

Quina dosi de radiació has rebut?

Mètodes matemàtics en bio-dosimetria

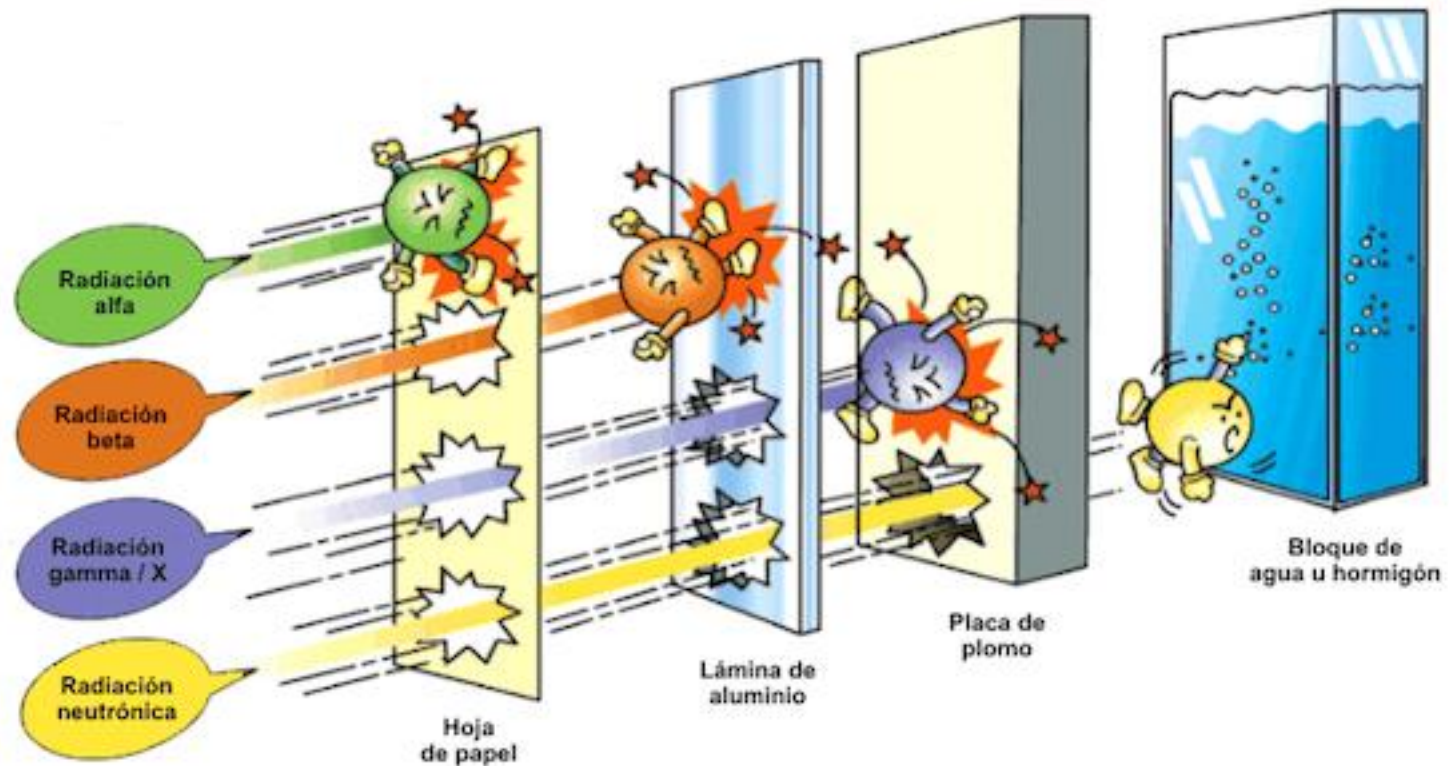
Pere Puig

Department de Matemàtiques

Universitat Autònoma de Barcelona

Advanced Stochastic Modelling Research Group

Tipus de radiacions ionitzants degudes principalment a desintegracions radioactives



Hi ha molts accidents nuclears

- Accidents en radioteràpies
- Manipulació de components radioactius en laboratoris
- Radiografies industrials
- Desastres (Chernobyl (1986), Fukushima (2011))



From: Igor Kostin

Hi ha molts accidents nuclears

Accidente de Acerinox

El **Accidente de Acerinox** fue un incidente de [contaminación radiactiva](#) en la [provincia de Cádiz](#) (España). En [mayo de 1998](#), una fuente de [cesio-137](#) logró pasar a través del equipo de monitoreo de una planta de procesamiento de [chatarra](#) de [Acerinox](#) en la localidad de [Los Barrios](#). Cuando la chatarra fue derretida, el cesio-137 ardió y causó una nube radiactiva. Los detectores en la chimenea de la planta de Acerinox fallaron en detectarla, pero fue detectada en [Francia](#), [Italia](#), [Suiza](#), [Alemania](#) y [Austria](#). Los niveles de radiactividad que se midieron eran 1.000 veces más altos que lo normal.

El accidente contaminó la planta de procesamiento de metal, más dos molinos de acero donde se enviaba basura para descontaminación. De acuerdo con laboratorios independientes,¹ las cenizas producidas por la fábrica de Acerinox tenían entre 640 y 1420 [becquerels](#) por gramo (la norma de [Euratom](#) es 10 Bq/g), suficientemente alto para ser considerado un peligro para el público.

Tras el accidente se hicieron revisiones médicas urgentes a todo el equipo que trabajaba en esa zona para comprobar si esos empleados estaban contaminados por el cesio.

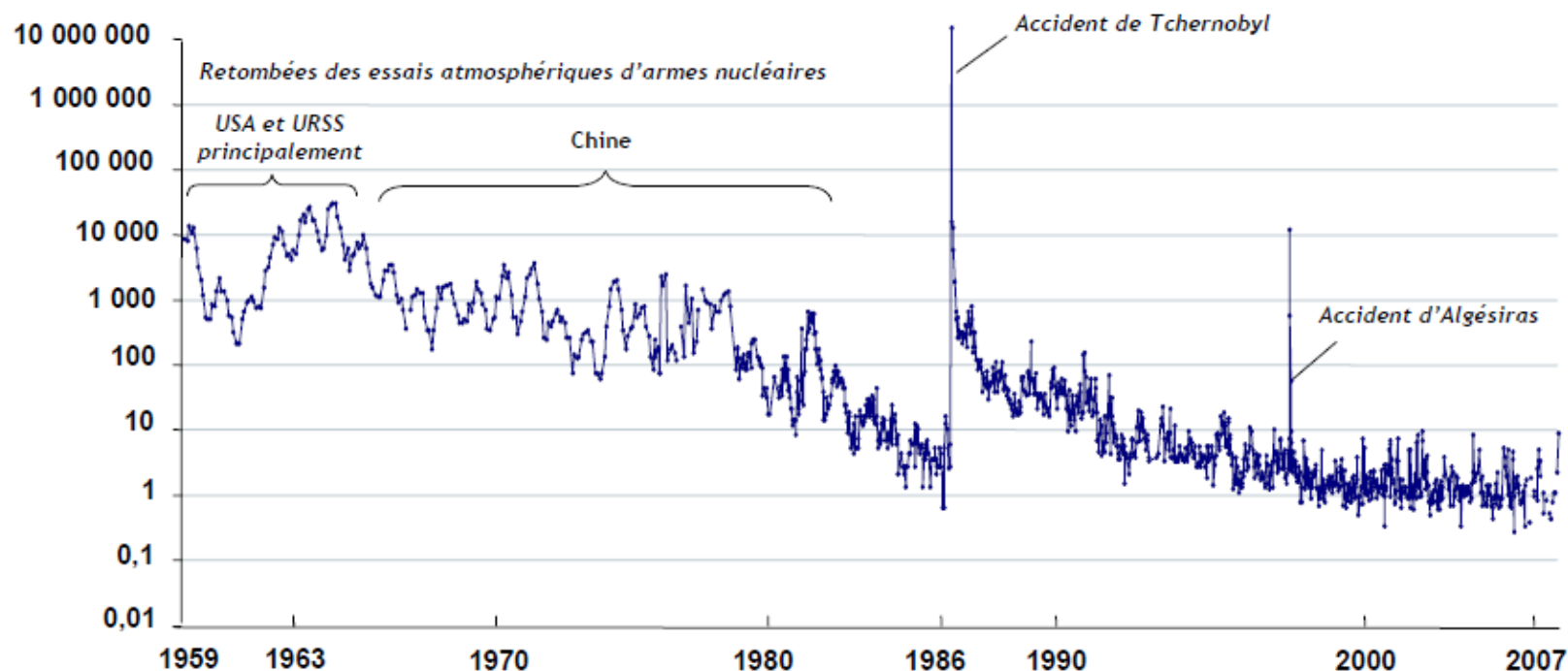
Seis personas fueron expuestas a ligeros niveles de contaminación radioactiva por el cesio-137. Los costos estimados por la limpieza, los depósitos del residuo y la producción perdida se calcularon en 26 millones de dólares (la mayoría por la producción perdida).²

WIKIPEDIA
The Free Encyclopedia



Historique des mesures de césium 137 dans l'air en France depuis le début des années 60

Activité volumique du ^{137}Cs dans les aérosols $\mu\text{Bq}/\text{m}^3$ d'air



Station OPERA de la Seyne-sur-Mer

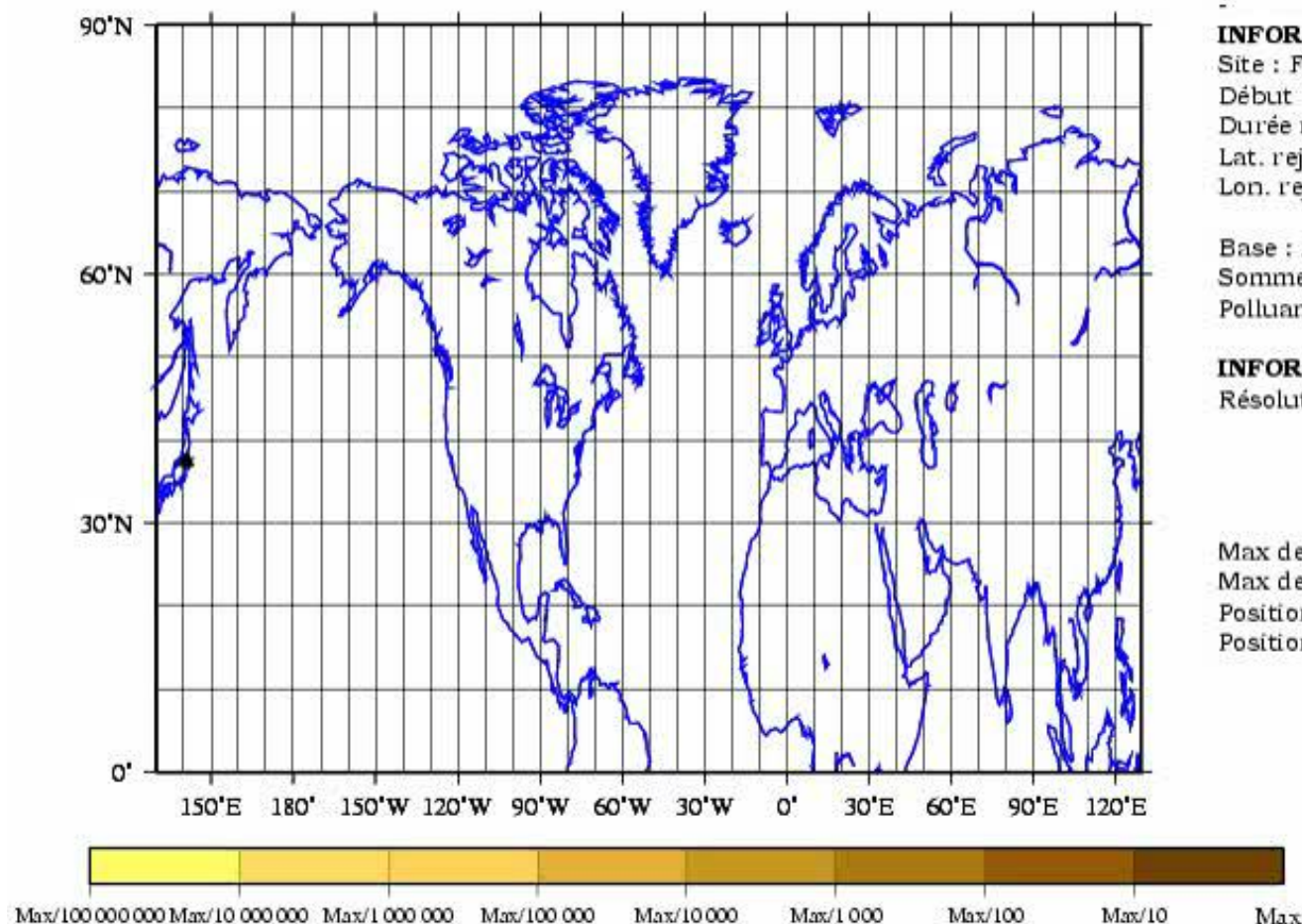
Accident de Fukushima



US Government Report Declassified: The aftermath of the Fukushima Disaster

Accident de Fukushima_IRSN du 11/03/2011

Concentration moyenne sur la couche 0m-500m en bq/m³
11/03/2011 12h00 UTC



Modèle de dispersion :
MOCAGE Accident
Modèle météo : CEP

INFORMATIONS REJET

Site : Fukushima_IRSN
Début émission : 11/03/2011 11h UTC
Durée rejet : scénario spécifié par l'IRSN
Lat. rejet : 37.421 N ; 37°25'15" N
Lon. rejet : 141.033 E ; 141°1'58" E

Base : 20m
Sommet : 500m
Polluant émis : Cs-137

INFORMATIONS MODELE

Résolution de la grille : 0.5°

Max de l'échéance = 1.3e-03

Max de l'échelle = 1.0e+03

Position du maximum ★

Position de la source ▲



CMRS TOULOUSE

Créé le 05/04/2011 16:21:47 UTC

La quantificació de la dosi de radiació rebuda

És essencial per a poder predir les conseqüències mèdiques de la irradiació, tant pels efectes immediats (vòmits, danys a la pell, etc), com per els efectes posteriors tals com el desenvolupament de càncer.

El mètode més fiable és l'anàlisi de les freqüències d'aberracions cromosòmiques observades en els limfòcits de mostres de sang de la persona irradiada.

Quina és la dosi rebuda ?



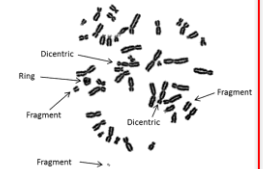
Pacient irradiat



Mostra de sang

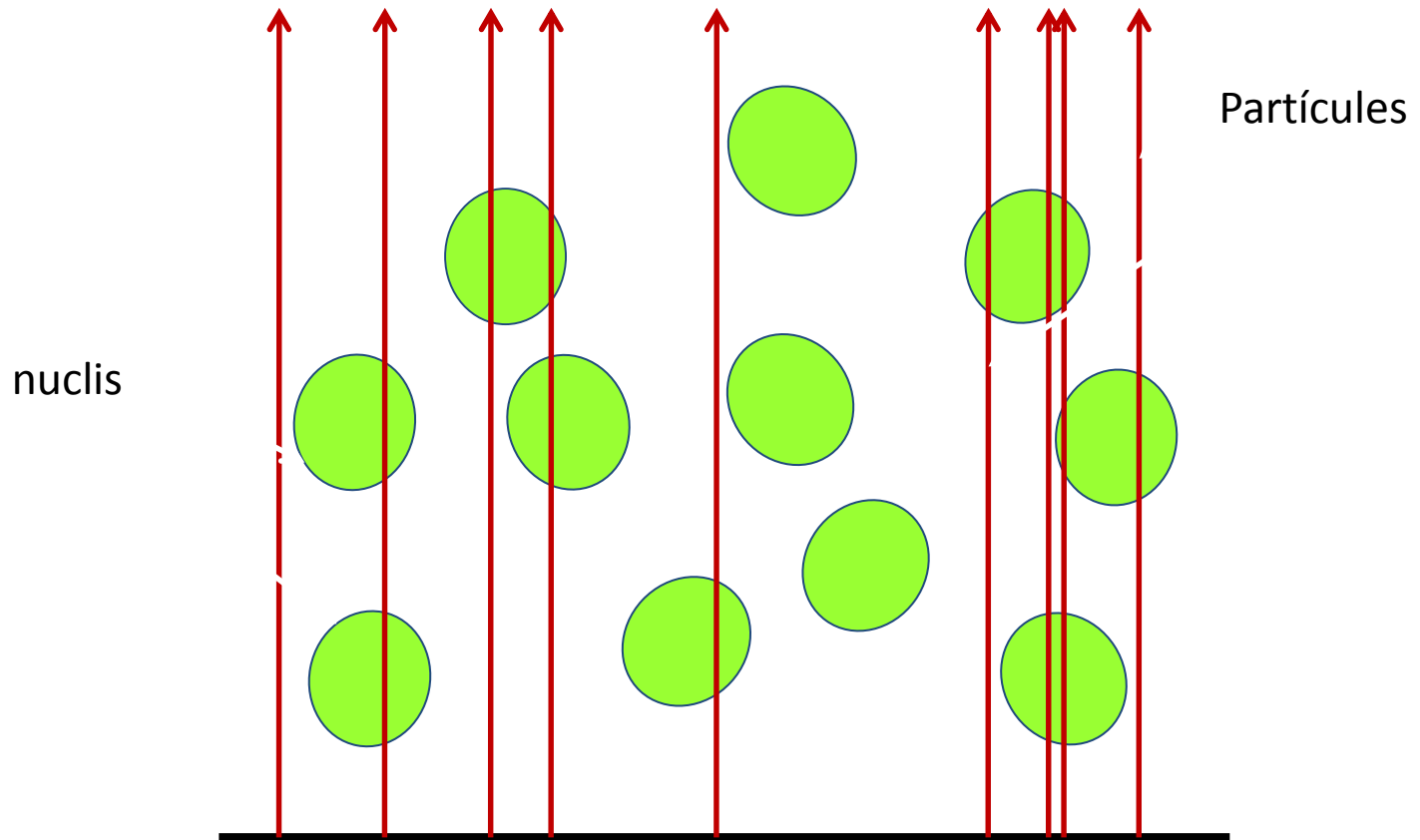


Mètodes biològics

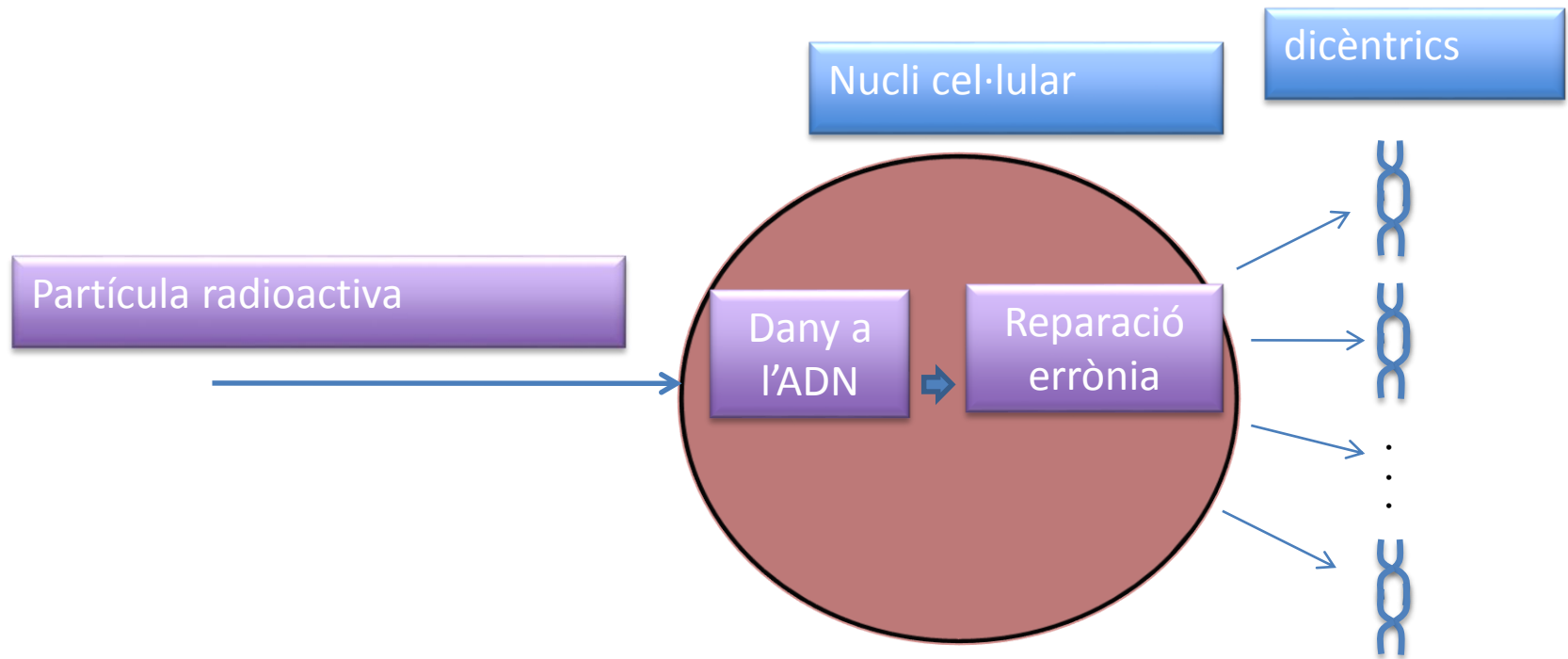


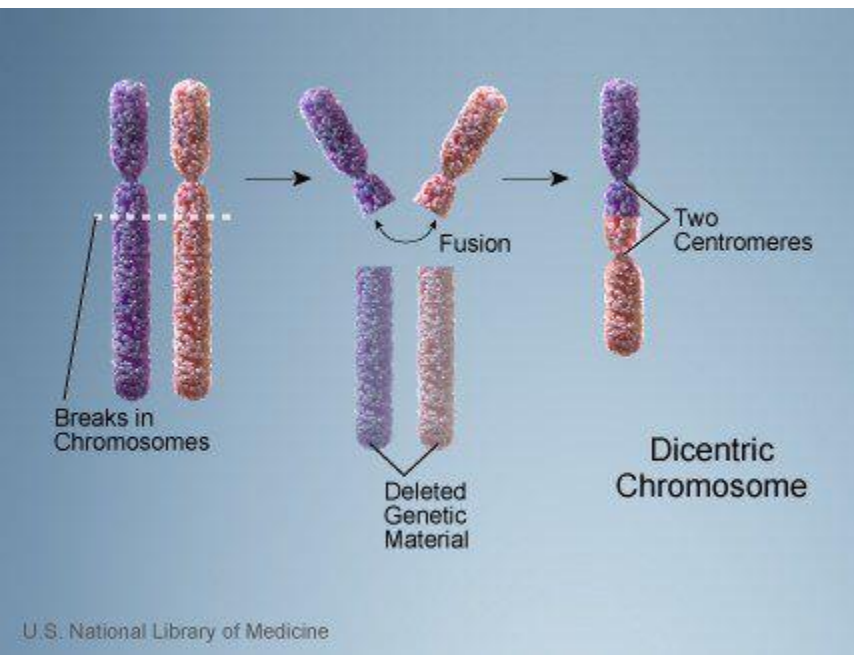
Freqüències d'aberracions cromosòmiques en els limfòcits

OBSERVED	cells with X dicentrics									CELLS DIC	Freq	
	0	1	2	3	4	5	6	7	8			
	224	180	72	19	4	1	0	0	0	500	402	0,80



Partícules radioactives (en vermell) , algunes d'elles intercepten els nuclis cel·lulars (verd)





Generació de cromosomes dicèntrics deguts als trencaments produïts per les partícules radioactives

La radiació natural també existeix

Dosis equivalente a un plátano

La **dosis equivalente a un plátano** o *banana equivalent dose* (BED), es la dosis de **radiación** recibida al ingerir un único plátano. Es un concepto usado ocasionalmente por los defensores de la **energía nuclear**^{1 2} para dar una idea de los riesgos de la **radiación** mediante la comparación de la exposición a la radiación generada por un **plátano** común.

Hay muchos alimentos que son **radiactivos** por naturaleza, y los plátanos en particular, debido a que son ricos en **potasio**. El potasio contiene un 0,0117 por ciento de **potasio-40** (**isótopo K-40**), que es radiactivo. Las **fugas de radiación** de las plantas nucleares suelen medirse en unidades extraordinariamente pequeñas (es típico hacerlo en **becquerels**). Comparando la exposición por estas causas a la dosis equivalente de un plátano se puede obtener una evaluación más realista de los riesgos reales.

En un plátano común de unos 150 g hay unos 600 mg de potasio [396 mg por cada 100 g], que contiene unos 0,070 mg de potasio radiactivo - que equivale a 18,5 **becquerels**. El perfil radiológico medio del plátano común es por tanto de 120,37 becquerels por kilogramo.³ La **dosis equivalente** de 365 plátanos (uno al día durante un año) es de 0,036 mSv en un año. Comparativamente la radiación natural en la Tierra es de 2,4 mSv año,⁴ por lo que simplemente vivir en el planeta Tierra durante un año representa una absorción de radiación 60 veces superior a comerse un plátano al día durante un año.



Quina és la dosi rebuda ?



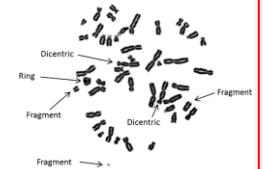
Pacient irradiat



Mostra de sang



Mètodes biològics

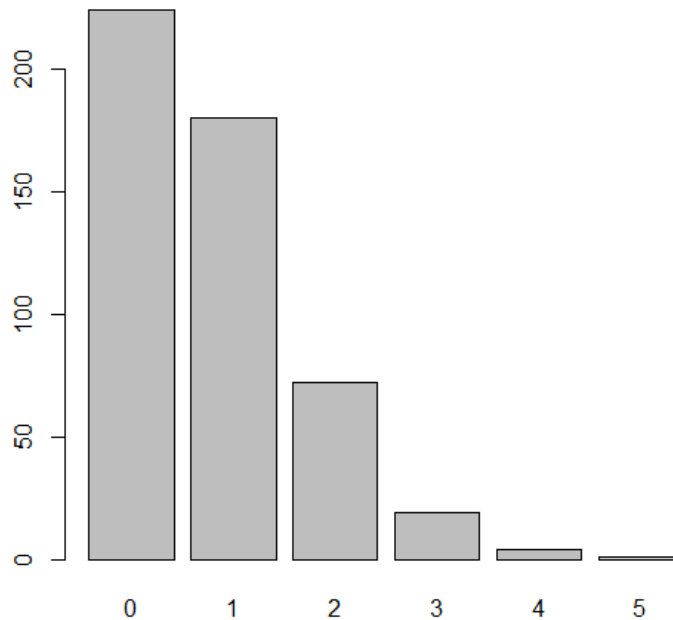


Freqüències d'aberracions cromosòmiques en els limfòcits

OBSERVED	cells with X dicentrics									CELLS DIC	Freq	
	0	1	2	3	4	5	6	7	8			
	224	180	72	19	4	1	0	0	0	500	402	0,80

Frequències d'aberracions cromosòmiques en els limfòcits

OBSERVED	cells with X dicentrics									CELLS	DIC	Freq
	0	1	2	3	4	5	6	7	8			
	224	180	72	19	4	1	0	0	0	500	402	0,80



$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} = 0.804$$

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1} = 0.811$$

Observem que $\bar{x} \sim s^2$

Alguns conceptes bàsics

- El número de dicèntrics X que té un cèl·lula és una *variable aleatòria*
- Les probabilitats d'observar 0, 1, 2,... dicèntrics es poden determinar experimentalment mitjançant les *freqüències relatives*.

Valors (xi)	Freqüències	Freq. Relatives (fi)
0	224	0,448
1	180	0,360
2	72	0,144
3	19	0,038
4	4	0,008
5	1	0,002
Total=	500	1

Així doncs,

$$p_0 = P(X=0) \sim f_0 = 0,448$$

$$p_1 = P(X=1) \sim f_1 = 0,360$$

$$p_2 = P(X=2) \sim f_2 = 0,144$$

....

$$p_n = P(X=n) \sim f_n$$

Alguns conceptes bàsics

- L'esperança o mitjana poblacional d'una variable aleatòria de recompte X es defineix com $E(X) = \sum_{k=0}^{\infty} kp_k$.
Es pot determinar (estimar) experimentalment amb la mitjana mostral: $E(X) = \sum_{k=0}^{\infty} kp_k \sim \sum_{k=0}^{\infty} kf_k = \bar{x}$
- La variància d'una variable aleatòria de recompte X es defineix com $V(X) = \sum_{k=0}^{\infty} (k - E(X))^2 p_k \sim \sum_{k=0}^{\infty} (k - \bar{x})^2 f_k = s^2$

Valors (xi)	Freqüències	Freq. Relatives (fi)
0	224	0,448
1	180	0,360
2	72	0,144
3	19	0,038
4	4	0,008
5	1	0,002
Total=	500	1

Així doncs,

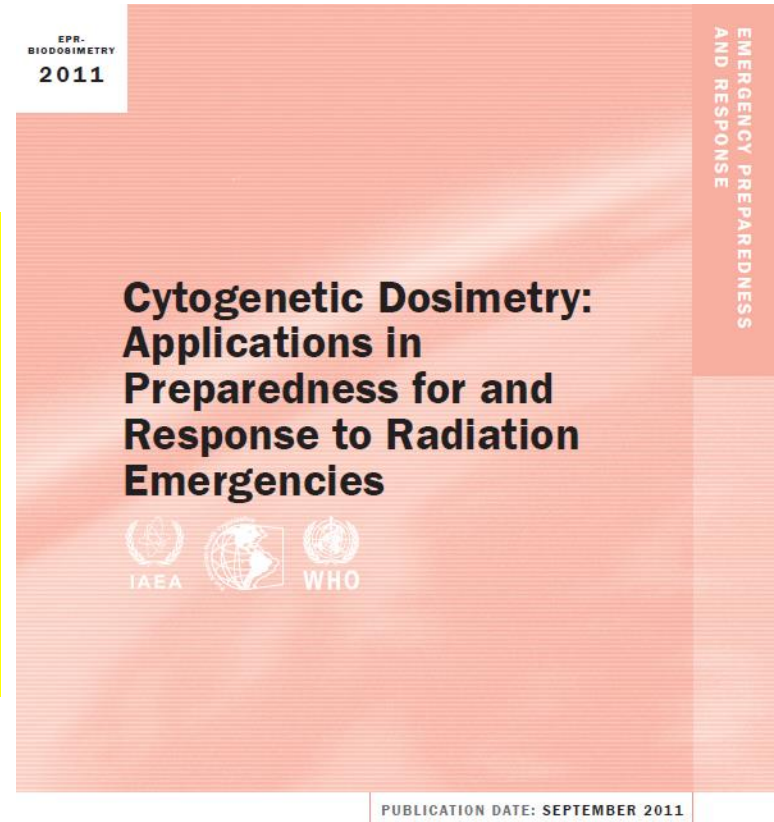
$$E(X) \sim 0,804$$

$$V(X) \sim 0,811$$

Això està molt bé, però com es distribueixen els dicèntrics?

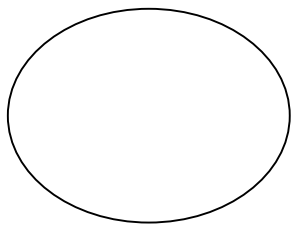
D'acord amb el manual de la IAEA:

The Poisson distribution is by far the most widely recognized and commonly used type of distribution for cytogenetic data analysis. (p. 197)

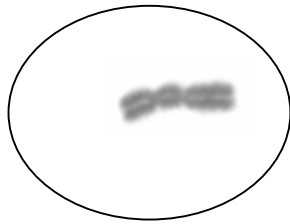


Com es distribueix el nombre de dicèntrics?

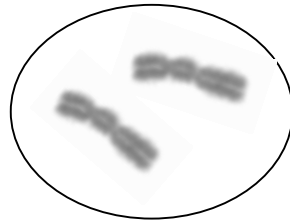
La irradiació amb rajos X o gamma produeix una distribució de Poisson:



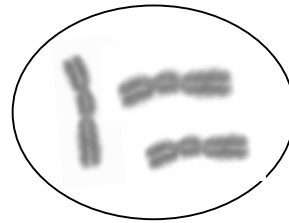
$$\frac{\lambda^0 e^{-\lambda}}{0!}$$



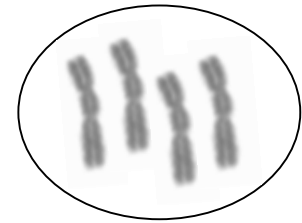
$$\frac{\lambda^1 e^{-\lambda}}{1!}$$



$$\frac{\lambda^2 e^{-\lambda}}{2!}$$



$$\frac{\lambda^3 e^{-\lambda}}{3!}$$



$$\frac{\lambda^4 e^{-\lambda}}{4!}$$

λ està relacionat amb la dosi rebuda: el seu valor augmenta quan la dosi augmenta

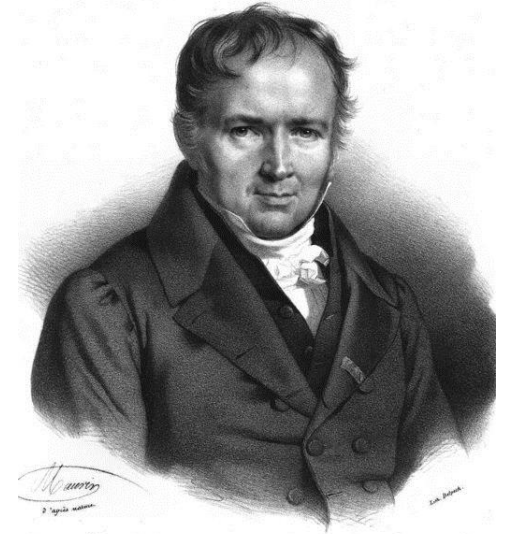
Distribució de Poisson

El número de dicèntrics segueix una distribució de probabilitats anomenada distribució de Poisson.

$$P(X = n) = p_n = \frac{\lambda^n e^{-\lambda}}{n!}, \quad n=0,1,2,\dots$$

- λ és un paràmetre que depèn de la dosi de radiació rebuda.
- Propietat: $E(X) = V(X) = \lambda$

Per tant podem estimar el paràmetre amb la mitjana mostral: $\lambda \sim \bar{x}$



Siméon-Denis Poisson

Funciona?

Valors (xi)	Freqüències	Freq. Relatives	Freq. Poisson
0	224	0,448	0,4475
1	180	0,360	0,3598
2	72	0,144	0,1446
3	19	0,038	0,0388
4	4	0,008	0,0078
5	1	0,002	0,0013
Total=	500	1	0,9998
mitjana=	0,804		


$$\frac{e^{-0.804} 0.804^3}{6} = 0.0388$$

Observem que la concordança és molt gran !

Per què la distribució de Poisson?

Fa 109 anys que A. K. Erlang va publicar el seu famós article "The Theory of Probabilities and Telephone Conversations"

1. THE THEORY OF PROBABILITIES AND TELEPHONE CONVERSATIONS

First published in "Nyt Tidsskrift for Matematik" B, Vol. 20 (1909), p. 33.



En aquest transcendental article Erlang va demostrar que el nombre de trucades que rep una centraleta durant un interval de temps segueix una distribució de Poisson.

$$S_x = \frac{(na)^x}{x!} e^{-na}. \quad (\text{II})$$

La demostració d'Erlang no mostra amb claredat els principis científics que hi ha darrera. Aquests van ser explicitats més endavant per Greenwood i Yule (1920) i Newbold (1926).

Els principis científics que ens porten a la distribució de Poisson

- 1- Independència en el temps: El nombre de partícules radioactives que arriben en intervals de temps separats són independents.
- 2- Posició del temps no rellevant: La distribució del nombre de partícules en un interval de temps només depèn de la longitud de l'interval.
- 3- No simultaneïtat dels esdeveniments: La probabilitat De que arribi més d'una partícula en un interval de temps molt petit és negligible.

Fent servir matemàtiques es dedueix que aquests tres principis condueixen unívocament a la distribució de Poisson.

La distribució de Poisson explica molts fenòmens:

- El número de partícules radioactives que arriben a la cèl·lula.
- El número de visites d'una pàgina web en un interval de temps.
- Número d'accidents en un cert període de temps.
- El número de dicèntrics.

....

No tot és tan fàcil: el cas Litvinenko

EX ESPÍA RUSO ENVENENADO

Litvinenko, el más molesto para Putin

Actualizado lunes 16/07/2007 18:17 (CET)



EFE

MOSCÚ.- Alexander Litvinenko, antiguo agente de los servicios secretos rusos, falleció el 23 de noviembre de 2006 en el hospital University College de Londres envenenado por polonio 210. Conocido por sus feroces críticas hacia el primer ministro ruso, Vladimir Putin, vivía refugiado en la capital británica.

El ex agente secreto cayó enfermo de forma repentina unas semanas antes, el 1 de noviembre, día que se reunió con dos ciudadanos rusos, Andrei Lugovói y Dimitri Kovtun, en el hotel Millennium de la capital británica, donde tomó té.



▲ Alexander Litvinenko antes y después de ser envenenado. (Fotos: AP y EFE)

<https://www.youtube.com/watch?v=KpReRcw3mf0>

Més de 150 persones van ser examinades per veure si havien estat irradiades degut a la seva proximitat a Litvinenko: cambrers, personal de neteja de l'hotel Millenium, etc.



CASO DEL EX ESPÍA ALEXANDER LITVINENKO



Agentes británicos encuentran en el estadio del Arsenal rastros de polonio 210

Personal especializado de la Policía del Reino Unido ha informado que en el estadio del equipo de fútbol Arsenal se detectaron rastros de polonio 210, la sustancia altamente radiactiva que provocó la muerte del ex espía ruso Litvinenko. Katherine Lewis, portavoz de los servicios sanitarios gubernamentales, informó que "pequeñas cantidades (de polonio) han sido halladas en mínimos niveles en áreas localizadas" del inmueble localizado en Londres. Hasta el momento se han encontrado rastros del isótopo en al menos doce lugares y en dos aviones de la compañía British Airways. Además, cerca de veinte personas han sido sometidas a pruebas para detectar si fueron expuestas a la radiación.



Irradiació parcial

Quan només una part del cos ha estat irradiada les distribucions dels dicèntrics estan zero-inflades:

$$\underbrace{p \cdot 0}_{\text{cèl·lules no irradiades}} + \underbrace{(1-p) \cdot X}_{\text{cèl·lules irradiades}}$$

Això dona lloc a l'anomenada distribució de *Poisson zero-inflada*, que té un paràmetre més.

La distribució de Poisson zero-inflada

La probabilitat d'observar n dicèntrics ($n = 0, 1, 2, \dots$) és,

$$P(X = 0) = p + (1 - p)e^{-\lambda}$$
$$P(X = n) = (1 - p)\frac{\lambda^n e^{-\lambda}}{n!}, \text{ per } n > 0$$

Ara λ no és la mitjana poblacional, ara és $E(X) = (1-p)\lambda$.

Els millors estimadors dels paràmetres s'obtenen resolent el sistema d'equacions,

$$p + (1 - p)e^{-\lambda} = f_0$$
$$(1 - p)\lambda = \bar{x}$$

Hem analitzat les freqüències dels dicèntrics en una mostra de sang del pacient:

-Hem estudiat la seva distribució: Poisson o Poisson zero-inflada.



La corba dosi-resposta

Prèviament el laboratori ha de construir la corba dosi-resposta.

El mètode habitual consisteix en irradiar mostres de sang d'un donant sa amb diverses dosis de radiació.

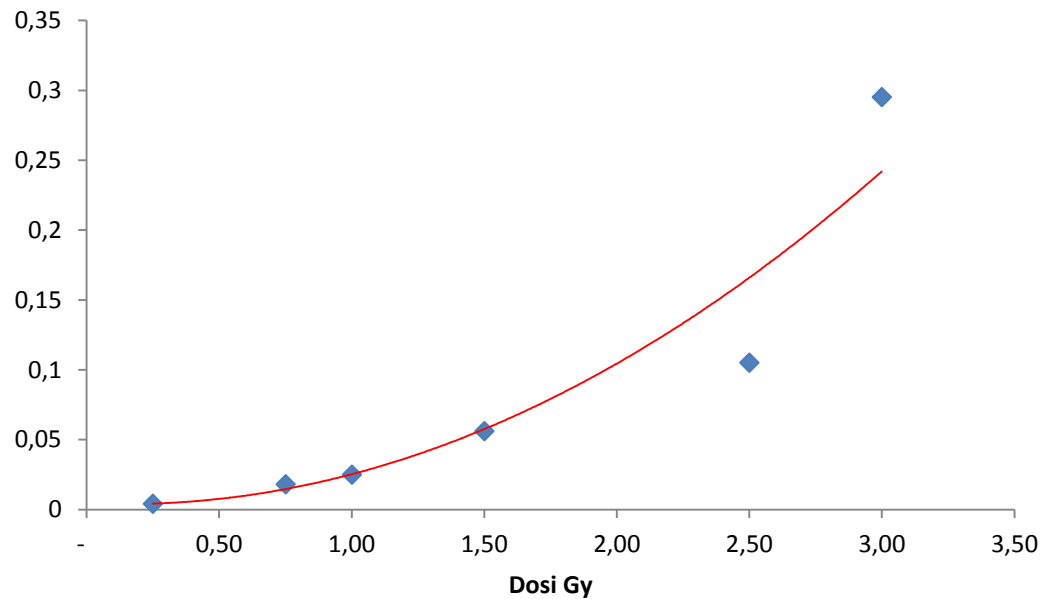
Depenent del tipus de radiació la construcció de la corba dosi-resposta pot ser experimentalment difícil, requerint en alguns casos d'un accelerador de partícules.

Exemple

Table 1. Frequency distributions of the number of dicentrics after exposure to 6 doses of gamma-rays, and the sample means, dispersion coefficients

Dose (Gy)	Number of dicentrics					$\bar{y}$	d
	0	1	2	3	4		
0.25	2185	8				0.004	0.997
0.75	2550	44	1			0.018	1.026
1.00	2231	54	2			0.025	1.044
1.50	1712	96	3			0.056	1.003
2.50	1196	123	7	1		0.105	1.038
3.00	1070	320	41	6	1	0.295	1.012

Higuera et al. (2014)



Necessitem ajustar aquest “núvol de punts” mitjançant una corba continua.

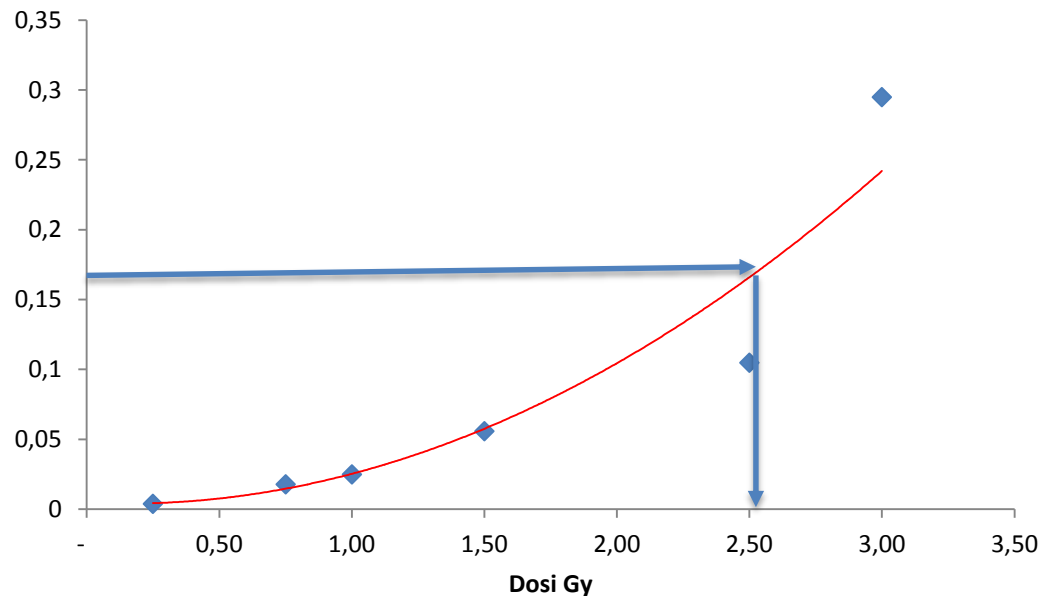
Això es fa amb una tècnica que s’anomena *regressió de Poisson* obtenint: $Y = 0.004622 - 0.008544D + 0.029232D^2$

Suposem ara que en el pacient observem un total de 84 dicèntrics en un total de 500 cèl.lules. Quina és la dosi que ha rebut?

Tenim que resoldre una equació de segon grau:

$$84/500 = 0.168 = 0.004622 - 0.008544D + 0.029232D^2$$

$$D = 2.51 \text{ Gy}$$



EFECTOS DETERMINISTAS: NIVEL TISULAR

Tejido	Efecto	Periodo de latencia aproximado	Umbral aproximado (Gy)	Dosis efectos severos	Causa
Sistema hematopoyético	Infecciones Hemorragias	2 semanas	0,5	2,0	Leucopenia Plaquetopenia
Sistema Inmune	Inmunosupresión Infección sistémica	Algunas horas	0,1	1,0	Linfopenia
Sistema gastrointestinal	Deshidratación Desnutrición	1 semana	2,0	5,0	Lesión del epitelio intestinal
Piel	Escamación	3 semanas	3,0	10,0	Daño en la capa basal
Testículo	Esterilidad	2 meses	0,2	3,0	Aspermia celular
Ovario	Esterilidad	< 1 mes	0,5	3,0	Muerte interfásica del oocito
Pulmón	Neumonía	3 meses	8,0	10,0	Fallos en la barrera alveolar
Cristalino	Cataratas	> 1 año	0,2	5,0	Fallos en la maduración
Tiroides	Deficiencias metabólicas	< 1 año	5,0	10,0	Hipotiroidismo
Sistema nervioso central	Encefalopatías y mielopatías	Muy variable según dosis	15,0	30,0	Demielinización y daño vascular

Recerca actual

Recordem els principis científics

- 1- Independència en el temps: El nombre de partícules radioactives que arriben en intervals de temps separats són independents.
- 2- Posició del temps no rellevant: La distribució del nombre de partícules en un interval de temps només depèn de la longitud de l'interval.
- 3- No simultaneïtat dels esdeveniments: La probabilitat De que arribi més d'una partícula en un interval de temps molt petit és negligible.

Violant el principi de no simultaneïtat

El tercer principi és raonable per a modelar el nombre de partícules radioactives que arriben a un detector, però no és raonable per altres tipus d'esdeveniments.



Què passa si el principi de no simultaneïtat es trenca?

Distribucions Compound Poisson

1- El número de partícules radioactives que arriben a les cèl·lules segueix una distribució de Poisson.

2- El número de dicèntrics que produeix cada partícula radioactiva segueix un altre distribució de probabilitats independent de la de les partícules.



El número de dicèntrics segueix una distribució
Compound-Poisson

An application of compound Poisson modelling to biological dosimetry



Pedro Puig^{1,*} and Joan Francesc Barquinero²

+ Author Affiliations

*Author for correspondence (ppuig@mat.uab.cat).

Abstract

In this paper, the r th-order univariate Hermite distributions are proposed to model the number of dicentric chromosomes in biological dosimetry. These families of distributions are introduced from compound Poisson process modelling. Regression models appropriate for analysing the number of dicentric chromosomes as a function of doses of radiation are presented, and an example of application is also given.

This Article

Published online before
print September 29,
2010, doi:
[10.1098/rspa.2010.0384](https://doi.org/10.1098/rspa.2010.0384)

- » **Abstract Free**
- » Full Text
- » Full Text (PDF)

- Classifications

- » Research articles

- Services

- » Email this article to a friend
- » Alert me when this article is cited
- » Alert me if a correction is posted
- » Similar articles in this

An application of compound Poisson modelling to biological dosimetry

Pedro Puig and Joan Francesc Barquinero

Proc. R. Soc. A published online 29 September 2010
doi: 10.1098/rspa.2010.0384



F. Barquinero (UAB and IRSN)

Kemp, C. D. and Kemp, Adrienne W. Some properties of the 'Hermite' distribution. *Biometrika*, 52, 381-394.



The P.G.F. becomes

$$\begin{aligned} P(s) &= \exp \{ -(\alpha\beta + \alpha^2/2) \} \exp \{ \alpha\beta s + \alpha^2 s^2/2 \} \\ &= \exp \{ -(\alpha\beta + \alpha^2/2) \} \sum_{n=0}^{\infty} H_n^*(\beta) \alpha^n s^n / n!, \end{aligned}$$

hence

$$\left. \begin{aligned} p_0 &= \exp \{ -(\alpha\beta + \alpha^2/2) \}, \\ p_n &= p_0 \alpha^n H_n^*(\beta) / n!. \end{aligned} \right\}$$

Thus the use of modified Hermite polynomials has given relatively

Mètodes Bayesians

Mutation Research 756 (2013) 184–191



Contents lists available at ScienceDirect
Mutation Research/Genetic Toxicology and
Environmental Mutagenesis

journal homepage: www.elsevier.com/locate/gentox
Community address: www.elsevier.com/locate/mutres



CytoBayesJ: Software tools for Bayesian analysis of cytogenetic radiation dosimetry data



Elizabeth A. Ainsbury^{a,*}, Volodymyr Vinnikov^{b,1}, Pedro Puig^{c,2}, Nataliya Maznyk^{b,1},
Kai Rothkamm^a, David C. Lloyd^a

^a Public Health England Centre for Radiation, Chemical and Environmental Hazards, Chilton, Didcot, Oxon OX11 0RQ, UK

^b Grigoriev Institute for Medical Radiology of the National Academy of Medical Science of Ukraine, Pushkinskaya St. 82, Kharkiv 61024, Ukraine

^c Departament de Matemàtiques, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Cerdanyola del Vallès, Spain

Els mètodes bayesians permeten tenir en compte la informació a priori que tenim de l'accident. Per exemple, la condició de salut del pacient.



A new Inverse Regression Model Applied to Radiation Biodosimetry

Manuel Higuera^{1,2}, Pedro Puig²,

Elizabeth A. Ainsbury¹ and Kai Rothkamm¹

¹Centre for Radiation, Chemical and Environmental Hazards, Public Health England, Chilton, Oxfordshire OX11 0RQ, UK

²Departament de Matemàtiques, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona 08193, Spain



Higuera, Ainsbury and Rothkamm

A NEW BAYESIAN MODEL APPLIED TO CYTOGENETIC PARTIAL BODY IRRADIATION ESTIMATION

Manuel Higuera^{1,2,*}, Pedro Puig², Elizabeth A. Ainsbury¹, Volodymyr A. Vinnikov³ and Kai Rothkamm^{1,4}

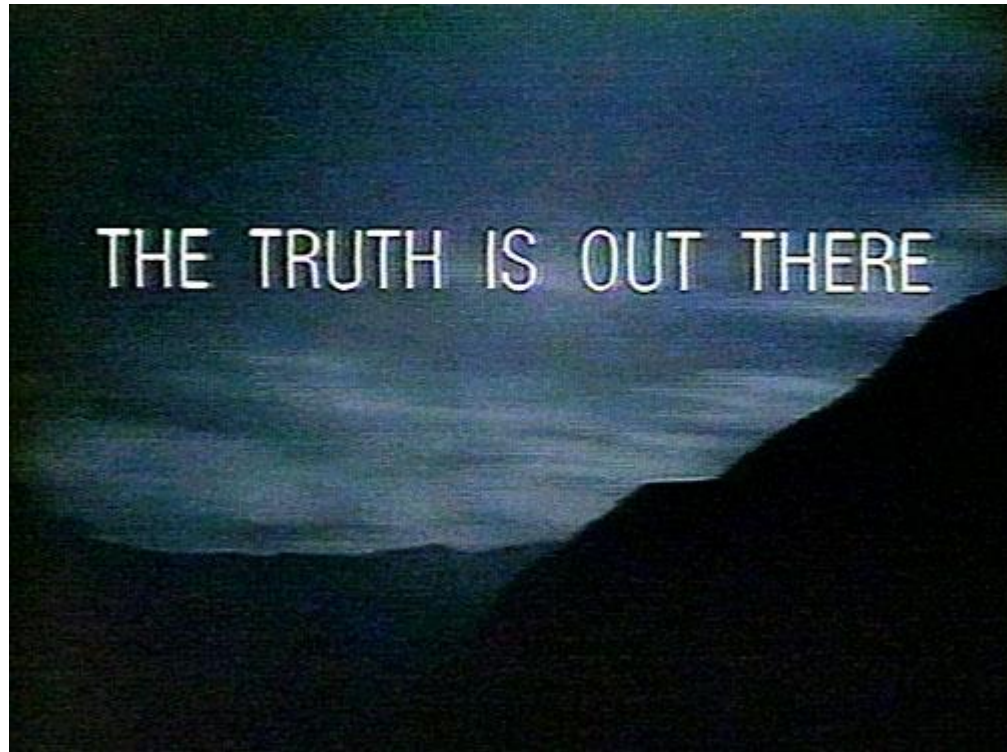
¹Public Health England Centre for Radiation, Chemical and Environmental Hazards, Chilton, Didcot, Oxon OX11 0RQ, UK

²Departament de Matemàtiques, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

³Grigoriev Institute for Medical Radiology of the National Academy of Medical Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

⁴University Medical Center Hamburg–Eppendorf, Hamburg 20246, Germany

*Corresponding author: manuel.higuera-hernandez@phe.gov.uk



Moltes gràcies per la vostra atenció...