινοβολίας με τα κρίσιμα οργανικά μέρη ενός κυττάρου (που αποτελεί στοχαστικό φαινόμενο υποκείμενο στους νόμους της στατιστικής, όπως γενικά η αλληλεπίδραση ακτινοβολίας με την ύλη) πιθανώς να οδηγήσει σε βλάβη. Η βλάβη αυτή πιθανώς να μην επιδιορθωθεί επιτυχώς οπότε ίσως οδηγήσει σε κάποιο από τα ακόλουθα αποτελέσματα:

- τον άμεσο κυτταρικό θάνατο
- τον έμμεσο κυτταρικό θάνατο λόγω δυσλειτουργίας του κυττάρου ή της αδυναμίας του να πολλαπλασιαστεί ή
- τη μεταβολή, ή μετάλλαξη, του DNA κυττάρων τα οποία όμως παραμένουν βιώσιμα και ικανά να πολλαπλασιαστούν.

Σε χαμηλές δόσεις ακτινοβολίας, η άμεση ή έμμεση θανάτωση ενός μικρού αριθμού κυττάρων σε ένα ιστό ή όργανο του σώματος δεν αναμένεται να έχει δυσμενή επίπτωση στη λειτουργία του οργάνου. Η προκαλούμενη έκπτωση της λειτουργίας αντισταθμίζεται πρακτικά από τον οργανισμό, ενώ τα νεκρά κύτταρα σταδιακά αντικαθίστανται. Εξάλλου χιλιάδες κύτταρα του ιστού ή του οργάνου πεθαίνουν και ανανεώνονται καθημερινά.

Οι βλάβες όμως που οδηγούν σε τροποποίηση του γενετικού υλικού ενός οποιουδήποτε μεμονωμένου σωματικού κυττάρου και δεν επιδιορθώνονται πλήρως, είναι πιθανό να έχουν μακροπρόθεσμα σοβαρή επίπτωση στην υγεία του εκτεθέντος ατόμου καθώς μπορεί να αποτελέσουν την απαρχή για την εμφάνιση μιας πιθανής κακοήθειας στο αώτερο μέλλον. Στην περίπτωση που η βλάβη συντελεστεί ειδικά σε αναπαραγωγικό

κύτταρο του οργανισμού, τότε αυτή πιθανόν να οδηγήσει σε τροποποίηση του γενετικού κώδικα, και να μεταβιβαστεί στους απογόνους του εκτεθέντος ατόμου. Οι βλάβες που οδηγούν σε τροποποίηση του γενετικού κώδικα καλούνται κληρονομήσιμες βλάβες.

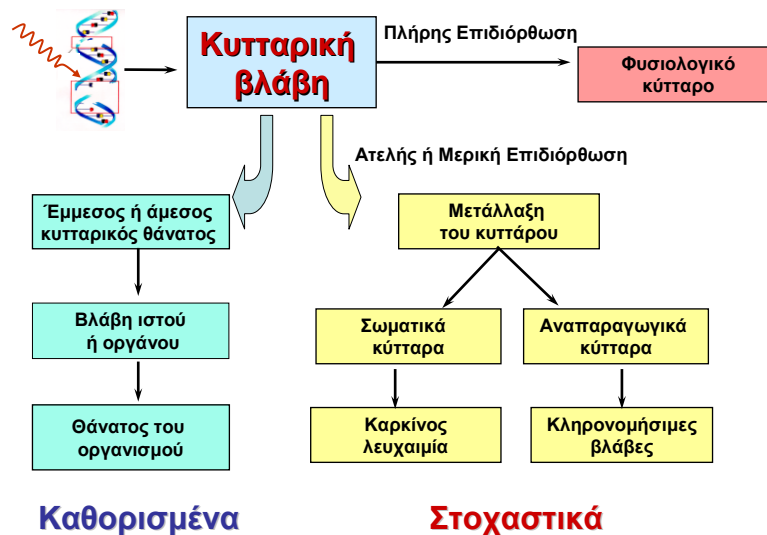
Λαμβάνοντας υπόψη ότι, τόσο η δημιουργία μιας κυτταρικής βλάβης, όσο και η μη πλήρης επιδιόρθωσή της είναι τυχαία γεγονότα, μπορούμε να υποθέσουμε ότι ακόμη και για μικρές δόσεις ακτινοβολίας, υπάρχει πάντοτε κάποια μικρή, αλλά πεπερασμένη πιθανότητα εμφάνισης μακροπρόθεσμων δυσμενών επιπτώσεων.

Σε πολύ μεγάλες δόσεις και μεγάλους ρυθμούς δόσεων ακτινοβολίας και σε αντίθεση με τα όσα προαναφέρθηκαν για τις αντίστοιχες χαμηλές δόσεις, τόσο η ποιότητα όσο και η έκταση της βλάβης αυξάνει με αποτέλεσμα τη βαριά δυσλειτουργία και τον άμεσο θάνατο μεγάλου πληθυσμού κυττάρων ενός ιστού ή οργάνου. Οι βλάβες αυτές, μορφολογικές και λειτουργικές, είναι συνήθως εκτεταμένες και προφανώς μη αντιμετωπίσιμες από τους διαθέσιμους κυτταρικούς επιδιορθωτικούς μηχανισμούς και τους αντισταθμιστικούς μηχανισμούς του ιστού, με αποτέλεσμα την άμεση ή βραχυπρόθεσμη εμφάνιση σοβαρών κλινικών συμπτωμάτων.

Με βάση τα παραπάνω, μπορούμε να διακρίνουμε τα δυσμενή αποτελέσματα στην υγεία ενός ατόμου που εκτέθηκε σε ιοντίζουσα ακτινοβολία στις ακόλουθες δύο γενικές κατηγορίες (βλέπε Σχήμα 3):

- α. Καθορισμένα αποτελέσματα (deterministic effects), τα οποία αποκαλούνται και *επιβλαβείς αντιδράσεις των ιστών* (ICRP 2008). Αυτά, είναι κλινικά αποτελέσματα, ανιχνεύσιμα μετά από έκθεση σε μεγάλες καταστροφικές δόσεις ακτινοβολίας, ενίοτε πολύ σοβαρά, που οφείλονται στη θανάτωση ή τη βαρεία δυσλειτουργία μεγάλων πληθυσμών κυττάρων ενός ιστού, και
- β. Στοχαστικά αποτελέσματα (stochastic effects), στα οποία ανήκουν η λευχαιμία, ο καρκίνος και οι κληρονομήσιμες βλάβες. Οφείλουν την ονομασία τους στο γεγονός ότι η πιθανότητα εμφάνισής τους, ακολουθεί στατιστικούς νόμους. Προκύπτουν σαν αποτέλεσμα του πολλαπλασιασμού ενός μεταλλαγμένου από ακτινοβολία, σωματικού κυττάρου.

Βιολογικά αποτελέσματα των ακτινοβολιών



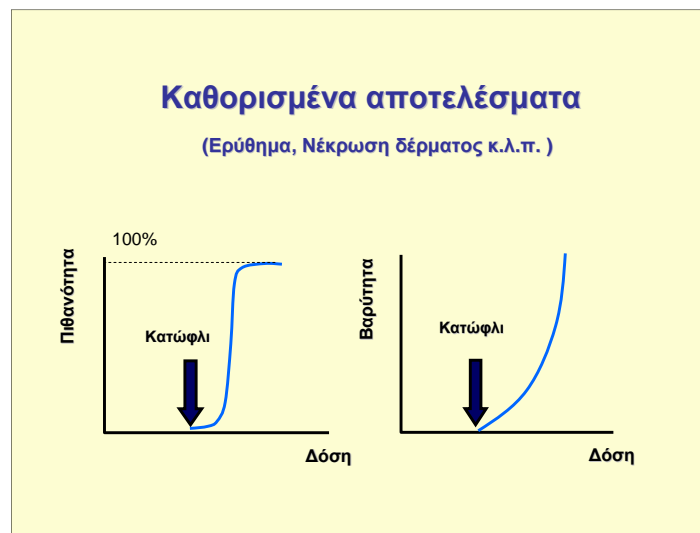
Σχήμα 3. Η ανεπιτυχής ή η μερική επιδιόρθωση της κυτταρικής βλάβης, μπορεί να οδηγήσει σε μία από τις δύο γενικές κατηγορίες των βιολογικών αποτελεσμάτων των ακτινοβολιών: τα καθορισμένα (για την περιοχή των μεγάλων δόσεων) και τα στοχαστικά αποτελέσματα.

Στις παραπάνω δύο μεγάλες κατηγορίες δυσμενών αποτελεσμάτων καταχωρούνται, ανάλογα με το είδος του αποτελέσματος, και οι επιπτώσεις της ακτινοβολίας στο έμβρυο και στο κύημα, καθώς και η ανάπτυξη μη καρκινικών νοσημάτων (π.χ καλοήθεις όγκοι, επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα, ακτινοπροκλητός καταρράκτης κ.λ.π.).

4.1.1 Καθορισμένα αποτελέσματα (αντιδράσεις των ιστών)

Για να εκδηλωθεί κλινικά η βλάβη σε έναν ιστό, θα πρέπει να έχει προηγηθεί ο βίαιος θάνατος ή/και να έχει εγκατασταθεί βαριά δυσλειτουργία σε μια σημαντική αλλά και κρίσιμη μάζα κυττάρων του, τέτοια ώστε ο ιστός να μην μπορεί να την επιδιορθώσει ή να την αντισταθμίσει με τους δικούς του μηχανισμούς. Για να επέλθει μια τέτοια βλάβη, απαιτείται απαραίτητως η εναπόθεση από την ακτινοβολία στον ιστό, ενός ελάχιστου ποσού ενέργειας ανά μονάδα μάζας, που δοσιμετρικά μεταφράζεται σε κατώφλι – δόσης της ακτινοβολίας. Σύμφωνα με όσα συζητήθηκαν στα προηγούμενα, το κατώφλι αυτό δόσης εξαρτάται από το ρυθμό δόσης και θα διαφέρει μεταξύ ακαριαίων εφάπαξ δόσεων

και χρόνιων χαμηλών δόσεων εκφρασμένων ως επαναλαμβανόμενων ετήσιων δόσεων. Η βαρύτητα της βλάβης στον ιστό κλιμακώνεται ταχύτατα με την αύξηση της δόσης πάνω από το σχετικό κατώφλι. Αυτό είναι αναμενόμενο καθώς αυξάνει μεν η καταστροφικότητα της ακτινοβολίας, αλλά παράλληλα εκπίπτει και η ικανότητα του ιστού να ανανήψει, λόγω του απεμπλουτισμού του σε ανανεώσιμους πληθυσμούς παρεγχυματικών κύτταρων που θα αντικαταστήσουν αυτούς που έχουν υποστεί τροποποιήσεις. Τα παραπάνω χαρακτηριστικά των καθορισμένων αποτελεσμάτων (deterministic effects) ή άμεσων αποτελεσμάτων όπως λέγονταν παλαιότερα στην ελληνική βιβλιογραφία, συνοψίζονται γραφικά στο Σχήμα 4.



Σχήμα 4. Η εξάρτηση του μεγέθους της πιθανότητας εμφάνισης καθώς και της βαρύτητας των προσδιορισμένων αποτελεσμάτων από τη δόση της ακτινοβολίας.

Οι αντιδράσεις ιστών διακρίνονται σε πρώιμες και καθυστερημένες.

Οι πρώιμες αντιδράσεις ενός ιστού σε δόση ακτινοβολίας μεγαλύτερης από το κατώφλι δόσης, είναι αυτές που εμφανίζονται τις πρώτες ώρες, ημέρες ή και εβδομάδες μετά την ακτινοβόληση. Αυτές μπορεί να είναι φλεγμονώδεις (π.χ. ερύθημα), λόγω της απελευθέρωσης διαφόρων κυτταρικών παραγόντων, ή να οφείλονται σε καταστροφή του πλακώδους επιθηλίου ή σε μεγάλη απώλεια κυττάρων. Οι φλεγμονώδεις αντιδράσεις οφείλονται κυρίως σε μεταβολές της διαπερατότητας των κυττάρων και της απελευθέρωσης ισταμίνης.

Οι καθυστερημένες αντιδράσεις ενός ιστού, εμφανίζονται μερικούς μήνες ή και έτη μετά την ακτινοβόληση. Αυτές διακρίνονται σε καθυστερημένες αντιδράσεις γενικού τύπου (generic type) και σε επακόλουθου τύπου (consequential type) αντίστοιχα. Ως γενικού τύπου καθυστερημένες αντιδράσεις, θεωρούνται αυτές που προκύπτουν σαν άμεσο αποτέλεσμα της μορφολογικής και λειτουργικής βλάβης του ίδιου του ιστού. Γενικού τύπου είναι π.χ. οι αρτηριακές αποφράξεις που οδηγούν σε εν τω βάθει ιστικές νεκρώσεις.

Ως επακόλουθου τύπου καθυστερημένες αντιδράσεις, θεωρούνται αυτές που προκύπτουν σαν αποτέλεσμα σοβαρής βλάβης που επηρέασε τον ιστό κατά την διάρκεια της φάσης των πρώιμων αντιδράσεων. Επακόλουθου τύπου αντιδράσεις είναι π.χ. η νέκρωση του δέρματος σαν αποτέλεσμα της βαρείας απογύμνωσης της επιδερμίδας και της χρόνιας φλεγμονής καθώς και οι εντερικές στενώσεις λόγω βαρείας εξέλκωσης του βλεννογόνου. Σύμφωνα με την επικρατούσα σήμερα άποψη σχετικά με τις αντιδράσεις των ιστών η πιθανότητα οποιοσδήποτε ιστός ή όργανο να παρουσιάσει κλινικά εκδηλούμενη αντίδραση είναι μηδενική για απορροφούμενη δόση έως 100 mGy. Τούτο ισχύει τόσο για χαμηλές ακαριαίες εφάπαξ δόσεις, όσο και χρόνιες χαμηλές δόσεις, εκφρασμένες ως επαναλαμβανόμενες ετήσιες δόσεις.

Έτσι, στις ιατρικές εκθέσεις που αφορούν την παρούσα συζήτηση (διαγνωστικές και επεμβατικές ακτινολογικές εκθέσεις) καθορισμένα αποτελέσματα μπορούν να εμφανιστούν στο δέρμα για παρατεταμένους χρόνους ακτινοσκόπησης που οδηγούν σε απορροφούμενη δόση δέρματος μεγαλύτερη των 2 Gy. Το κατώφλι δόσης για τις διάφορες αντιδράσεις του ανθρώπινου δέρματος στην έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2. Προσεγγιστικά δεδομένα κατωφλίου εφάπαξ δόσης και χρόνου που μεσολαβεί για την εμφάνιση αντίδρασης του ανθρώπινου δέρματος στην ακτινοβολία κατά την ιατρική έκθεση σε ακτινοσκόπηση. Οι δόση κατωφλίου αντιστοιχεί στην εκτίμηση για εμφάνιση αντίδρασης στο 1% των εκτιθέμενων. (ICRP 118, 2012)

Αντίδραση	Δόση κατωφλίου (Gy)	Χρόνος εμφάνισης
Πρόωρο παροδικό ερύθημα	2	2-24 h
Κύρια ερυθματώδης αντίδραση	6	~1.5 w
Προσωρινή αποτρίχωση	3	~3 w
Μόνιμη αποτρίχωση	7	~3 w
Ξηρή απολέπιση	14	~4-6 w
Υγρή απολέπιση	18	~4 w
Εξέλκωση	24	>6 w
Όψιμο ερύθημα	15	8-10 w
Ισχαιμική δερματική νέκρωση	18	>10 w
Δερματική ατροφία	10	>52 w
Τηλαγκειεκτασία	10	>52 w
Δερματική νέκρωση	>15?	>52 w

Στο ίδιο πλαίσιο, το ιατρικό προσωπικό θα πρέπει να έχει επίγνωση νέων δεδομένων που υποδεικνύουν την εμφάνιση καρδιακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου περισσότερο από δέκα έτη μετά την έκθεση αν σημειωθεί υπέρβαση κατωφλίου δόσης 0.5 Gy στην καρδιά ή το αγγειακό σύστημα του εγκεφάλου, αντίστοιχα. Δεδομένης της αβεβαιότητας των σχετικών αποτελεσμάτων, θεωρείται ότι το παραπάνω κατώφλι ισχύει τόσο για εφάπαξ όσο και για κλασματοποιημένες ή χρόνιες εκθέσεις. Αν και τα παραπάνω δεδομένα χαρακτηρίζονται από σημαντική αβεβαιότητα, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στο σχεδιασμό των ιατρικών εκθέσεων.

Ιδιαίτερης μνείας χρήζει επίσης η εμφάνιση καταρράκτη συνεπεία της έκθεσης σε ιοντίζουσα ακτινοβολία. Ο φακός είναι ο πλέον ακτινοευαίσθητος ιστός του οφθαλμού καθώς μεταβολές του ανιχνεύονται για χαμηλότερες δόσεις σε σχέση με άλλες οφθαλμικές παθολογίες. Σύμφωνα με τις τρέχουσες συστάσεις ακτινοπροστασίας η δημιουργία καταρράκτη αποτελεί καθορισμένο αποτέλεσμα, με δόση κατωφλίου ίση με 5 Gy για εφάπαξ και >8 Gy για χρόνια έκθεση. Η δόση κατωφλίου για την πρόκληση ανιχνεύσιμης θολερότητας στο φακό του οφθαλμού είναι χαμηλότερη (0.5-5 Gy για εφάπαξ έκθεση και 5 Gy για χρόνια έκθεση). Αν και ο ακριβής μηχανισμός δημιουργίας

καταρράκτη δεν έχει αποσαφηνιστεί, πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι μπορεί να μην υφίσταται κατώφλι δόσης για το σχηματισμό καταρράκτη και αυτός να συνδέεται με τη χρονική εξέλιξη ανιχνεύσιμης θολερότητας του φακού. Καθώς σε αυτή την περίπτωση ο κίνδυνος της έκθεσης του οφθαλμού υποεκτιμάται από τις τρέχουσες συστάσεις, προτείνεται δόση κατωφλίου για την εμφάνιση καθορισμένων αποτελεσμάτων στον οφθαλμό ίση με 0.5 Gy για εφάπαξ έκθεση. Για παρατεταμένη έκθεση δεν υφίσταται ανιχνεύσιμη διαφορά στη δόση κατωφλίου. Σημειώνεται ότι τα δεδομένα αυτά υπόκεινται σε σημαντική αβεβαιότητα.

Άλλα είδη καθορισμένων αποτελεσμάτων δεν αφορούν τις διαγνωστικές και επεμβατικές ακτινολογικές εκθέσεις καθώς αντιστοιχούν σε σχετικά μεγάλο κατώφλι δόσης.

4.1.2 Στοχαστικά αποτελέσματα

Οι μελέτες ακτινοβολήσης κυττάρων και κυτταρικών καλλιιεργειών είναι θεμελιώδεις για την κατανόηση των κινδύνων από την έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία, καθώς και της τροποποίησης αυτών από διάφορους παράγοντες. Η προεκβολή όμως των αποτελεσμάτων τους με σκοπό τη σαφή πρόβλεψη των αποτελεσμάτων της έκθεσης σε επίπεδο ανθρώπινου οργανισμού είναι αδύνατη. Η καταφυγή σε στατιστικά δεδομένα από την έκθεση μεγάλων πληθυσμών σε ιοντίζουσα ακτινοβολία είναι συνεπώς αναγκαία. Ειδικότερα, απαιτούνται επιδημιολογικές μελέτες σύγκρισης μεγάλων εκτεθειμένων ομάδων με το μη εκτεθειμένο πληθυσμό ώστε να παρατηρηθεί στατιστικά πιθανώς αυξημένη συχνότητα εμφάνισης επιβλαβών συνεπειών. Οι περισσότερες πηγές επιδημιολογικών δεδομένων όμως αφορούν δόσεις μεγαλύτερες από αυτές που αντιστοιχούν στις ιατρικές εκθέσεις. Επιπρόσθετα, λόγω του φυσικού υποβάθρου ακτινοβολίας περιβάλλοντος (μέση παγκόσμια ετήσια ενεργός δόση = 2.4mSv) και της επίρειας μεταλλάξεων που συμβαίνουν αυτογενώς ή λόγω άλλων παραγόντων, το απαιτούμενο στατιστικό δείγμα για τη στοιχειοθέτηση ασφαλών συμπερασμάτων στην περιοχή δόσεων κάτω από τα 100 mSv είναι τεράστιο, και πρακτικά απαγορευτικό. Έτσι, τα αποτελέσματα των επιδημιολογικών μελετών χρήζουν προεκβολής στην περιοχή δόσεων που αφορά τις ιατρικές εκθέσεις. Η προεκβολή αυτή γίνεται χρησιμοποιώντας μαθηματικά μοντέλα τα οποία απαιτείται αφενός να αναπαράγουν τις παρατηρήσεις στην περιοχή των υψηλών δόσεων, και αφετέρου να είναι συμβατά με τη γνώση μας σε

επίπεδο κυτταρικής ή μοριακής ακτινοβιολογίας. Σε κάθε περίπτωση, η παραπάνω διαδικασία (που αποτελεί το αντικείμενο των ακόλουθων παραγράφων) υπόκειται σε σημαντική αβεβαιότητα.

Συνοπτικά, η επικρατούσα σήμερα άποψη σχετικά με τα στοχαστικά αποτελέσματα, αυτά δηλαδή που πιθανώς εκδηλωθούν μακροπρόθεσμα σε ένα άτομο που εκτέθηκε σε ακτινοβολία, έχει ως εξής:

- η πιθανότητα εμφάνισής τους αυξάνει ευθέως ανάλογα με το μέγεθος της δόσης της ακτινοβολίας που δέχθηκε το σωματικό κύτταρο που μεταλλάχθηκε αρχικά,
- για την εμφάνισή τους δεν απαιτείται υπέρβαση κάποιου κατώφλιου – δόσης
- η βαρύτητα του αποτελέσματος, για παράδειγμα η εξέλιξη της νόσου μετά την εμφάνισή της, είναι ανεξάρτητη της δόσης της ακτινοβολίας που δέχθηκε το σωματικό κύτταρο που αρχικά μεταλλάχθηκε.

Τα παραπάνω χαρακτηριστικά των στοχαστικών αποτελεσμάτων αποδίδονται γραφικά στο Σχήμα 5.



Σχήμα 5. Η εξάρτηση από τη δόση της ακτινοβολίας της πιθανότητας εμφάνισης των στοχαστικών αποτελεσμάτων, καθώς και της αντίστοιχης βαρύτητά τους.

Η εξάρτηση της πιθανότητας εμφάνισης του στοχαστικού αποτελέσματος από τη δόση ακτινοβολίας αποδίδεται με γραμμικό χωρίς κατώφλι - δόσης μαθηματικό μοντέλο (Linear Non Threshold model – LNT). Αντιθέτως η βαρύτητα του στοχαστικού αποτελέσματος είναι ανεξάρτητη της δόσης της ακτινοβολίας. Η εμφάνιση ενός

συγκεκριμένου καρκινικού όγκου έχει προφανώς δεδομένη προοπτική εξέλιξης, ανεξάρτητα από τη δόση που τον προκάλεσε, ή και ακόμη από οποιοδήποτε άλλο παράγοντα που δεν σχετίζεται με την ιοντίζουσα ακτινοβολία.

4.1.2.1 Πηγές επιδημιολογικών δεδομένων

Οι ομάδες ατόμων που εκτέθηκαν σε μεγάλες ή μικρές δόσεις ακτινοβολίας και μελετήθηκαν επιδημιολογικά εμπίπτουν στις ακόλουθες αδρές κατηγορίες:

α. Ατυχήματα-πυρηνικές δοκιμές-ρίψη ατομικών βομβών:

- Θύματα της ρίψης των ατομικών βομβών (Hiroshima και Nagasaki στην Ιαπωνία το 1946)
- Γειτνίαση με περιοχές πυρηνικών δοκιμών (π.χ. διαμέροντες προ του 1962 στην περιοχή της Nevada στις Ηνωμένες Πολιτείες)
- Γειτνίαση με περιοχές μεγάλων πυρηνικών ατυχημάτων (π.χ. διαμέροντες στην περιοχή γύρω από τον αντιδραστήρα στο Chernobyl στην Ουκρανία - ατύχημα το 1986)

β. Ιατρικές εκθέσεις:

- Ογκολογικοί ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία (καρκίνος μήτρας και μαστού, λέμφωμα Hodgkin's)
- Άτομα που υποβλήθηκαν κατά το παρελθόν σε ακτινοθεραπεία για ασθένειες που σήμερα δεν αντιμετωπίζονται πλέον ακτινοθεραπευτικά (π.χ. αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, μαστίτιδα, κοινή μυκητιασική λοίμωξη δέρματος).
- Ακτινοδιαγνωστικές εκθέσεις (π.χ. τεχνητός πνευμοθώρακας για θεραπεία φυματίωσης υπό ακτινοσκόπηση, έκθεση κυήματος)

γ. Επαγγελματικές εκθέσεις (π.χ. ακτινολόγοι, εργάτες σε ορυχεία ουρανίου, εργάτες σε μονάδες παραγωγής πυρηνικής ενέργειας)

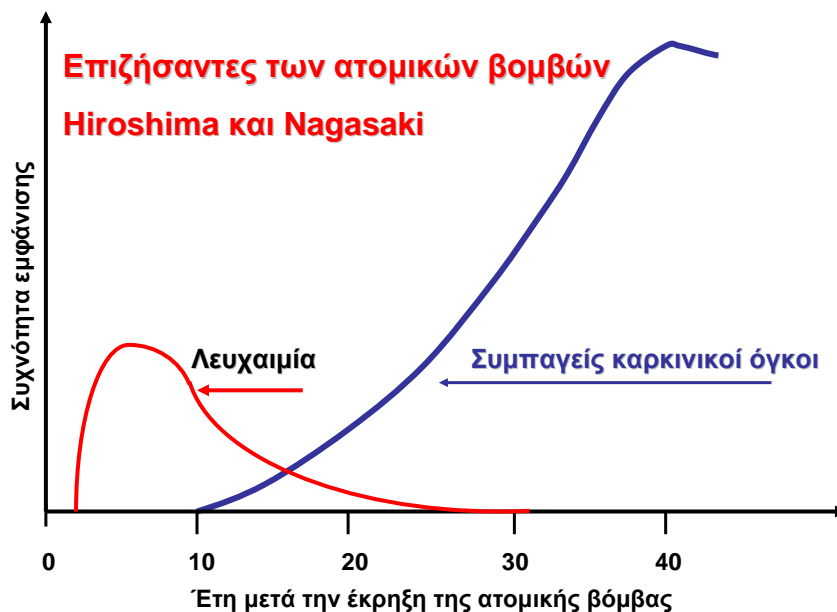
Πολλές από τις παραπάνω επιδημιολογικές μελέτες είναι στατιστικά αδύναμες για τη στοιχειοθέτηση ασφαλών συμπερασμάτων ως προς τη σχέση της δόσης ακτινοβολίας με τα στοχαστικά αποτελέσματα. Η αδυναμία αυτή οφείλεται κατά περίπτωση σε διάφορους λόγους, όπως για παράδειγμα το μικρό στατιστικό δείγμα, τα περιορισμένα ποιοτικά χαρακτηριστικά του δείγματος (π.χ. ηλικία, φύλλο, επαγγελματική απασχόληση), η

διάρκεια της μελέτης, η συσχέτιση με άλλους παράγοντες που επηρεάζουν την καρκινογένεση (τρόπος ζωής, κάπνισμα, περιβάλλον, υποκείμενα νοσήματα κ.α.), η έλλειψη δοσιμετρικών δεδομένων ή η αμφισβητούμενη κατά περίπτωση δοσιμετρική προσέγγιση. Η στατιστική αβεβαιότητα της εκτίμησης κινδύνου από επιδημιολογικά δεδομένα κλιμακώνεται με τη μείωση της δόσης και μεγιστοποιείται σε επίπεδα σαφούς αμφισβήτησης για δόσεις μικρότερες της τάξης των 100mSv. Αυτό οφείλεται κατά κύριο λόγο στο γεγονός ότι η δόσεις στην περιοχή αυτή είναι συγκρίσιμες με τις αντίστοιχες που δέχεται κατά μέσο όρο αθροιστικά ο κάτοικος του πλανήτη από τη φυσική ακτινοβολία του περιβάλλοντος (μέση παγκόσμια ετήσια ενεργός δόση = 2.4mSv). Σε αυτή την περιοχή δόσεων τα όρια μεταξύ ακτινοβοληθέντος και μη ακτινοβοληθέντος πληθυσμού είναι επιδημιολογικά δυσδιάκριτα, και είναι αδύνατον διαχωριστούν οι ραδιολογικά προκληθέντες καρκίνοι από αυτούς που προκλήθηκαν από άλλους γνωστούς μη ραδιολογικούς μεταλλαξιόγονους παράγοντες.

Η πλέον έγκυρη και στατιστικά ισχυρή επιδημιολογική μελέτη σχετικά με τις βιολογικές επιδράσεις των ακτινοβολιών, είναι αυτή που αφορά στους επιζήσαντες μετά την έκρηξη των δύο ατομικών βομβών στη Hiroshima και το Nagasaki της Ιαπωνίας το 1946.

Σε αυτή, μελετώνται αδιαλείπτως και καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους (Life Span Study - LSS) τα περίπου 93.000 άτομα, που επέζησαν των εκρήξεων των ατομικών βομβών. Πέραν του μεγάλου δείγματος, η στατιστική ισχύς της μελέτης κατοχυρώνεται και από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά της:

- Ο υπό μελέτη πληθυσμός αφορά σε όλες τις ηλικίες και στα δύο φύλα.
- Η χρονική περίοδος παρακολούθησης του δείγματος έως το έτος 2008, ξεπερνούσε τα 60 έτη. Η σημασία του γεγονότος αυτού σε σχέση με το χρόνο εκδήλωσης των στοχαστικών αποτελεσμάτων μετά την έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία είναι εμφανής στο Σχήμα 6.
- Το εύρος των δόσεων ακτινοβολίας που έλαβαν τα άτομα αυτά είναι μεγάλο, (από 0 έως 6 Sv), με μέση τιμή τα 0.24 Sv (τα 30.000 από τα άτομα αυτά έλαβαν δόσεις από 5 έως 100mSv).
- Ο υπολογισμός δόσης ακτινοβολίας που έλαβαν τα άτομα αυτά είναι ακριβής.
- Υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα που αφορούν την ονομαστική επίπτωση του καρκίνου και της θνησιμότητας στην περιοχή.



Σχήμα 6. Η συχνότητα εμφάνισης της λευχαιμίας και των συμπαγών καρκινικών όγκων στους επιζήσαντες των δύο ατομικών βομβών, σε σχέση με το χρόνο σε έτη από την ημερομηνία της έκρηξης.

Για την περιοχή των δόσεων πάνω από 200mSv (εφάπαξ ισοδύναμη δόση), η στατιστική ισχύς της μελέτης αυτής είναι αδιαμφισβήτητη. Το γεγονός αυτό μας επιτρέπει να εξάγουμε ασφαλή ποσοτικά συμπεράσματα σχετικά με την κλιμάκωση της πιθανότητας καρκινογένεσης, συναρτήσει της δόσης της ακτινοβολίας.

Αντίθετα, στην περιοχή των δόσεων των μικρότερων των 100mSv και παρά το γεγονός ότι στο υλικό της μελέτης συμπεριλαμβάνονται 30.000 άτομα που εκτέθηκαν σε εύρος δόσεων 5-100mSv, η στατιστική ισχύς της μελέτης είναι χαμηλή. Άρα από τα αποτελέσματά της, δεν μπορούμε να αποφανθούμε με βεβαιότητα για το τι συμβαίνει στην περιοχή των χαμηλών δόσεων. Σε συνδυασμό όμως με άλλες επιδημιολογικές και πειραματικές μελέτες και παρά τις ενεχόμενες αβεβαιότητες, τα αποτελέσματα της μελέτης προσφέρουν ενδείξεις ύπαρξης κινδύνου καρκινογένεσης και για δόσεις ακτινοβολίας της τάξης ή μικρότερες των 100 mSv. Σημειωτέον ότι στην περιοχή αυτή των δόσεων εμπίπτουν και οι ιατρικές εκθέσεις σε ακτινοβολία που προκύπτουν από τις εφαρμοζόμενες διαγνωστικές πρακτικές.

4.1.2.2 Μεθοδολογία εκτίμησης κινδύνου από στοχαστικά αποτελέσματα

Η δια βίου μελέτη του πληθυσμού που επιβίωσε της ρίψης ατομικής βόμβας επιτρέπει την ποσοτικοποίηση της επίπτωσης στοχαστικών αποτελεσμάτων ή και θνησιμότητας λόγω αυτών.

Ο ρυθμός επίπτωσης, $\lambda(t)$, μετρά τη συχνότητα εμφάνισης νέων κρουσμάτων (διαγνώσεων ή θανάτων) σε καθορισμένη χρονική περίοδο (αριθμός κρουσμάτων ανά ανθρωπο-έτη παρατήρησης, π.χ. ανά 10.000 άτομα ανά έτος).

Δεδομένου του ρυθμού επίπτωσης, μπορεί να υπολογιστεί ο κίνδυνος, η πιθανότητα δηλαδή εμφάνισης στοχαστικού αποτελέσματος (ή θανάτου λόγω αυτού) σε τυχόν άτομο εντός δεδομένης χρονικής περιόδου. Στην απλούστερη περίπτωση ο κίνδυνος προσεγγίζεται από το γινόμενο της επίπτωσης με τη θεωρούμενη χρονική περίοδο.

Καθώς όμως αντικείμενο της μελέτης αποτελεί ο επιπλέον κίνδυνος λόγω της έκθεσης στην ιοντίζουσα ακτινοβολία, τα συνηθέστερα χρησιμοποιούμενα μέτρα κινδύνου είναι ο επιπλέον απόλυτος κίνδυνος (excess absolute risk - EAR) και ο επιπλέον σχετικός κίνδυνος (excess relative risk - ERR). Αν ο ρυθμός επίπτωσης του στοχαστικού αποτελέσματος σε μια εκτεθειμένη σε ακτινοβολία ομάδα πληθυσμού είναι λ , έναντι λ_0 σε μια όμοια, μη εκτεθειμένη ομάδα πληθυσμού, ο επιπλέον απόλυτος και σχετικός κίνδυνος ορίζονται ως:

$$EAR = \lambda - \lambda_0 \quad (4)$$

και

$$ERR = \frac{\lambda - \lambda_0}{\lambda_0} \quad (5)$$

Ο EAR εκφράζει τον επιπλέον αριθμό κρουσμάτων ανά ανθρωπο-έτη παρατήρησης λόγω έκθεσης σε ακτινοβολία, ενώ ο ERR εκφράζει τον επιπλέον αριθμό κρουσμάτων ως ποσοστό του ονομαστικού ρυθμού επίπτωσης. Με απλή άλγεβρα προκύπτει ότι ο ρυθμός επίπτωσης στοχαστικού αποτελέσματος σε μια εκτεθειμένη σε ακτινοβολία ομάδα πληθυσμού είναι:

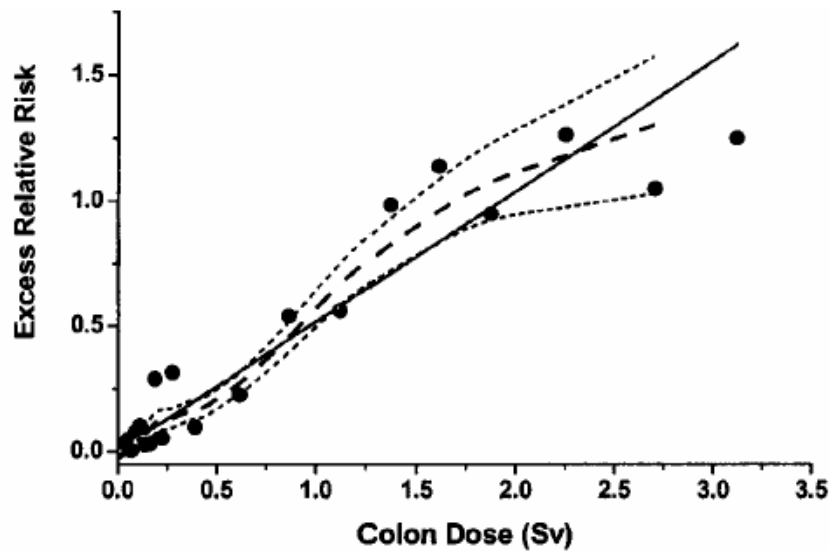
$$\lambda = \lambda_0 + EAR = \lambda_0 + \lambda_0 ERR = \lambda_0 (1 + ERR) \quad (6)$$

Ο λόγος που χρησιμοποιούνται και τα δύο μέτρα επιπλέον κινδύνου στη στατιστική ανάλυση του πληθυσμού που επιβίωσε της ρίψης ατομικής βόμβας άπτεται της ανάγκης μεταφοράς των συμπερασμάτων σε πληθυσμούς με άλλα χαρακτηριστικά (διαφορετικό λ_0 και λ) που θα συζητηθεί ακολούθως. Επί του παρόντος, θυμηθείτε ότι εκτός από τη

δόση, D , η πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου συναρτάται του φύλου, s , της ηλικίας κατά την έκθεση, e , καθώς και της ηλικίας, a (βλ. παράγραφο 3.5 και Σχήμα 6). Έτσι, η ποσοτική εκτίμηση του κινδύνου στη σχέση (6) οφείλει να λάβει υπόψη τις παραπάνω εξαρτήσεις:

$$\lambda(s,e,a,D)=\lambda_0(s,a)+EAR(s,e,a,D)=\lambda_0(s,a)(1+ERR(s,e,a,D)) \quad (7)$$

Ενδεικτικά αποτελέσματα του επιπλέον σχετικού κινδύνου (ERR) θανάτου από συμπαγή καρκινικό όγκο οποιουδήποτε τύπου, συναρτήσει της ισοδύναμης δόσης στο κόλον (η οποία χρησιμοποιείται ενδεικτικά για τη δεδομένη στατιστική ανάλυση) παρουσιάζονται στο Σχήμα 7.

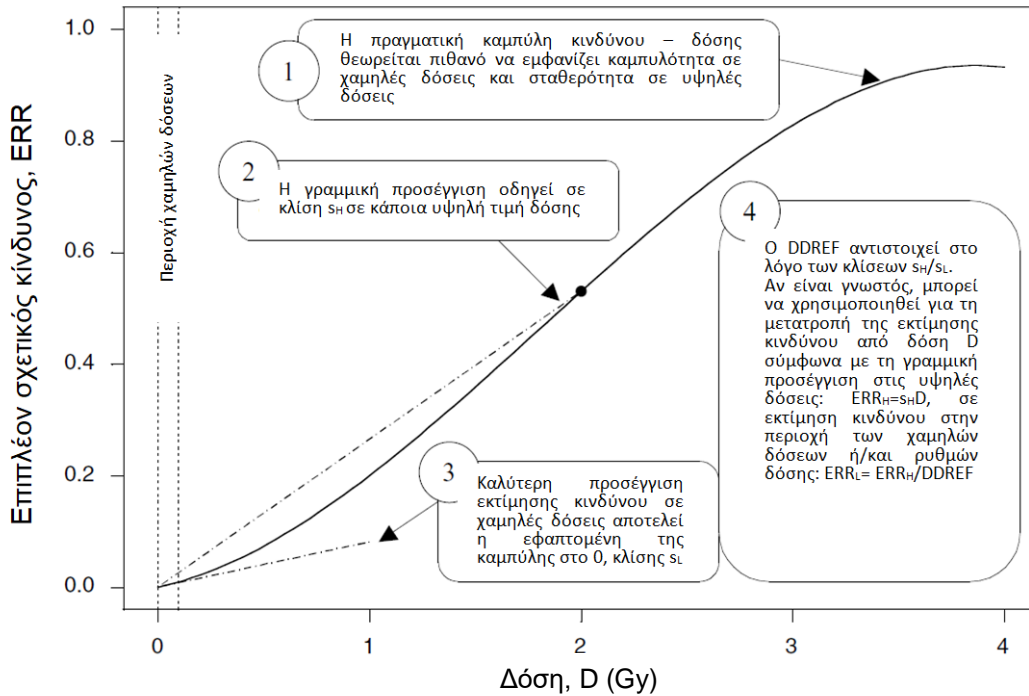


Σχήμα 7. Επιπλέον σχετικός κίνδυνος (ERR) θανάτου από συμπαγή καρκινικό όγκο οποιουδήποτε τύπου, συναρτήσει της ισοδύναμης δόσης στο κόλον, ως μέση τιμή για τα δύο φύλα, ηλικία 70 έτη, και ηλικία κατά την έκθεση στην ακτινοβολία 30 έτη ($a=70$, $e=30$). Η συνεχής γραμμή αντιστοιχεί σε γραμμική προσαρμογή στα δεδομένα, η διακεκομμένη γραμμή αποτελεί ομαλή εκτίμηση της συσχέτισης βάσει των δεδομένων, και οι διάσπαστες γραμμές παρουσιάζουν το περιθώριο ενός τυπικού σφάλματος περί της ομαλής εκτίμησης. (Preston et al, 2003)

Η στατιστική ανάλυση εμφανίζει σαφή γραμμική συσχέτιση του κινδύνου θανάτου λόγω καρκινογένεσης με τη δόση έως ισοδύναμη δόση 3 Sv (το ίδιο ισχύει και για τον κίνδυνο εκδήλωσης καρκινογένεσης). Μπορεί με άλλα λόγια να θεωρηθεί ότι: $ERR(s,e,a,D)=ERR(s,e,a) D$, όπου το $ERR(s,e,a)$ είναι ο συντελεστής επιπλέον σχετικού κινδύνου (ο επιπλέον σχετικός κίνδυνος ανά μονάδα δόσης ή απλά η κλίση της καμπύλης).

Σε μεγαλύτερες δόσεις τα δεδομένα είναι συμβατά με μείωση της κλίσης της καμπύλης λόγω του γεγονότος ότι η αύξηση της δόσης πέραν του κατωφλίου δόσης για καθορισμένα αποτελέσματα συνεπάγεται αύξηση του αριθμού των νεκρών κυττάρων και την υστέρηση των ιστών ή των οργάνων σε αριθμό κυττάρων που δυνητικά μπορούσαν να μεταλλαχθούν.

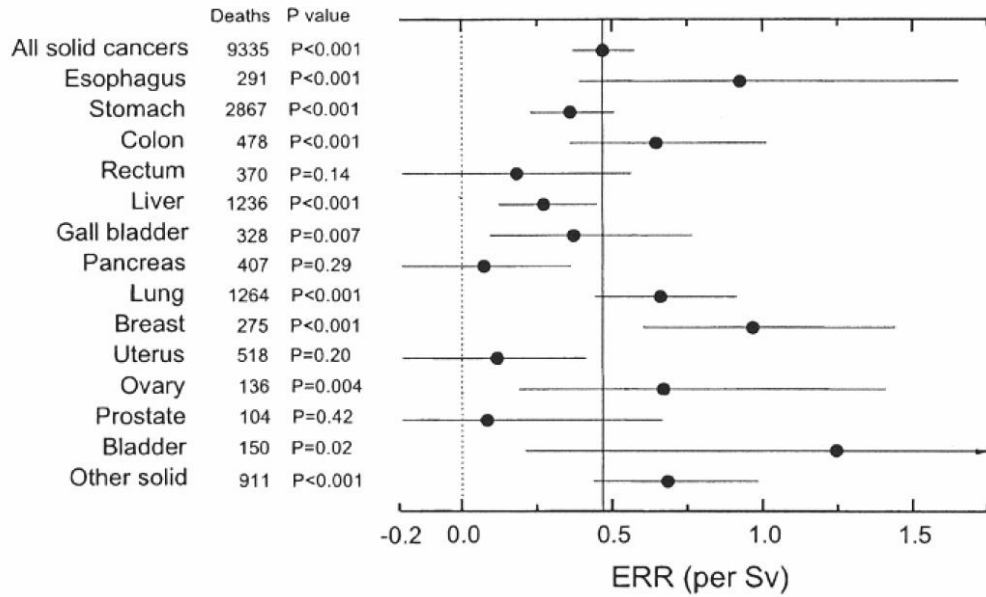
Στην περιοχή των χαμηλών δόσεων η στατιστική επεξεργασία δεν δίνει σαφείς ενδείξεις μη γραμμικότητας ή κατωφλίου δόσης. Τα εν λόγω δεδομένα όμως αφορούν μεγάλο ρυθμό δόσης. Επιπρόσθετα, περιλαμβάνουν και μεγάλες δόσεις και η γραμμική συσχέτιση προκύπτει κυρίως από δόσεις μεγαλύτερες του 0.5 Sv, ενώ μελέτη του μέρους του πληθυσμού που εκτέθηκε σε χαμηλότερες δόσεις είναι στατιστικά αδύναμη λόγω αυξημένης αβεβαιότητας. Με σκοπό να ληφθούν υπόψη πειραματικά και ραδιοβιολογικά δεδομένα που υποδεικνύουν μειωμένο κίνδυνο στην περιοχή των χαμηλών δόσεων και ρυθμών δόσης, θεωρείται ότι ο επιπλέον κίνδυνος συνεχίζει να είναι ευθέως ανάλογος της δόσης με κλίση που δίνεται από την εφαρμογή ενός παράγοντα αποτελεσματικότητας δόσης και ρυθμού δόσης DDREF (Dose and Dose Rate Effectiveness Factor). Ο DDREF ισούται με τον αδιάστατο παράγοντα με τον οποίο πρέπει να διαιρεθεί η κλίση της καμπύλης αύξησης κινδύνου-δόσης των αποτελεσμάτων της στατιστικής μελέτης στους επιζήσαντες από τη ρίψη ατομικής βόμβας για να συμφωνεί με τα διαθέσιμα δεδομένα στην περιοχή χαμηλής δόσης και ρυθμού δόσης (βλ. Σχήμα 8). Η προσέγγιση αυτή αποκαλείται και γραμμικό χωρίς κατώφλι μοντέλο ή LNT (Linear Non Threshold model).



Σχήμα 8. Μια υποθετική καμπύλη κινδύνου – δόσης με μια γραμμική προσέγγιση στις χαμηλές δόσεις (η εφαπτομένη της καμπύλης για μηδενική δόση) και μια γραμμική προσέγγιση βάσει του κινδύνου σε μια δεδομένη, υψηλή, τιμή δόσης που εδώ επιλέχθηκε ίση με 2 Gy (η γραμμή που περνά από την αρχή των αξόνων και το σημείο της καμπύλης για $D=2$ Gy). (BEIR VII, 2006)

Η τιμή του παράγοντα DDREF εξαρτάται από τα δεδομένα που χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό του και υπόκειται σε αβεβαιότητα. Σύμφωνα με τις τελευταίες εκτιμήσεις (BEIR VII, 2006) κυμαίνεται μεταξύ 1.1-2.3 με την τιμή $DDREF=2$ να υιοθετείται στις συστάσεις που αποτελούν τη βάση του διεθνούς συστήματος ακτινοπροστασίας (ICRP 103, 2007).

Καθώς η έκθεση του πληθυσμού που επιβίωσε της ρίψης ατομικής βόμβας ήταν ολόσωμη, επιτρέπει την ποσοτικοποίηση του κινδύνου για επιμέρους όργανα. Τα κριτήρια επιλογής των οργάνων περιλαμβάνουν την σαφή συσχέτιση της εμφάνισης αποτελέσματος με τη δόση ιοντίζουσας ακτινοβολίας και την πιθανότητα επιλεκτικής ακτινοβόλησης του οργάνου σε διάφορα σενάρια έκθεσης. Ενδεικτικά αποτελέσματα του επιπλέον σχετικού κινδύνου (ERR) θανάτου από καρκίνο συναρτήσει της ισοδύναμης δόσης στο εκάστοτε όργανο παρουσιάζονται στο Σχήμα 9.



Σχήμα 9. Εκτίμηση του επιπλέον σχετικού κινδύνου (ERR) θανάτου από συμπαγή καρκινικό όγκο διαφόρων τύπων, ανά Sv ισοδύναμης δόσης, με διάστημα εμπιστοσύνης 90% και μέτρο ελέγχου της στατιστικής σημαντικότητας της υπόθεσης μηδενικής συσχέτισης δόσης αποτελέσματος. Τα αποτελέσματα αποτελούν μέσο όρο για τα δύο φύλα, εκτός από αυτά που αφορούν καρκίνους που σχετίζονται με το φύλο (μαστός, ωθήκες, μήτρα, προστάτης). (BEIR VII, 2006)

Στα στατιστικά δεδομένα του κινδύνου εμφάνισης ή θανάτου από συμπαγή καρκινικό όγκο, τόσο συνολικά όσο και για τα επιμέρους μελετώμενα όργανα, προσαρμόζεται το εξής μαθηματικό μοντέλο (BEIR VII, 2006):

$$ERR \text{ ή } EAR = \beta_s D e^{\gamma e} \left(\frac{\alpha}{60}\right)^n \quad (8)$$

με τις παραμέτρους β_s , γ και n να προκύπτουν από την προσαρμογή, το β_s να διαφέρει μεταξύ των δύο φύλων, και $e^*=(e-30)/10$ για $e<30$ και $e=0$ για $e\geq 30$. Οι παράμετροι έχουν διαφορετική τιμή για το EAR και το ERR.

Διαφορετικό μαθηματικό μοντέλο χρησιμοποιείται μόνο για τον καρκίνο του μαστού και του θυρεοειδή (όπου τα στατιστικά δεδομένα προέρχονται από την ανάλυση πολλών πηγών επιδημιολογικών δεδομένων συμπεριλαμβανομένων αυτών από τους επιζήσαντες της ρίψης ατομικής βόμβας), καθώς και για την λευχαιμία μιας και είναι το μοναδικό στοχαστικό αποτέλεσμα για το οποίο υπάρχει σαφής ένδειξη μη γραμμικής σχέσης επιπλέον κινδύνου – δόσης (θεωρείται: $ERR(s,e,a,D)= D (1+\theta D) ERR(s,e,a)$ όπου η παράμετρος θ προκύπτει από την προσαρμογή).

Καίτοι πλήρης, η παραπάνω επεξεργασία των επιδημιολογικών δεδομένων αφορά ειδικά τους επιζήσαντες από τη ρίψη ατομικής βόμβας στη Hiroshima και το Nagashaki και τα συμπεράσματά της μπορεί να διαφέρουν για διαφορετικούς πληθυσμούς. Για τη μεταφορά των αποτελεσμάτων μεταξύ πληθυσμών χρησιμοποιείται η πολλαπλασιαστική προσέγγιση (ή μεταφορά του σχετικού κινδύνου) που βασίζεται στην υπόθεση ότι ο επιπλέον κίνδυνος από την ακτινοβολία είναι ανάλογος του ονομαστικού κινδύνου (λ - λ_0 ανάλογο του λ_0), και η αθροιστική προσέγγιση (ή μεταφορά του απόλυτου κινδύνου) που βασίζεται στην υπόθεση ότι ο επιπλέον κίνδυνος από την ακτινοβολία είναι ανεξάρτητος του ονομαστικού κινδύνου (λ - λ_0 ανεξάρτητο του λ_0) και συνεπώς ίδιος στους δύο πληθυσμούς.

Σε γενικές γραμμές, η επιλογή προσέγγισης σχετίζεται με το αν η έκθεση σε ακτινοβολία δρα πολλαπλασιαστικά ή αθροιστικά σε σχέση με τους παράγοντες στους οποίους οφείλονται οι διαφορές στην ονομαστική επίπτωση μεταξύ πληθυσμών. Επί του παρόντος ούτε τα βιολογικά δεδομένα ούτε η απευθείας σύγκριση επιδημιολογικών δεδομένων (σύγκριση ERR και EAR μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών) επιτρέπουν τη σαφή επιλογή προσέγγισης. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί ο καρκίνος του στομάχου που εμφανίζει σημαντικά υψηλότερη ονομαστική επίπτωση στην Ιαπωνία σε σχέση με τις δυτικές χώρες με αποτέλεσμα η εκτίμηση του επιπλέον κινδύνου λόγω ακτινοβολίας βάσει της αθροιστικής προσέγγισης να είναι μεγαλύτερη κατά μια τάξη μεγέθους από αυτή βάσει της πολλαπλασιαστικής (UNSCEAR 2000). Την τρέχουσα προσέγγιση αποτελεί η χρήση σταθμισμένου μέσου όρου μεταξύ της πολλαπλασιαστικής και της απόλυτης προσέγγισης με συντελεστή στάθμισης 0.7 και 0.3, αντίστοιχα, για τη μεταφορά των επιδημιολογικών αποτελεσμάτων σε δυτικούς πληθυσμούς για όλα τα όργανα. Εξαιρέση αποτελούν τα αποτελέσματα για τον καρκίνο του μαστού και του θυρεοειδούς (για την εξαγωγή των οποίων έχουν ήδη ληφθεί υπόψη και δεδομένα δυτικών πληθυσμών), και τα αποτελέσματα για τον καρκίνο του πνεύμονα όπου χρησιμοποιούνται οι αντίστροφοι συντελεστές στάθμισης δεδομένης της προσθετικής επίδρασης της διαφοράς στην διάδοση του καπνίσματος στην Ιαπωνία και τη δύση στον ονομαστικό κίνδυνο.

Βάσει των μοντέλων εκτίμησης του επιπλέον κινδύνου λόγω έκθεσης σε ακτινοβολία συναρτήσει δόσης, φύλου, ηλικίας, και ηλικίας κατά την έκθεση, σε συνδυασμό με

επιδημιολογικά δεδομένα ονομαστικής επίπτωσης της εμφάνισης καρκίνου και της θνησιμότητας λόγω αυτού, μπορεί να υπολογιστεί ο δια βίου κίνδυνος ή LAR (Lifetime Attributable Risk):

$$LAR(s, e, D) = \int_{a=e+L}^{a=100} (\lambda(s, e, a, D) - \lambda_0(s, a)) \frac{S(a)}{S(e)} da \quad (9)$$

όπου L λανθάνουσα περίοδος (L=5 για συμπαγής όγκους και 3 για λευχαιμία) και S(a)/S(e) η συνδυαστική πιθανότητα κάποιος που ζει ελεύθερος νόσου στην ηλικία e να φτάσει στην ηλικία a. Ο LAR ισοδυναμεί με την αθροιστική πιθανότητα πρόωρης εμφάνισης καρκίνου λόγω ακτινοβολίας ή θανάτου λόγω αυτού καθ' όλη την υπολειπόμενη διάρκεια του βίου. Σχετικά αποτελέσματα (η μέθοδος υπολογισμού των οποίων δεν εμπίπτει στο σκοπό του παρόντος) προσφέρονται για στατιστικές και ατομικές εκτιμήσεις του κινδύνου, αρκεί να λαμβάνεται υπόψη η αβεβαιότητα που τα συνοδεύει και να γίνεται σύγκριση με τον αντίστοιχο ονομαστικό κίνδυνο. Ενδεικτικά αποτελέσματα παρουσιάζονται στους Πίνακες 3 και 4 για συμπαγείς καρκινικούς όγκους και λευχαιμία. Στον Πίνακα 5 παρουσιάζονται οι αντίστοιχοι ονομαστικοί κίνδυνοι βάσει δεδομένων για τις Η.Π.Α.

Πίνακας 3. Εκτίμηση του δια βίου κινδύνου (Lifetime Attributable Risk-LAR) εμφάνισης συμπαγούς καρκινικού όγκου και θνησιμότητας λόγω αυτού* κατόπιν ακτινοβόλησης μελών του πληθυσμού των Η.Π.Α. (διάστημα εμπιστοσύνης 95%**).

Τα αποτελέσματα αυτά αντιστοιχούν σε αριθμό περιστατικών ή θανάτων ανά 100.000 εκτεθειμένα άτομα. (BEIR VII, 2006)

Σενάριο έκθεσης	Εμφάνιση		Θνησιμότητα	
	Άνδρες	Γυναίκες	Άνδρες	Γυναίκες
0.1Gy στο γενικό πληθυσμό	800 (400, 1590)	1310 (690, 2490)	410 (200, 830)	610 (300, 1230)
0.1Gy σε ηλικία 10 ετών	1330 (660, 2660)	2530 (1290, 4930)	640 (300, 1390)	1050 (470, 2330)
0.1Gy σε ηλικία 30 ετών	600 (290, 1260)	1000 (500, 2020)	320 (150, 650)	490 (250, 950)
0.1Gy σε ηλικία 50 ετών	510 (240, 1100)	680 (350, 1320)	290 (140, 600)	420 (210, 810)
1 mGy ανά έτος ισοβίως	550 (280, 1100)	970 (510, 1840)	290 (140, 580)	460 (230, 920)
10 mGy ανά έτος από 18-65 έτη	2600 (1250, 5410)	4030 (2070, 7840)	1410 (700, 2860)	2170 (1130, 4200)

* αποτέλεσμα άθροισης των επιμέρους LAR με χρήση DDREF=1.5

** περιλαμβάνεται η αβεβαιότητα της δειγματοληψίας, της μεταφοράς στον εν λόγω πληθυσμό, και του DDREF

Πίνακας 4. Εκτίμηση του δια βίου κινδύνου (Lifetime Attributable Risk-LAR) εμφάνισης λευχαιμίας και θνησιμότητας λόγω αυτής κατόπιν ακτινοβολήσης μελών του πληθυσμού των Η.Π.Α. (διάστημα εμπιστοσύνης 95%*).

Τα αποτελέσματα αυτά αντιστοιχούν σε αριθμό περιστατικών ή θανάτων ανά 100.000 εκτεθειμένα άτομα. (BEIR VII, 2006)

Σενάριο έκθεσης	Εμφάνιση		Θνησιμότητα	
	Άνδρες	Γυναίκες	Άνδρες	Γυναίκες
0.1Gy στο γενικό πληθυσμό	100 (33, 300)	72 (21, 250)	69 (22, 220)	52 (14, 190)
0.1Gy σε ηλικία 10 ετών	120 (40, 360)	86 (25, 300)	70 (21, 240)	53 (13, 210)
0.1Gy σε ηλικία 30 ετών	84 (31, 230)	62 (22, 170)	64 (23, 180)	51 (17, 150)
0.1Gy σε ηλικία 50 ετών	84 (24, 290)	62 (16, 230)	71 (20, 250)	54 (14, 210)
1 mGy ανά έτος ισοβίως	67 (19, 230)	51 (13, 200)	47 (13, 180)	38 (9, 160)
10 mGy ανά έτος από 18-65 έτη	360 (110, 1140)	270 (79, 920)	290 (84, 970)	220 (61, 820)

* περιλαμβάνεται η αβεβαιότητα της δειγματοληψίας και της μεταφοράς στον εν λόγω πληθυσμό.

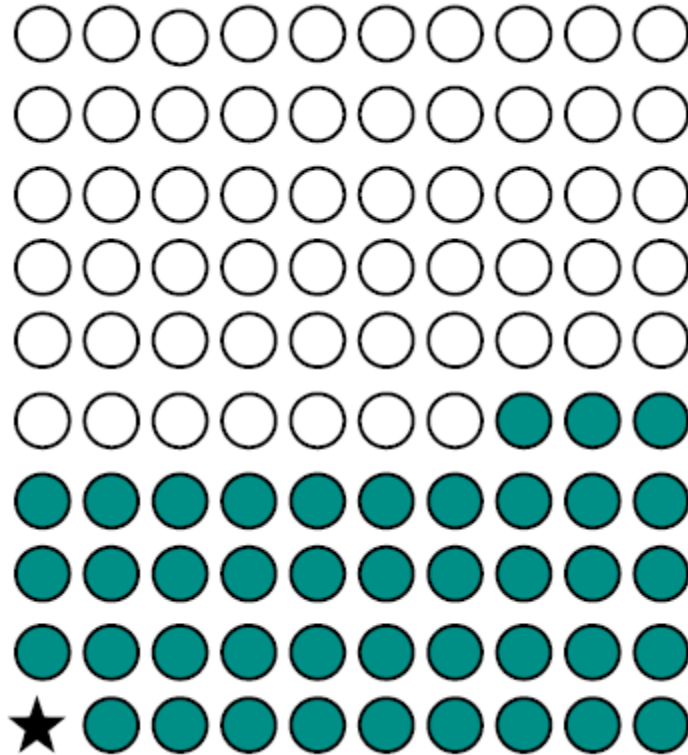
Πίνακας 5. Ονομαστικός δια βίου κίνδυνος (Lifetime Attributable Risk-LAR) εμφάνισης καρκίνου και θνησιμότητας λόγω αυτού στο γενικό πληθυσμό των Η.Π.Α..

Τα αποτελέσματα αυτά αντιστοιχούν σε αριθμό περιστατικών ή θανάτων ανά 100.000 άτομα του πληθυσμού. Σε παρένθεση δίνεται ο αριθμός απολεσθέντων ετών ζωής. (BEIR VII, 2006)

Είδος καρκίνου*	Εμφάνιση		Θνησιμότητα	
	Άνδρες	Γυναίκες	Άνδρες	Γυναίκες
Σύνολο συμπαγών όγκων	45500	36900	22100 (11)	17500 (11)
Στομάχου	1200	720	670 (11)	430 (12)
Κόλου	4200	4200	2200 (11)	2100 (11)
Ήπατος	640	280	490 (13)	260 (12)
Πνεύμονα	7700	5400	7700 (12)	4600 (14)
Μαστού	-	12000	-	3000 (15)
Προστάτη	15900	-	3500 (8)	-
Μήτρας	-	3000	-	750 (15)
Ωοθηκών	-	1500	-	980 (14)
Ουροδόχου κύστης	3400	1100	770 (9)	330 (10)
Άλλοι συμπαγείς	12500	8800	6800 (13)	5100 (13)
Θυρεοειδούς	230	550	40 (12)	60 (12)
Λευχαιμία	830	590	710 (12)	530 (13)

* στους συμπαγείς όγκους δεν περιλαμβάνεται ο καρκίνος του θυρεοειδή και ο μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος.

Ένα παράδειγμα των υπολογισμών στους παραπάνω πίνακες παρουσιάζεται ποιοτικά στο Σχήμα 10.



Σχήμα 10. Βάσει των δεδομένων στον Πίνακα 5, στη διάρκεια ζωής ενός δείγματος 100 ατόμων με σύσταση ως προς το φύλο και την ηλικία αντιπροσωπευτική του πληθυσμού των Η.Π.Α., αναμένονται 42 θάνατοι από καρκίνο. Βάσει των αποτελεσμάτων στους Πίνακες 3 και 4, αναμένεται περίπου ένας επιπλέον θανατηφόρος καρκίνος λόγω εφάπαξ έκθεσης του δείγματος των 100 ατόμων που θα οδηγήσει σε ολοσωματική δόση 100 mSv (επιπλέον του φυσικού υποβάθρου). . (BEIR VII, 2006)

Όσον αφορά τέλος στο στοχαστικό αποτέλεσμα της κληρονομήσιμης βλάβης, τα επιδημιολογικά αποτελέσματα δείχνουν ότι δεν υφίστανται στατιστικά σημαντικά ανιχνεύσιμα αποτελέσματα στους περίπου 30.000 απογόνους αυτών που επέζησαν της έκρηξης ατομικής βόμβας. Σε συμφωνία με την παρατήρηση αυτή, τα νεώτερα πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι προκειμένου για χαμηλές ή χρόνιες δόσεις ακτινοβολίας ο κίνδυνος κληρονομήσιμης βλάβης είναι αμελητέος σε σχέση με τον αντίστοιχο ονομαστικό κίνδυνο.

4.1.2.3 Ενεργός δόση και διεθνείς συστάσεις ακτινοπροστασίας

Με στόχο τη διαμόρφωση ενός απλού συστήματος εκτίμησης του κινδύνου από την έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία, στις διεθνείς συστάσεις ακτινοπροστασίας (ICRP 103, 2007) οι οποίες αποτελούν τη βάση του διεθνούς συστήματος ακτινοπροστασίας, ακολουθείται μια διαφορετική προσέγγιση.

Εν πολλοίς, χρησιμοποιήθηκε μεθοδολογία αντίστοιχη με αυτή που συζητήθηκε παραπάνω για την επεξεργασία των επιδημιολογικών δεδομένων από τους επιζήσαντες από την έκρηξη ατομικής βόμβας στη Hiroshima και το Nagasaki (με τις υπόλοιπες μελέτες να χρησιμοποιούνται για έλεγχο συμβατότητας και επαλήθευση). Στα EAR και ERR που υπολογίστηκαν για 12 ιστούς και όργανα (οισοφάγος, στόμαχος, κόλον, ήπαρ, πνεύμονας, οστά, δέρμα, μαστός, ωθήκη, ουροδόχος κύστη, θυρεοειδής, και ερυθρός μυελός των οστών) ως μέση τιμή για τα δύο φύλα, εφαρμόστηκε DDREF=2 (υιοθετείται και εδώ το γραμμικό χωρίς κατώφλι μοντέλο-LNT). Τα αποτελέσματα μεταφέρθηκαν σε επτά δυτικούς και ασιατικούς πληθυσμούς με διαφορετικό ονομαστικό κίνδυνο (ERR:EAR 0:100% για το μαστό και το μυελό των οστών, 100:0% για το θυρεοειδή και το δέρμα, 30:70% για τον πνεύμονα, και 50:50% για τα υπόλοιπα). Υπολογίστηκε κατόπιν ο δια βίου κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου αποδιδόμενου στην ακτινοβολία για κάθε ιστό/όργανο (αριθμός επιπλέον περιστατικών ανά 10.000 άτομα ανά Sv ισοδύναμης δόσης) ως μέση τιμή των διαφορετικών πληθυσμών λαμβάνοντας υπόψη ηλικιακή σύσταση αντιπροσωπευτική του γενικού πληθυσμού και των εργαζομένων (18-64 έτη). Ακολούθησε στάθμιση ως προς:

- 1) τη θνησιμότητα, χρησιμοποιώντας ποσοστά θνησιμότητας, k_T , βάσει αντιπροσωπευτικών εθνικών δεδομένων επιβίωσης ασθενών με καρκίνο.
- 2) την ποιότητα ζωής, με τη χρήση αδιάστατου παράγοντα ενδεικτικού της σχετικής νοσηρότητας και της βασάνου που σχετίζεται με κάθε τύπο μη θανατηφόρου καρκίνου, q_T .
- 3) τα έτη απολεσθείσας ζωής, χρησιμοποιώντας τη μέση απώλεια ζωής σε σχέση με το φυσιολογικό προσδόκιμο, l_T , βάσει εθνικών βάσεων δεδομένων για τον καρκίνο.

Το αποτέλεσμα των παραπάνω υπολογισμών αποτελεί την εκτίμηση της ενδεχόμενης ακτινικής βλάβης (radiation detriment) D_T , που σχετίζεται με κάθε ιστό T:

$$D_T = (k_T LAR_T + q_T(1 - k_T)LAR_T)l_T \quad (10)$$

όπου LAR (Lifetime Attributable Risk) ο δια βίου κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου αποδιδόμενου στην ακτινοβολία.

Λόγω της αβεβαιότητας τους, τα αποτελέσματα της ακτινικής βλάβης κανονικοποιήθηκαν στη μονάδα και ομαδοποιήθηκαν σε τέσσερις αδρές κατηγορίες σχετικής βλάβης. Οι αδιάστατοι παράγοντες που προέκυψαν αποκαλούνται παράγοντες στάθμισης ιστού, w_T , και παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6. Συντελεστές στάθμισης του εκτιθέμενου ιστού w_T για τον υπολογισμό της ενεργού δόσης E (ICRP103, 2007).

Ιστοί	w_T	Σw_T
Μυελός των οστών, Κόλον, Πνεύμονες, Στομάχι, Μαστός, Εναπομένοντες ιστοί*	0.12	0.72
Γονάδες	0.08	0.08
Ουροδόχος κύστη, οισοφάγος, ήπαρ, θυρεοειδής	0.04	0.16
Επιφάνεια οστών, εγκέφαλος, σιελογόνοι αδένες, δέρμα	0.01	0.04

*Εναπομένοντες ιστοί: επινεφρίδια, εξωθωρακική περιοχή, χοληδόχος, καρδιά, νεφροί, λεμφικοί αδένες, μύες, επιθήλιο στόματος, πάγκρεας, προστάτης (♂), λεπτό έντερο, σπλήνας, θύμος αδένος, μήτρα / τράχηλος (♀).

Σημειώνεται ότι εκτός από τα 12 όργανα τα ποία αφορά η παραπάνω ανάλυση, παράγοντας στάθμισης ιστού αποδίδεται ισόποσα και στους εναπομείναντες ιστούς, ένα σύνολο 14 ιστών περιορισμένης ακτινικής βλάβης. Παρότι δεν μελετήθηκαν ειδικά, ο εγκέφαλος και οι σιελογόνοι αδένες θεωρείται ότι εμφανίζουν σημαντικότερη ακτινική βλάβη από τους υπόλοιπους εναπομείναντες ιστούς και τους αποδίδεται $w_T=0.01$.

Αξίζει τέλος να σημειωθεί ότι σε σχέση με παλαιότερα δεδομένα, έχει αυξηθεί η εκτίμηση της ακτινικής βλάβης για το μαστό (w_T 0.12 αντί 0.05), γεγονός που οφείλεται στην ενηλικίωση των εφήβων στο δείγμα της LSS επιδημιολογικής μελέτης του εκτεθειμένου πληθυσμού Hiroshima/Nagashaki σε συνδυασμό με επικαιροποιημένα δεδομένα ERR. Αντίθετα, τα νέα δεδομένα καταδεικνύουν αμελητέα ακτινική βλάβη λόγω κληρονομήσιμων αποτελεσμάτων (w_T γονάδων 0.08 αντί 0.20). Σημειώνεται ότι ο παράγοντας $w_T=0.08$ για τις γονάδες αντιστοιχεί στην αθροιστική ακτινική βλάβη λόγω καρκίνου και κληρονομήσιμης βλάβης.

Βάσει των παραγόντων στάθμισης ιστού, w_T , ορίζεται το μέγεθος της ενεργού δόσης, E:

$$E = \sum_T w_T H_T = \sum_R w_R D_{T,R} \quad (11)$$

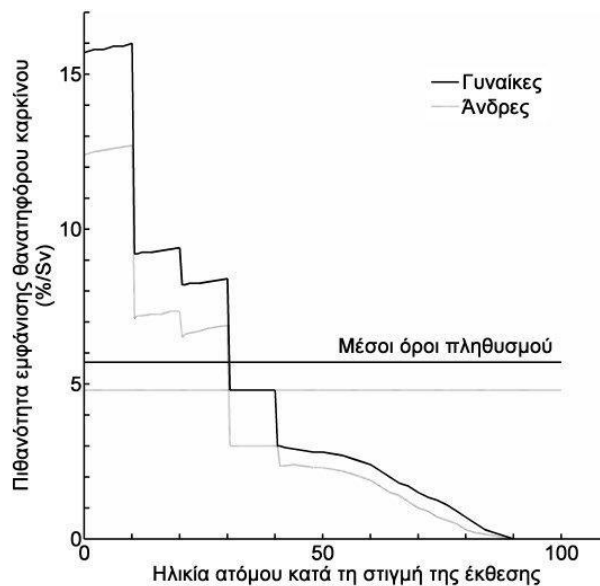
Η ενεργός δόση αποτελεί άθροισμα της ισοδύναμης δόσης των ιστών/οργάνων που ακτινοβολούνται, σταθμισμένων ως προς τη σχετική ακτινική τους βλάβη. Μετράται επίσης σε Sv αλλά διακρίνεται εύκολα από την ισοδύναμη δόση καθώς δεν αναφέρεται σε δεδομένο ιστό ή όργανο. Βάσει των παραπάνω, η ενεργός δόση είναι το δοσιμετρικό μέγεθος που σχετίζεται με τον ενδεχόμενο συνολικό κίνδυνο για την υγεία, ανεξάρτητα από το είδος της προσβάλλουσας ακτινοβολίας, τις συνθήκες ακτινοβολήσης, και την περιοχή του ανθρωπίνου σώματος που ακτινοβολείται. Η ενεργός δόση αντιστοιχεί αριθμητικά στην ολοσωματική ισοδύναμη δόση που έπρεπε να δεχθεί το εκτιθέμενο άτομο ώστε να διατρέξει τον ίδιο κίνδυνο ακτινικής βλάβης με αυτόν που διατρέχει από την τοπική ακτινοβολήση ενός και μόνον ιστού με ισοδύναμη δόση Η_T. Το χαρακτηριστικό αυτό προκρίνει την ενεργό δόσης ως λειτουργικό μέγεθος για τις ανάγκες ακτινοπροστασίας στο πλαίσιο ιατρικών εκθέσεων καθώς οι τελευταίες σπάνια είναι ολοσωματικές.

Ο (σταθμισμένος ως προς την ακτινική βλάβη) δια βίου κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου ή κληρονομήσιμης βλάβης ανά μονάδα ενεργού δόσης παρουσιάζεται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7. Ο σταθμισμένος ως προς την ακτινική βλάβη, δια βίου κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου ή κληρονομήσιμης βλάβης ανά μονάδα ενεργού δόσης (% Sv⁻¹).*

Εκτεθειμένος πληθυσμός	Καρκίνος	Κληρονομήσιμη βλάβη
Γενικός πληθυσμός	5.5 % Sv ⁻¹	0.2 % Sv ⁻¹
Ενήλικες	4.1 % Sv ⁻¹	0.1 % Sv ⁻¹

Πέραν της στάθμισης ως προς την ακτινική βλάβη, οφείλει να υπενθυμιστεί ότι λόγω της μεθόδου προσδιορισμού του παράγοντα w_T, η ενεργός δόση δεν λαμβάνει υπόψη την διακύμανση του κινδύνου συναρτήσει του φύλου ή της ηλικίας. Η σημασία των παραμέτρων αυτών είναι εμφανής στα δεδομένα στους Πίνακες 3 και 4, και παρουσιάζεται επίσης ποιοτικά στο Σχήμα 11.



Σχήμα 11. Επιπλέον δια βίου κίνδυνος καρκινογένεσης (% ανά Sv), για άνδρες και γυναίκες συναρτήσει της ηλικίας του ατόμου κατά τη στιγμή της έκθεσης σε ακτινοβολία (ICRP60, 1991).

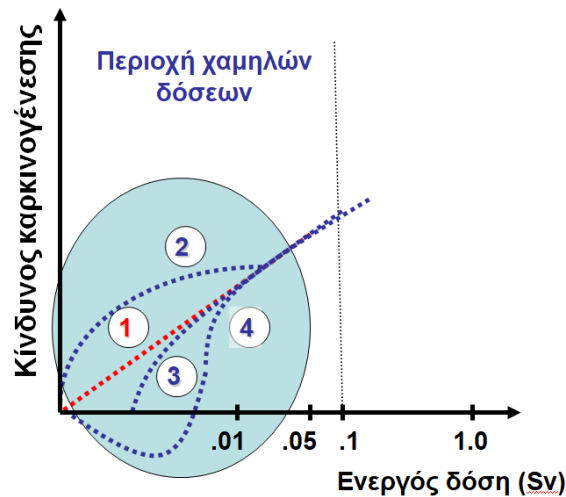
Συνεπώς, η ενεργός δόση οφείλει να χρησιμοποιείται ως γενικός δείκτης της διακινδύνευσης σε ένα ερμαφρόδιτο ομοίωμα αναφοράς για λόγους βελτιστοποίησης της ακτινοπροστασίας, και όχι ως βάση για επιδημιολογικές εκτιμήσεις ή ως μέτρο της εξατομικευμένης διακινδύνευσης. Για τους σκοπούς αυτούς θα πρέπει να χρησιμοποιείται η ισοδύναμη δόση σε συνδυασμό με αντίστοιχα διαθέσιμα αποτελέσματα δια βίου επιπλέον κινδύνου συναρτήσει φύλου, ηλικίας, και ηλικίας κατά την έκθεση.

4.1.2.4 Αμφισβήτηση του γραμμικού χωρίς κατώφλι μοντέλου εκτίμησης του κινδύνου

Σύμφωνα με τα προηγούμενα, η επικρατούσα σήμερα άποψη υποστηρίζει την υπόθεση του γραμμικού χωρίς κατώφλι μοντέλου (Linear Non Threshold model - LNT). Αποδεχόμαστε εν ολίγοις, ότι στην περιοχή των χαμηλών δόσεων και ρυθμού δόσης ισχύει η αναλογία του επιπλέον κινδύνου εμφάνισης στοχαστικών αποτελεσμάτων με τη δόση αλλά με κλίση μειωμένη κατά τον παράγοντα αποτελεσματικότητας δόσης και ρυθμού δόσης (DDREF). Ο μειωμένος κίνδυνος εμφάνισης στοχαστικών αποτελεσμάτων

μπορεί να αιτιολογηθεί, μεταξύ άλλων, από το γεγονός ότι οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης των κυτταρικών βλαβών είναι καλύτερα προσαρμοσμένοι σε χαμηλές δόσεις και χαμηλούς ρυθμούς δόσεων ακτινοβολίας, που είναι συγκρίσιμοι με αυτούς του υποβάθρου της φυσικής ακτινοβολίας του περιβάλλοντος.

Η υπόθεση του γραμμικού χωρίς κατώφλι μοντέλου στην περιοχή χαμηλών δόσεων και ρυθμών δόσης (εφάπαξ ή ετήσια ενεργός δόση έως 100 mSv) παρουσιάζεται στο Σχήμα 12 με τη γραμμή 1.



Σχήμα 12. Εναλλακτικά μοντέλα συσχέτισης του κινδύνου καρκινογένεσης με τη δόση στην περιοχή χαμηλής δόσης και χαμηλού ρυθμού δόσης.

Κάποια από τα αποτελέσματα πειραματικών ερευνών την περιοχή των χαμηλών δόσεων, εστιάζοντας στη μελέτη των κυτταρικών μηχανισμών απόκρισης / επιδιόρθωσης της κυτταρικής βλάβης, υποστηρίζουν θεωρίες ή υποθέσεις απόκλισης της συσχέτισης κινδύνου - δόσης ακτινοβολίας από το γραμμικό πρότυπο LNT. Για παράδειγμα η διακεκομμένη καμπύλη 2 του Σχήματος 12 αντιπροσωπεύει το υποτιθέμενο υπερ-γραμμικό μοντέλο. Επιχειρήματα υπέρ του υπερ-γραμμικού μοντέλου προκύπτουν από ενδείξεις ύπαρξης κυτταρικών μηχανισμών απόκρισης που αναφέρθηκαν στα προηγούμενα, όπως π.χ.:

- Η υπερευαίσθησία κάποιων κυττάρων στην ακτινοβολία, ή αλλιώς η αυξημένη επιδεκτικότητά τους σε ακτινοπροκλητές βλάβες, που αποδίδεται σε γενετική προδιάθεση κάποιων ατόμων.

- Η δημιουργία αστάθειας στη δομή του γονιδιώματος μετά την επιδιόρθωση της μετάλλαξης (genomic instability), δηλαδή ασταθής αποκατάσταση της βλάβης ώστε η μετάλλαξη να μπορεί να επανεμφανιστεί στο μέλλον λόγω κάποιου άλλου εξωτερικού αιτίου μη σχετιζόμενου με την ακτινοβολία.
- Η πιθανή ύπαρξη οδών επικοινωνίας μέσω σημάτων μεταξύ ακτινοβοληθέντων και μη ακτινοβοληθέντων κυττάρων που γειτνιάζουν (bystander signalling) ή είναι μεταξύ τους απομακρυσμένα. Η επικοινωνία αυτή δυνατόν να οδηγήσει σε μεταλλάξεις και στα μη ακτινοβοληθέντα κύτταρα.

Η διακεκομμένες καμπύλες 3 και 4 του Σχήματος 12, αντιπροσωπεύουν το υποτιθέμενο υπο-γραμμικό μοντέλο, όπου η εκτίμηση του κινδύνου υπολείπεται της αντίστοιχης του μοντέλου LNT. Επιχειρήματα υπέρ του υπο-γραμμικού μοντέλου προκύπτουν από ενδείξεις ύπαρξης μηχανισμών όπως π.χ.:

- Η προσαρμοστικότητα, ευαισθητοποίηση και εγρήγορση των κυτταρικών μηχανισμών σε χαμηλούς ρυθμούς δόσεων.
- Η πιθανή ύπαρξη χαμηλού κατωφλίου – δόσης, κάτω από το οποίο επιδιορθώνονται όλες οι κυτταρικές οι βλάβες.
- Η ύπαρξη του μηχανισμού απόπτωσης των κυττάρων, όπου μεταλλαγμένα κύτταρα αυτοκτονούν προς όφελος νεαρότερων υγιών κυττάρων. Ο μηχανισμός αυτός, γνωστός ως όρμηση (hormesis), συμβάλλει στην αναζωογόνηση του ιστού. Σύμφωνα με τη θεωρία της όρμησης, οι χαμηλές δόσεις ακτινοβολίας είναι ενδεχομένως ευεργετικές για τον οργανισμό.

Αν και είναι αποδεκτή η πιθανότητα κάποιοι από τους παραπάνω μηχανισμούς να επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης στοχαστικών αποτελεσμάτων από την έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία, οι αβεβαιότητες σχετικά με ρόλο των μηχανισμών αυτών παραμένουν ακόμη μεγάλες για τους αποδοθεί προς το παρόν πρακτική σημασία.

4.1.3 Βιολογικές επιδράσεις της ακτινοβολίας στο έμβρυο και το κύημα

Τα βιολογικά αποτελέσματα της ακτινοβολίας στο έμβρυο και το κύημα λόγω έκθεσης σε ακτινοβολία της μέλλουσας μητέρας μπορούν και αυτά να διακριθούν σε στοχαστικά και καθορισμένα .

Στοχαστικό αποτέλεσμα από την ακτινοβόληση του κύηματος θεωρείται ο κίνδυνος για εμφάνιση καρκίνου ή λευχαιμίας μετά τη γέννηση. Ο κίνδυνος αυτός υφίσταται καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης και μεγιστοποιείται κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης. Η εκτίμηση του επιπλέον απόλυτου κινδύνου είναι EAR=5% ανά Gy δόσης στο κύημα. Πρακτικά, ο δια βίου κίνδυνος καρκινογένεσης είναι ίσος με τον αντίστοιχο κίνδυνο κατά την παιδική ηλικία, ο οποίος είναι τουλάχιστον τριπλάσιος από τον αντίστοιχο κίνδυνο των ενηλίκων.

Καθορισμένα βιολογικά αποτελέσματα από την ακτινοβόληση του κύηματος θεωρούνται τα ακόλουθα:

- η αποτυχία εμφύτευσης του γονιμοποιηθέντος ωαρίου στο βλεννογόνο της μήτρας και ο θάνατος του εμβρύου
- η δυσπλασία των οργάνων του εμβρύου
- η διανοητική καθυστέρηση
- η μείωση του δείκτη νοημοσύνης

Τα καθορισμένα βιολογικά αποτελέσματα στο κύημα εξαρτώνται (α) από την δόση ακτινοβολίας στο κύημα και (β) από την εβδομάδα της κύησης κατά τη στιγμή της ακτινοβόλησης.

(α) Εξάρτηση από την δόση ακτινοβολίας στο κύημα:

Για την εμφάνιση των καθορισμένων βιολογικών αποτελεσμάτων στο έμβρυο / κύημα, η δόση ακτινοβολίας θα πρέπει να υπερβεί κατώφλι δόσης το οποίο για τον άνθρωπο είναι της τάξης των 100 mGy.

(β) Εξάρτηση από την από την εβδομάδα της κύησης:

Η εμφάνιση των καθορισμένων αποτελεσμάτων στο κύημα εξαρτάται από την εβδομάδα της κύησης κατά τη στιγμή της ακτινοβόλησης. Για τη μελέτη αυτής της εξάρτησης, η ανάπτυξη του κυοφορούμενου παιδιού μπορεί να χωριστεί στις ακόλουθες τρεις φάσεις:

- Την 1η φάση από τη σύλληψη μέχρι την εμφύτευση του εμβρύου στο βλεννογόνο της μήτρας (0η έως 3η εβδομάδα κυήσεως).
- Τη 2η φάση της μείζονος οργανογένεσης που διαρκεί μέχρι την όγδοη εβδομάδα μετά τη σύλληψη και

- Την 3η φάση της ανάπτυξης του εμβρύου που διαρκεί από την όγδοη περίπου εβδομάδα μέχρι τη γέννηση και περιλαμβάνει τη φάση της κυρίως διάπλασης του κεντρικού νευρικού συστήματος από την 8η μέχρι την 15η εβδομάδα.

Ειδικότερα και όσον αφορά τα καθορισμένα βιολογικά αποτελέσματα από την ακτινοβολία στο κύημα ισχύουν τα ακόλουθα:

- Τα δεδομένα από μελέτες σε πειραματόζωα, επιβεβαιώνουν ότι κατά την προ της εμφύτευσης περίοδο της εμβρυακής ανάπτυξης, υπάρχει κάποια ευαισθησία του εμβρύου σε θανατηφόρο δράση μεγάλων δόσεων ακτινοβολίας (>100 mGy). Η πλέον πιθανή έκφραση της δράσης της ακτινοβολίας κατά την περίοδο αυτή, είναι η αποτυχία εμφύτευσης του γονιμοποιηθέντος ωαρίου στο βλεννογόνο της μήτρας και κατ' επέκταση ο θάνατος του εμβρύου. Το αποτέλεσμα αυτό είναι δύσκολο να ανιχνευτεί κλινικά, δεδομένου ότι ο κύκλος της μητέρας δεν αναμένεται να διαταραχτεί και η εγκυμοσύνη δεν θα γίνει αντιληπτή. Αντίθετα, για χαμηλές δόσεις της τάξης των μερικών δεκάδων mGy, δεν υπάρχουν ενδείξεις για θανατηφόρο επίπτωση της ακτινοβολίας στο κύημα κατά την πρώιμη περίοδο της εγκυμοσύνης. Επίσης τα διαθέσιμα στοιχεία δεν προσφέρουν και οποιανδήποτε ένδειξη ύπαρξης κινδύνου κάποιας βλάβης που μπορεί να εμφανιστεί αμέσως μετά τη γέννηση. Συμπερασματικά, η πρώιμη περίοδος της εγκυμοσύνης αντιμετωπίζεται γενικώς σαν περίοδος χαμηλού κινδύνου από τις επιπτώσεις της ακτινοβολίας για το κύημα.
- Ο κίνδυνος για την εμφάνιση δυσπλασίας στα όργανα του εμβρύου αφορά στη φάση της μείζονος οργανογένεσης, δηλαδή την 3η έως την 8η εβδομάδα της κύησης. Για το ενδεχόμενο εμφάνισης δυσπλασίας απαιτείται η υπέρβαση του σχετικού κατωφλίου δόσης των 100 mGy. Ο κίνδυνος δυσπλασίας εξαρτάται ακόμη και από την φάση της οργανογένεσης κατά την ακτινοβολία και είναι αυξημένος κατά τη διάρκεια της πλέον δραστήριας φάσης του πολλαπλασιασμού των κυττάρων, καθώς και της φάσης διαφοροποίησης των οργάνων που αναπτύσσονται.
- Με βάση τα επιδημιολογικά δεδομένα της μελέτης όσων επιβίωσαν από τις εκρήξεις των ατομικών βομβών, η πλέον ευαίσθητη φάση της κύησης, είναι αυτή των 8–15 εβδομάδων μετά τη σύλληψη, η φάση δηλαδή της ανάπτυξης του κεντρικού νευρικού συστήματος. Κατά τη φάση αυτή υπάρχει κίνδυνος πρόκλησης σοβαρής διανοητικής υστέρησης, που εμφανίζεται μετά την υπέρβαση κατωφλίου-δόσης των 300 mGy, (ICRP

103, 2007). Ο κίνδυνος αυτός κλιμακώνεται με τη δόση και η σχετική μεταβολή της πιθανότητας υπολογίζεται σε 0.4/ Sv.

- Η μείωση του δείκτη νοημοσύνης (IQ), εμφανίζεται κυρίως κατά την 8η έως 15η εβδομάδα από τη σύλληψη και είναι ανάλογη της δόσης στο έμβρυο. Ειδικότερα, για την περίοδο αυτή και αναμένεται μείωση του δείκτη νοημοσύνης κατά 25 μονάδες για κάθε Gy απορροφούμενης δόσης. Η ύπαρξη ή μη κατώφλιου δόσης δεν έχει ακόμη επιβεβαιωθεί. Παρόλα αυτά, δεχόμενοι τη μη ύπαρξη κατώφλιου – δόσης, η επίδραση μερικών δεκάδων mGy στο δείκτη IQ, εκτιμάται ότι είναι πολύ μικρή και επομένως άνευ πρακτικής σημασίας.

Η επίδραση της ακτινοβολίας στο δείκτη IQ, κατά την έκθεση μετά τη 16η έως την 25η εβδομάδα δεν έχει επιβεβαιωθεί και για το λόγο αυτό θεωρείται λιγότερο πιθανή.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ακόμη και σε υψηλής δόσης ιατρικές εκθέσεις όπως π.χ. η αξονική τομογραφία, η απορροφούμενη δόση στο κύημα σπάνια μπορεί να πλησιάσει το κατώφλι των 100 mGy. Άρα, κατά τις συνήθεις διαγνωστικές εκθέσεις της εγκύου δεν αναμένεται να εμφανιστούν καθορισμένα αποτελέσματα της ακτινοβολίας στο κυοφορούμενο παιδί. Αντίθετα η δόση στο κυοφορούμενο παιδί θα πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη στην επεμβατική ακτινολογία καθώς και την ακτινοθεραπεία και τις θεραπευτικές χορηγήσεις ραδιοϊσοτόπων.

5. Σύνοψη των διεθνών συστάσεων ακτινοπροστασίας για τα βιολογικά αποτελέσματα

Στις τελευταίες διεθνείς συστάσεις ακτινοπροστασίας (ICRP 103, 2007) διατυπώνονται τα εξής συνοπτικά συμπεράσματα σχετικά με τα αποτελέσματα στην υγεία που σχετίζονται με δόση ιοντίζουσας ακτινοβολίας έως περίπου 100 mSv (εφάπαξ ή εντός ενός έτους):

- Όσον αφορά στην επαγωγή καρκίνου και κληρονομήσιμων ασθενειών στην περιοχή χαμηλών δόσεων/χαμηλών ρυθμών δόσης, η χρήση απλής σχέσης αναλογίας μεταξύ της αύξησης της δόσης και της αύξησης του κινδύνου είναι μια επιστημονικά ευλογοφανής υπόθεση, παρότι αναγνωρίζεται η ύπαρξη αβεβαιότητας στην κρίση αυτή.

- Συστήνεται η διατήρηση της χρήσης παράγοντα αποτελεσματικότητας δόσης και ρυθμού δόσης (Dose and Dose Rate Effectiveness Factor- DDREF) ίσου με 2 σύμφωνα με προηγούμενες συστάσεις (ICRP 60, 1991) για το σκοπό της ακτινοπροστασίας. Το αποτέλεσμα της εισαγωγής πιθανού κατωφλίου χαμηλής δόσης για τον κίνδυνο από την ιοντίζουσα ακτινοβολία κρίνεται ισοδύναμο της αβέβαιης αύξησης της τιμής του DDREF.
- Προτείνονται νέες τιμές ακτινικής βλάβης και παραγόντων στάθμισης ιστών (w_T). Οι πιο σημαντικές μεταβολές από τις προηγούμενες συστάσεις (ICRP 60, 1991) αφορούν το μαστό, τις γονάδες, και τη διαχείριση των εναπομεινάντων ιστών. Οι μεταβολές του w_T είναι: μαστός (0.12 από 0.05), γονάδες (0.08 από 0.20), εναπομεινάντες ιστοί (0.12 από 0.05 με χρήση νέου προσθετικού σχήματος).
- Βάσει των δεδομένων ρυθμού επίπτωσης καρκίνου, ο σταθμισμένος ως προς την ακτινική βλάβη, δια βίου κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου ή κληρονομήσιμης βλάβης ανά μονάδα ενεργού δόσης είναι $5.5 \cdot 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$ για το συνολικό πληθυσμό και $4.1 \cdot 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$ για τους ενήλικες εργαζόμενους.
- Ο σταθμισμένος ως προς την ακτινική βλάβη, δια βίου κίνδυνος εμφάνισης κληρονομήσιμης βλάβης έως και τη δεύτερη γενιά είναι $0.2 \cdot 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$ για το συνολικό πληθυσμό και $0.1 \cdot 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$ για τους ενήλικες εργαζόμενους.
- Ο κίνδυνος καρκινογένεσης κατόπιν έκθεσης κατά τη διάρκεια του τοκετού κρίνεται ότι δεν είναι μεγαλύτερος από αυτό που επάγει η έκθεση κατά την παιδική ηλικία.
- Η γνώση σχετικά με το ρόλο της γονιδιακής αστάθειας (genomic instability), της μεταβίβασης σημάτων μεταξύ κυττάρων (bystander signaling), και της προσαρμογής της απόκρισης (adaptive response), στην ανάπτυξη ακτινοπροκλητής βλάβης της υγείας δεν είναι επαρκής για να ληφθούν υπόψη στο πλαίσιο της ακτινοπροστασίας. Σε πολλές περιπτώσεις οι κυτταρικοί αυτοί μηχανισμοί λαμβάνονται έμμεσα υπόψη στην ποσοτικοποίηση του κινδύνου βάσει επιδημιολογικών δεδομένων.
- Η γενετική προδιάθεση στην ακτινοπροκλητή καρκινογένεση που σχετίζεται με την υπερ-έκφραση γονιδίων κρίνεται πολύ σπάνια για να μεταβάλλει αισθητά τις εκτιμήσεις κινδύνου του πληθυσμού. Ο δυνητικός αντίκτυπος συνηθισμένων αλλά υποεκφραζόμενων γονιδίων παραμένει αβέβαιος.

- Όσον αφορά τις ακτινοπροκλητές αντιδράσεις των ιστών (καθορισμένα αποτελέσματα) σε ενήλικες και παιδιά, θεωρείται ότι υπάρχει πραγματικό κατώφλι δόσης με αποτέλεσμα την απουσία κινδύνου σε χαμηλές δόσεις. Συστήνεται η περαιτέρω διερεύνηση του κατωφλίου δόσης για την επαγωγή καταρράκτη (οπτική βλάβη).
- Όσον αφορά τις αντιδράσεις των ιστών λόγω έκθεσης κατά την κύηση, για την εμφάνιση δυσπλασίας και νευρολογικών αποτελεσμάτων θεωρείται ότι απαιτείται υπέρβαση κατωφλίου δόσης 100 mGy. Παρότι παραμένει αβέβαια η σχέση της δόσης με την μείωση του IQ, ο κίνδυνος κρίνεται άνευ πρακτικής σημασίας σε χαμηλές δόσεις.
- Ο κίνδυνος εκδήλωσης μη καρκινικής νόσου σε χαμηλές δόσεις παραμένει εξαιρετικά αβέβαιος.

Βιβλιογραφία

Οι σημειώσεις αυτές βασίζονται στο Κεφάλαιο 3 της 2^{ης} έκδοσης του συγγράμματος «Ιατρική Φυσική: διαγνωστικές & θεραπευτικές εφαρμογές των ακτινοβολιών», Broken Hill Publishers LTD 2014 (ISBN: 978-960-489-274-7).

- A. H. Elgazzar and N. Kazem, "Biological Effects of Ionizing Radiation," in *The Pathophysiologic Basis of Nuclear Medicine*, (2006), pp. 540-548.
- B. L. Cohen, "The Cancer Risk from Low-Level Radiation," in *Radiation Dose from Adult and Pediatric Multidetector Computed Tomography*, (2007), pp. 33-49.
- C. Mothersill and C. Seymour, "Actions of radiation on living cells in the "post-bystander" era," in *Cancer: Cell Structures, Carcinogens and Genomic Instability*, (2006), pp. 159-177.
- D. Eriksson, K. Riklund, L. Johansson and T. Stigbrand, "Radiation Induced Cell Deaths," in *Targeted Radionuclide Tumor Therapy*, (2008), pp. 215-248.
- D. L. Preston, Y. Shimizu, D.A. Pierce, A. Suyama, and K. Mabuchi. 2003. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. *Radiat Res* 160:381-407.
- Eric J. Hall, Amato J. Giaccia: *Radiobiology for the Radiologist*. Lippicott Williams & Wolters Kluwer business, Philadelphia, Baltimore, New York, London, Sixth Edition 2006
- European Commission: *Radiation Protection 100 "Guidance for protection of unborn children and infants irradiated due to parental medical exposures"*, 1998.
- Fred A. Mettler, Robert D. Moseley, *Medical Effects of Ionizing Radiation*, Grune & Stratton, Inc. Orlando 1985
- ICRP Publication 103: *Recommendations of the ICRP. Annals of the ICRP Volume 37/2-4. By International Commission on Radiological Protection. , Elsevier, 2008*
- ICRP Publication 103: *The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Annals of the ICRP Volume 37 ICRP 2007.*
- ICRP Publication 118: *ICRP Statement on Tissue Reactions / Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs – Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context. Annals of the ICRP Volume 41(1/2) ICRP 2012.*
- ICRP Publication 60: *1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection Volume 60. Annals of the ICRP Volume 21/1-3 . ICRP 1991*
- K. H. Chadwick and H. P. Leenhouts, "Risks from Ionising Radiation," in *Radiation Dose from Adult and Pediatric Multidetector Computed Tomography*, (2007), pp. 11-31.
- NRC. *Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation — BEIR VII*. Washington, DC: The National Academies Press; 2006.
- G. G. Steel, *Basic Clinical Radiobiology*, Edward Arnold Ltd, 2002
- UNSCEAR, 2000. *Sources and Effects of Ionizing Radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation Report to the General Assembly with Scientific Annexes. Vol. II: Effects. United Nations, New York, NY.*
- UNSCEAR, 2001. *Hereditary Effects of Ionizing Radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation Report to the General Assembly with Scientific Annexes, United Nations, New York, NY.*