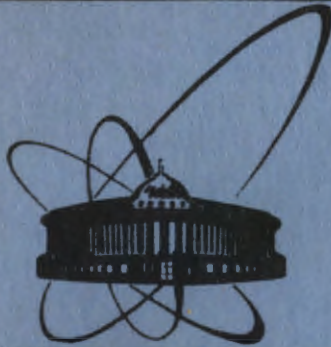


12/III-84



Объединенный
институт
ядерных
исследований
Дубна

1387/84

19-83-845

Ч.Файси

НОМОГРАММЫ
ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ
ВЕРОЯТНОСТНОЙ МОДЕЛИ
РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Направлено в журнал "Радиобиология"

1983

Для описания последствий поражения клеток ионизирующим излучением Капульцевич /1/ предложил вероятностную модель. В наиболее простом варианте этой модели /так называемый независимый вариант/ кривая выживаемости задается функцией

$$s = \sum_{i=1}^k e^{-a} \frac{a^i}{i!} \left\{ 1 - \left[\frac{1 - (1-a)^i}{(1-a)^i} \right]^2 \right\}, \quad /1/$$

где s - выживаемость, a - вероятность "отказа" вследствие одного повреждения, k - такое целое число, что $(1-a)^k \geq 0,5 > (1-a)^{k+1}$ /при $a \geq 0,5$, $k = 0$ /, a - среднее число повреждений при дозе D : $a = bD$, D - доза облучения, b - число повреждений на единицу дозы.

Для оценки параметров a и b использовались нормализация кривой выживания и ее сравнение с эталонными кривыми /1/ или эмпирические приближения /2/. Применимость этих методов ограничена, и их точность представляется низкой. В настоящей работе предлагаются номограммы для оценки параметров a и b .

СТАЛОННЫЕ КРИВЫЕ ВЫЖИВАНИЯ

Из уравнения /1/ видно, что a полностью определяет форму и характер кривой выживания /экспонента при $a \geq 0,5$ и степень отклонения от экспоненты при $a < 0,5$ /. Параметр b задает лишь масштаб оси доз /по сравнению с осью a среднего числа поражений/.

Это становится особенно наглядным, если кривые выживаемости, соответствующие разным значениям a , представить в координатах $\log s - a/a_c$, где a_c - число повреждений, соответствующее заданной степени выживания s .

Так как $a = bD$, то $a/a_c = D/D_c$, то есть отношение числа повреждений равно отношению соответствующих доз. Поэтому Капульцевич /см. /1/, с. 182-183/ предлагал построить экспериментальную кривую выживания в зависимости от значений относительной дозы $D/D_{10\%}$ и, сравнивая эту кривую с семейством расчетных кривых, определить значение a . При известном a , зная $a_{10\%}$ из расчетов, получаем $b = a_{10\%}/D_{10\%}$.

Главным недостатком этого метода является то, что неточность определения $D_{10\%}$ искажает все точки $D/D_{10\%}$ нормализованной кривой. Надежность оценки можно повысить либо путем построения нескольких нормализованных экспериментальных кривых $\log s - D/D_c$ при различных s , либо при помощи следующей модификации метода.

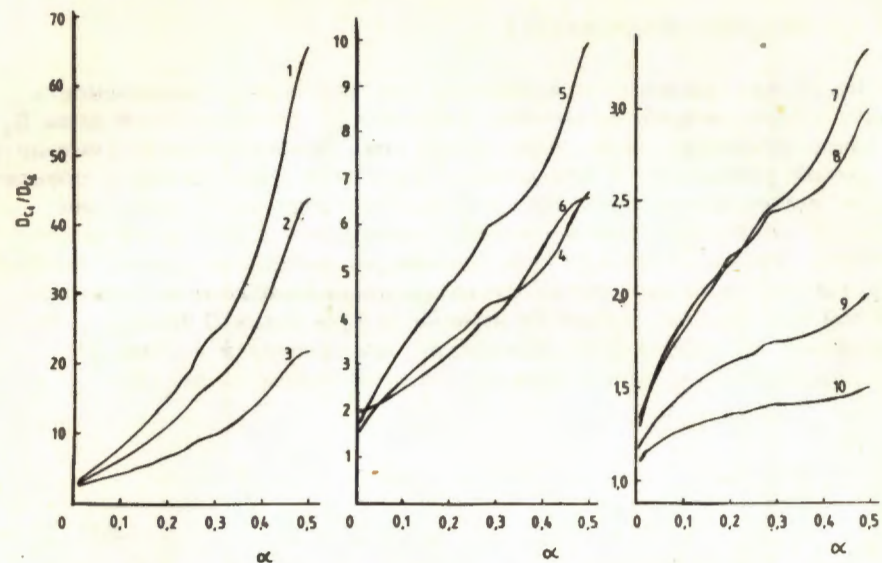


Рис.1. Отношение доз D_{c1} и D_{c2} в зависимости от a при заданных уровнях выживаемости s_1 и s_2 : 1 - 0,1% и 90%, 2 - 1% и 90%, 3 - 10% и 90%, 4 - 50% и 90%, 5 - 0,1% и 50%, 6 - 1% и 50%, 7 - 10% и 50%, 8 - 0,1% и 10%, 9 - 1% и 10%, 10 - 0,1% и 1%.

Форма кривой выживания, а тем самым и параметр a , однозначно определяется отношением $a_{c1}/a_{c2} = D_{c1}/D_{c2}$ при любых заданных s_1 и s_2 . Измеряя /или считывая с экспериментальной кривой выживания/ это отношение доз при разных значениях s_1 и s_2 , из номограммы /рис.1/ определяем a .

Если значение a уже известно, то можно определить среднее число повреждений a , соответствующее при данном a выживаемости s /рис.2/. Затем, как и у Капульцевича, определяется $b = a/D$.

Преимуществом этого метода является то, что ошибки считывания для разных пар s_1, s_2 будут /в принципе/ независимыми, поэтому среднее значение оценок будет более близко к истинному. В то же время разброс оценок для разных пар даст информацию о точности оценки. Более того, этот метод одновременно представляет собой простой способ первичной проверки применимости независимой модели. Если набор оценок a для разных пар s_1 и s_2 или набор значений b при фиксированном a и разных s сильно различаются между собой, то мы вправе сомневаться в правомерности использования независимого варианта вероятностной модели.

ПЛАНИРОВАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТА

Поскольку заранее не известно, при какой дозе выживаемость будет равна наперед заданному значению s , величину этой дозы D_s , а также отношения таких доз, можно лишь приблизительно считать с кривой выживания. А это вносит дополнительную ошибку в определение параметров a и b . Поэтому вместо "обратных" номограмм /рис.1/ желательнее иметь "прямые" номограммы. Для этого эксперименты должны ставиться при планомерно выбранных дозах. Наиболее удобный вариант соответствует наращиванию дозы в геометрической прогрессии, например измерению при дозах $D, 2D, 4D, \dots$. Из выживаемости $s(D)$ и $s(2D)$ однозначно определяется a /рис.3/. a и b определяется, как и раньше, из номограммы на рис.2.

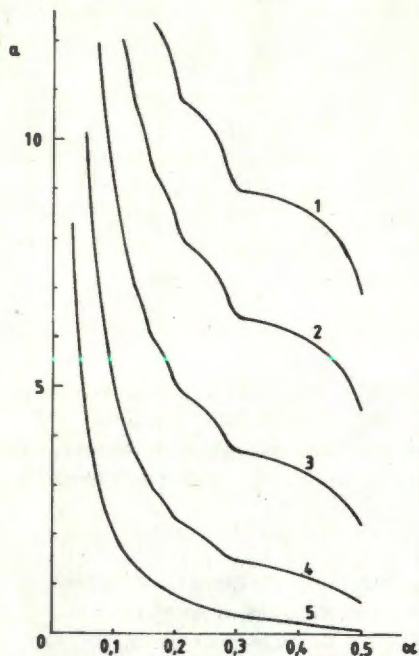


Рис.2. Число поврежденных a в зависимости от s при заданном уровне выживаемости \bar{s} : 1 - 0,1%, 2 - 1%, 3 - 10%, 4 - 50%, 5 - 90%.

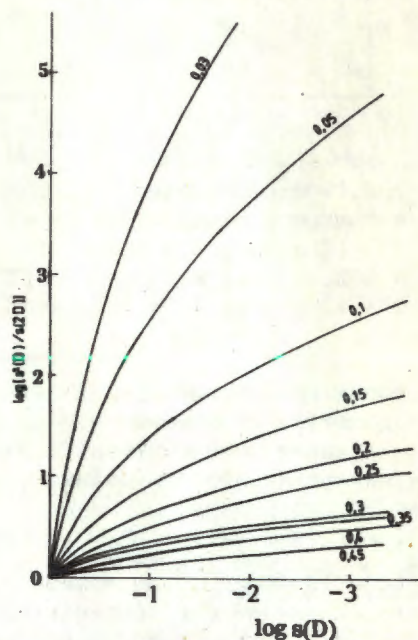


Рис.3. Зависимость между $s(D)$ и $s(2D)$ при разных a . Числа на кривых - значения a .

ПРИМЕРЫ

Для проверки этих методов использовались те же данные, что и в /2/. Результаты даны в таблице. Кроме оценок статьи /2/ приведены оценки, полученные на основании номограмм рис.1 и 3.

Таблица
Оценка параметров a и b различными методами

Объект	Излучение	Оценки a			Оценки b /Гр ⁻¹ /		
		1	2	3	1	2	3
<i>Escherichia coli</i> В [3]	рентгеновское	0,20	0,18±0,02	0,17±0,03	0,068	0,074±0,001	0,077 ±0,003
<i>E. coli</i> Вs-1 [3]	гамма	0,25	0,13±0,02	0,13±0,03	0,038	0,064 ±0,002	0,064 ±0,002
<i>Saccharomyces ellipsoideus</i> , Метр. I39-B [1]	гамма	0,10	0,16±0,07	0,11±0,05	0,0145	0,010 ±0,001	0,015 ±0,003
<i>S. cerevisiae</i> , 28-73-1В [2]	гамма	0,25	0,22±0,06	0,19±0,06	0,00397	0,0046 ±0,0004	0,0053±0,0008
человек, НаЛа [4]	рентгеновское	0,275	0,18±0,05	0,18±0,03	0,833	1,15 ±0,07	1,14 ±0,09
китайский хмель, V79 [5]	рентгеновское	0,10	0,19±0,07	0,15±0,04	0,518	0,25 ±0,03	0,31 ±0,06

Цифры обозначены оценки, полученные: 1 - в /2/; 2 - из номограммы рис.1; 3 - из номограммы рис.3.

/Поскольку в действительности измерения проводились при не совсем регулярных дозах, выживаемости $v(D)$ и $v(2D)$ считывались со сглаженной кривой выживания для шести доз/.

Оба метода дают набор значений для a . Из этого набора вычисляли среднее, а также стандартное отклонение, говорящее о не точности оценок. Из таблицы видно, что оба метода дают согласованные оценки /иногда сильно отличающиеся от оценок $1/2$ /. Стандартное отклонение иногда выше в "планированном" эксперименте, но это объясняется тем, что на самом деле эксперимент не соответствовал схеме расчета и соответствующие значения выживаемости приблизительно считывались с кривой.

Параметр b оценивался с помощью среднего значения a как средняя величина оценок, полученных при разных a . Разброс оценок b при этом значении a оказался очень маленьким. Если принимать во внимание также погрешность a , то величина ошибки b может превосходить значения, указанные в таблице, более чем на порядок.

В заключение можно сказать, что, хотя в принципе предложенные методы имеют ряд преимуществ, на практике при небольшом числе измерений эти оценки тоже имеют очень низкую точность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Капальцевич Ю.Г. Количественные закономерности лучевого поражения клеток. Атомиздат, М., 1978.
2. Амиртаев К.Г., Корогодин В.И., Лобачевский П.Н. ОИЯИ, Р19-82-483, Дубна, 1982.
3. Мясник М.Н. Генетический контроль радиочувствительности бактерий. Атомиздат, М., 1974.
4. Alper T. Cellular radiobiology. Cambridge-London-New York-Melbourne, Cambridge University Press, 1979.
5. Жизнеспособность клеток, облученных в малых дозах: теоретические и клинические аспекты /Труды VI Греевской конференции, Лондон, 1974)/под ред. Т.Альпер/. "Медицина", М., 1980.

Рукопись поступила в издательский отдел
15 декабря 1983 года.

Файси Ч. 19-83-845
Номограммы для определения параметров вероятностной модели радиочувствительности

Предлагаются номограммы для оценки параметров a и b вероятностной модели радиочувствительности клеток /предложенной Капальцевичем в 1978 г./ по экспериментальным кривым выживания. Оценивается также погрешность параметров. Рассмотрены примеры таких оценок для бактерий, дрожжей и клеток млекопитающих.

Работа выполнена в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ.

Препринт Объединенного института ядерных исследований. Дубна 1983

Fajsi Cs. 19-83-845
Nomograms for estimating the parameters of the probabilistic model of radiosensitivity

Nomograms are introduced for the determination, from experimental survival curves, of parameters a and b of the probabilistic model of radiosensitivity of cells (proposed by Kapul'tcevich, 1978). Parameter errors are estimated too. Some examples of the use of these nomograms are shown for bacteria, yeast and mammalian cells.

The investigation has been performed at the Laboratory of Nuclear Problems, JINR.

Preprint of the J

Перевод автора