

Az ionizáló sugárzás biológiai hatásai

Ionizáló sugárzás biológiai hatásai

- Többet tudunk a sugárzás biológiai hatásáról, mint más potenciálisan toxikus kémiai anyag biológiai hatásáról
- Először 1897 –ben ismerték fel- két évvel később, mint a röntgen sugárzást!

Miért van szükség korszerű sugárbiológiai ismeretekre?

- az ionizáló sugárforrások alkalmazása egyre bővül,
- a nukleáris környezetszennyezések elvi lehetősége bármennyire kicsiny is, de nem nulla (Nevada, Marshall-szigetek, Csernoby),
- a megnövekedett élettartam megnövekedett expozíciós időt is jelent.

- ▶ Az **általános sugárbiológia** az a tudományág, amely az élő rendszerek sugárhatásra adott válaszainak általános jelenségeivel foglalkozik. A morfológiai, funkcionális, szomatikus, genetikus, biokémiai hatás általános törvényszerűségeit vizsgálja.
- ▶ Módszerei: általános orvosi és speciális sugárbiológiai módszerek: orvostudományok, matematika, fizika, kémia, kvantumkémia, bioinformatika, számítástechnika, stb

az orvosi sugárbiológia főbb fejlődési irányzatai a következők

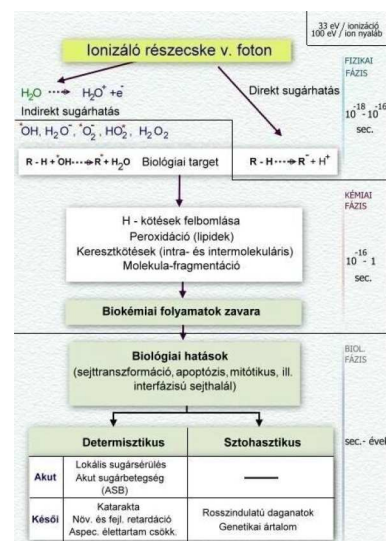
- kísérletes és klinikai sugárbiológia
- sugárterápia
- nuklid-sugárbiológia,
- környezet radiohygiene /radioökologia/,
- kozmikus sugárbiológia,
- sugárvédelem,
- nem ionizáló sugárzások biológiá

Amit tudunk:

- A sugárzás „gyenge” carcinogén
- A daganatok kialakulásának valószínűsége a dózissal növekszik.
- Nincs bizonyíték a 0,1Sv alatti sugárhatás carcinogén hatásáról.

Az információink forrásai:

- Molekulák és sejtek vizsgálata
- Állatok
- Emberek (Epidemiológiai vizsgálatok)
 - Orvosi
 - Foglalkozási
 - Hiroshima és Nagasaki



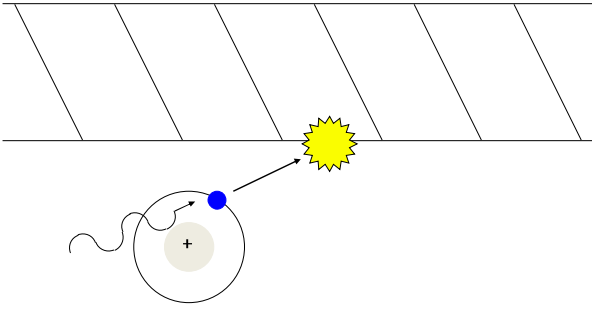
századmásodpercek

másodpercek

Másodperctől-évekig

Direkt hatás

- ▶ A sugárzás közvetlenül a célmolekulát érinti ionizálva, aktivált állapotba hozza.
- ▶ A molekula disszociál.
- ▶ A hatás attól függ milyen molekula érintett.



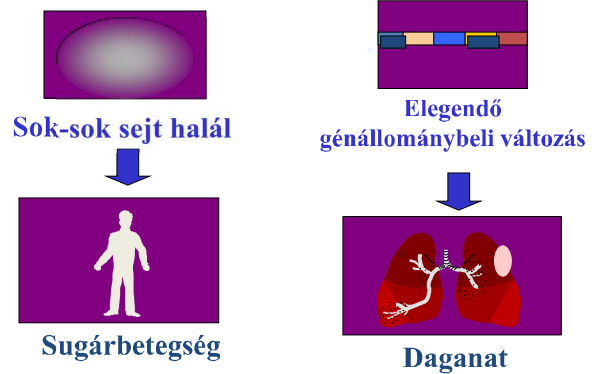
Indirekt hatás

- A sugárzás a szervezet vízmolekulájával lép kapcsolatba.
- Eredmény: Hidrolízis : aktív gyökök

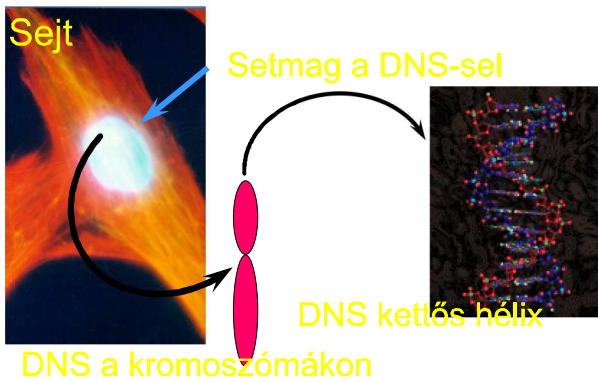
Mi történik sejtszinten:

- Károsodás kijavítódik
- Sejthalál
- Gátolja a sejtoszlást
- Inaktiválja az enzimeket
- Megváltozik a membrán permeabilitás
- Kromoszóma eltérések

Hogyan károsítja az ionizáló sugárzás a szervezetünket?



Kritikus target a DNS



DNS a legfontosabb molekula amelyet a sugárzás megváltoztathat.

Hatások

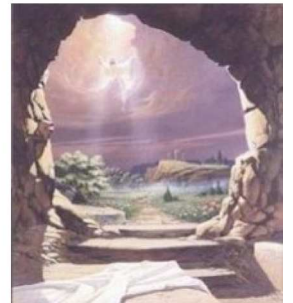
- Nagy dózisosok
 - Korai hatásokhoz (halál) vezethet.
- Kis dózisosok
 - Daganat és leukémia
 - Öröklődő hatások
 - Embrio és Fetus



SUGÁRHATÁS

DETERMINISZTIKUS

STOCHASZTIKUS



DNS károsodás hatásai

Gén Expression
Fehérje termelő szignál megváltozhat: lehet védő, vagy károsító

Gén Mutáció
Néha a specifikus gén megváltozik és keptelen a megfelelő fehérje termelésre.

Kromoszóma Aberrációk
Néha a károsító hatás az egész kromoszómát érinti annak törését, megváltozását idézve elő.

Gén Instabilitás
Néha a DNS károsodás eredménye később jelentkezik, amely daganat kialakulásához vezethet.

Sejtelpusztulás
A károsított DNS apoptózis indukálhatja. Ha csak kevés sejt érintett ez megelőzi a károsított DNS reprodukcióját, és megvédi a szövetet.

Tanulmányok azt mutatják, hogy a legtöbb sugárzás indukált DNS károsodás kijavítódik a szervezetben.

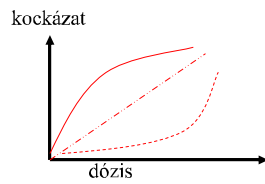
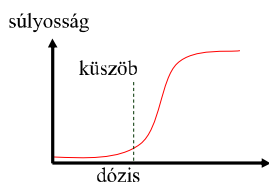
Biológiai hatások

• Determinisztikus

- Az akut károsodás olyan kiterjedt, hogy nincs helyreállítás.
- A hatás bizonyos dózis felett alakul ki (küszöb). A súlyosság nő a dózissal
- Pl. erythema (bőrpégés), katarakta stb.

• Stochasztikus

- DNS károsodás eredménye, nem sikerült a helyreállítás de még mindig képesek a sejtek működésre és osztódásra
- Nincs küszöbdózis, a "KOCKÁZAT" növekszik a dózissal.
- Pl. daganatok, fejl. rendellenességek



A sztochasztikus hatás súlyosságának függése a dózistól



Sztochasztikus hatások

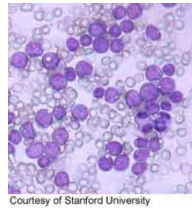
- Daganat
 - Leukemia
 - Csont daganat
 - Tüdő daganat
- Mentális retardáció
- Genetikai hatások

Daganat

- A rák kialakulás 1Gy (100rad) feletti dózisoknál már jól dokumentált
- Tumor kialakulás 5-20 év
- A sugárzás indukált daganatok gyakoribbak a hematopoietikus rendszerben, pajzsmirigyben, csontban, bőrben.

Leukemia

- Sugárzás okozta legvalószínűbb daganat egy egészséges testet ért besugárzás esetén
- Atombomba túlélők adatai 0.4Gy felett megnövekedett mortalitást mutattak.
- Kisebb dózisoknál ellentmondásos adatok



Courtesy of Stanford University

Csont daganat

- Elsősorban a belső expozíció során lerakódott radionuklidok okozzák
- Radium, Plutonium, Americium, és más csont affin izotópok.
- Az összes csontaffin izotóp daganatot okoz laboratóriumi körülmények között, ha állatoknak elegendő mennyiséget injektálnak.

Tüdőrák

- A sugárzás okozta tüdőrákot elsősorban olyan bányászoknál észlelték, akik magas Radon koncentrációjú sugárzásnak voltak kitéve.
- Tüdőrák rizikója alacsonyabb dózisoknál bizonytalan.
- A sugárzás okozta tüdőrákot atombomba túlélőknel és néhány sugárterápián átesett betegnél is észlelték

Mentális Retardáció

- Olyan gyermekeknél észlelték, akik intrauterin szenvedték el a sugárzást. (atombomba túlélők-Japán)
- A legveszélyeztetettebb a 8-17. terhességi hét.
- Az agysejtek ekkor osztódnak, differenciálódnak a leginkább

Genetikai hatás

- A sugárzás okozta direkt genetikai hatást nem igazoltak emberben
- Akkor jelenhet meg, ha a DNS károsodik.

Nem sztochasztikus hatások

- Katarakta
- *Bőr pirosodás.*
- Acut Hatások
 - Hematopoietikus Syndrome
 - Gastrointestinal (GI) Syndrome
 - Central Nervous System Syndrome

Nagy dózísú sugárzás determinisztikus hatásai

Biológiai következmények

Ekkora dózissal az ember néhány órán belül meghal, ha nem kap orvosi kezelést. De a kezelés is csak késlelteti a halált.

Ha ekkora dózist éri az egész testet, esetek 50%-ában halál következik be orvosi kezelés nélkül.

Ekkora sugárzásnál átmeneti sugárbetegség lép fel, pl. fejfájás és hányinger.

Ennél a dózissal lépnek fel az első észrevehető sugárhatások a testen, főként a vesejtekben.

Természetes forrásokból származó átlagos évi sugárdózis.

2.4 250 1000 4000 7000 mSv

A sugárzás biológiai hatásai szöveti szinten

Hematopoetikus rendszer

- ▶ Nagyon érzékeny sejtek, a sugárzás elpusztítja e sejteket
- ▶ A legérzékenyebbek a csontvelő őssejtjei

Hematopoetikus rendszer

- ▶ Circuláló lymphociták különösen érzékenyek s sugárzásra
- ▶ Már 10 cGy mérhetően kimutatható a lymphocyta populáció csökkenése.
- ▶ A vvt-k és a vérlemezkék rezisztensebbek a sugárzásra

Hematopoetikus rendszer

Tünetek:

- pan-cytopenia
- Vérzékenység
- fertőzés
- anémia

Reproduktív rendszer

- ▶ A csirasejtek nagyon érzékenyek a sugárzásra.
- ▶ A férfi csirasejtek érzékenyebbek, mint a női ivarsejtek
- ▶ Viszonylag rezisztens a here intersiciális sejtje.
- ▶ Sterilizálás dózisa: 6 Gy,
- ▶ De a potencia, másodlagos szexuális jelek (hang, szörzet szociális viselkedés) nem érintett.
- ▶ Kisebb dózissal átmeneti sterilítást okoznak.

Reproduktív rendszer - Nők

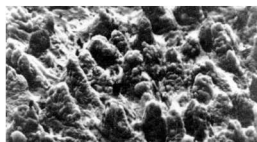
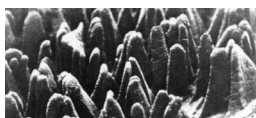
- A sugárzás károsítja az petesejtet és az érő folliculus. Ez csökkenti a hormon termelést.
- Ezért a sugár indukált sterilitás nőknél mesterséges menopausát idéz elő.
- Hatás a másodlagos nemi jelekre is!

Reproduktív rendszer - Nők

- ▶ Total dózis, dózis ráta és a kor fontos tényező a kialakult hatásnak. Fiatalabb nők könnyebben visszanyerik a fertilitásukat, mint az idősebbek.
- ▶ **2 Gy** végleges sterilitást okoz 40 éves kor felett, de átmeneti sterilitást 35 év alatt.
- ▶ Menopausát okoz **1,5 to 5 Gy** a nők 50%-nál.
- ▶ 40 év felett már 1,5 Gy a nők 90%-nál okoz menopausát.

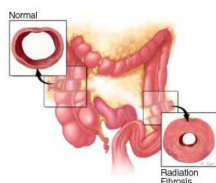
Gastrointestinális Rendszer

- ▶ Besugárzás után az első elváltozások a vékonybél epitheliumában észlelhetők.
- ▶ A sugárzás gátolja a boholycsejtek mitózisát, mely fekélyhez, septikus infiltrációhoz vezet.



Gastrointestinális Rendszer

- A vastagbélben funkcionális károsodást okoz, mely folyadék és elektrolit veszteséget és hasmenést okoz.
- Felső GI rendszerben hányás, savcsökkenés, pepszin szekréció. Károsodik az epithelium, ami szárazságot, vérzést, fájdalmat okoz.



Bőr

- ▶ A bőr viszonylag érzékeny a sugárzásra.
- ▶ A hatás függ a totál dózistól, a sugárhatás gyakoriságától, a sugárminőségi paramétereitől
- ▶ Radiobiológiai hatás: **erythema**, átmeneti szőrtelenedés
- ▶ Nagy dózisoknál: permanens epiláció a bőr alatti szövetek destrukciója.

Sugár dermatitis: a bőr válasza

1. **Kezdeti erythema**. Pirosság néhány napon belül, ami a kapillárisok tágulásának következménye. Küszöb: 2 Gy béta sugárzás esetén vagy 10Gy x-ray sugárzáskor.
2. **Száraz hámlás**: néhány nap múlva, mely az erek károsodása és a csökkent mirigyszekréció következménye.
3. **Tartós Erythema**. A 3.-4. héten, melyet vörösség, szárazság, égés, ödéma jellemez. A bőr kapillárisainak obstrukciója idézi elő.
4. **Nedves hámlás**: Nagy dózisoknál (20Gy) permanens epiláció, ödéma makrofág infiltrációval. Súlyosan károsodik az érrendszer és a kötőszövet is.

Sugár dermatitis: a bőr válasza

5. **Nekrózis**: Nagyon nagy dózisoknál, bőr destrukció, infekció, subcután zsírdestrukció
6. **Késői hatás**: 1 év múlva, atrófia, mély fibrosis, hyperpigmentáció, szárazság.



Bőr: chr. hatás alacsony dózisoknál

- Hyperkeratosis-megvastagodik a bőr
- Gyakori ulceráció, berepedezés
- Bőrrák kialakulhat.

Szemlencse:

- 2-6 Gy, KÁROSODIK A LENCSÉ, MELY KATARAKTÁHOZ VEZET.
- Latens periodus 2-35 év. Átlagosan 8 év egyszeri 2.5-6.5 Gy dózissal.

Központi idegrendszer

- ▶ Általában rezisztens. Nagyon nagy dózisoknál károsodik.
- ▶ Az érrendszer károsodása a meghatározó: ruptura, interstitial edema, meningitis, encephalitis, és a vér-agy gát sérülése.
- ▶ Perifériás idegek nagyon rezisztensek. Hosszú expozíció és nagy dózis szüksége a károsodáshoz

A magzat

- ▶ Magzati hatást viszonylag alacsony dózisok mellett is észlelhetünk. Különösen a proliferatív rendszer sok differenciálatlan sejttel nagyon érzékeny. A klasszikus triász:
 - ▶ 1. Intrauterin növekedésben elmaradás
 - ▶ 2. Embrió, magzat, vagy újszülött életképtelensége.
 - ▶ 3. Congenitális malformáció

A sugárzás hatása összefüggésben a terhességgel:

- Preconception – nincs statisztikailag szignifikáns hatás
- Beágyazódás előtt - “Minden vagy semmi”
- ▶ Beágyazódás után - Átmeneti intrauterin növekedési retardáció; küszöb 10-20 cGy

A sugárzás hatása összefüggésben a terhességgel:

- ▶ **Organogenesis: 7-13 weeks**
 - Az embrió érzékeny, letális és teratogén, növekedési hatások is lehetnek.
 - Növekedési retardáció: malformációk, microcephalia és mentális retardáció a domináns hatás > 0,50 G-nél.
 - Morfológia malformációt nem közöltek. (kic. CNS anomália)

Magzati specifikus sugárhathások

- ▶ **Mentális retardáció**
 - **A legnagyobb kockázat., a legnagyobb rizikó a neuronális migráció alatt. (8-15 hét). Az előfordulás a dózissal nő. 1 Gy (100 rads), 75% -ban fordul elő súlyos retardáció.**
- ▶ **IQ**
 - Csökken 1 Gy adott dózissal 8-15 héten
- ▶ **Microcephalia: Hiroshima Data**
 - 0 dose - 4%; 1-9 cGy - 7%; 10-19 cGy - 11%
 - 20-29 cGy- 23%; 30-49 cGy - 36%; 50-149 cGy 45%
 - > 150 cGy - 35%

Akut sugárbetegség

Az akut sugárbetegség a sugársérült szervezetben szakaszokban kifejlődő **tünetegyüttesek** olyan kombinációja, melyben a betegség klinikai megjelenési formáját és lefolyását a domináló szervi, illetve szervrendszeri károsodások határozzák meg

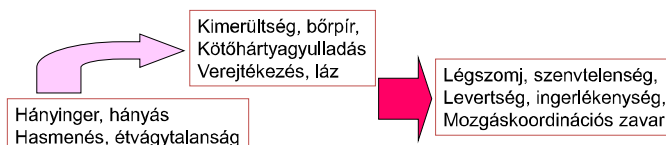
Az ember sugárérzékenysége jellemző dózishatás összefüggés

Sugárdózis (Gy)	Biológiai hatás
0.15 -0.2	A legérzékenyebb citogenetikai módszerekkel kimutatható sugársérülés küszöbdózisa
> 0.5	Hematológiai vizsg. módszerekkel detektálható sugársérülés küszöbdózisa
> 0.8	Az akut sugárbetegség klinikai tüneteinek küszöbdózisa
0.8 - 2.0	Enyhe (I. fokú) akut sugárbetegség
kb. 2.0	Minimális halálos dózis (LD1/60)
2.0 -4.0	Középsúlyos (II. fokú) akut sugárbetegség
kb. 4.0	LD50/60 (a sugársérültek fele 60 napon belül meghal)
4.0 - 6.0	Súlyos (III. fokú) akut sugárbetegség
> 6.0	Rendkívül súlyos (IV. fokú) akut sugárbetegség
kb. 7.0	LD99/60 (Minimális abszolút letális dózis)

Akut sugárbetegség (ASB) lefolyása

- 1. Kezdeti v. prodromális szak:** 1-2 napig, Alaptünetek: étvágytalanság, hányinger, hányás, fáradtság, gyengeség

A sugárbetegség tünetei a kezdeti szakban:



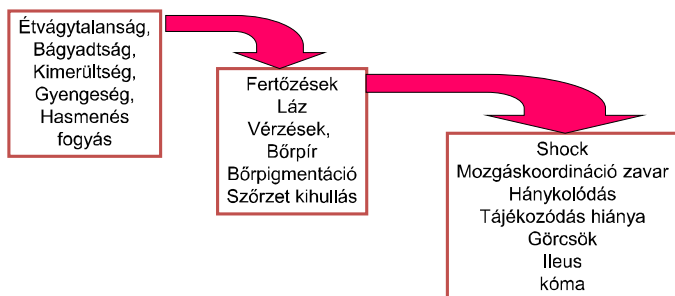
Akut sugárbetegség (ASB) lefolyása

- **Latencia:** 10-20 napig is lehet: tünetszegény vagy tünetmentes



Akut sugárbetegség (ASB) lefolyása

- Betegség fő vagy kritikus szakasza: Dózistól függően többféle szindróma lehet.



Akut sugárbetegség (ASB) lefolyása

- Lábadozás vagy halál.



Akut sugárbetegség kezelési lehetőségei

- Specifikus terápia nincs!
- Intézeti kezelés >1Gy-nél indokolt.
- Tüneti kezelés: nyugtatás, fertőzések elhárítása, steril körülmények,
- Transzfúzió, infúzió
- **Korrekt tájékoztatás-gondozás-ápolás**

Idült sugárartalmak klinikai megjelenési formái

- *Determinisztikusak* KÜSZÖBDÓZIS!!
 - *Stohasztikus késői hatások* Nincs küszöb dózis!
- Minál nagyobb dózis annál súlyosabb a megjelenő kórkép!
- A dózis növekedésével az előfordulási valószínűség nő.
Karcinogén hatás: nem specifikus!!!

Determinisztikus késői hatások

- ▶ Chr. Sugárdermatitis (> 10Gy kumulált dózis)



- ▶ Katarakta: >15Gy (a latencia idő dóziszfüggő)
- ▶ Teratológiai elváltozások: > 0,1Gy

Sugárbetegség során kialakuló főbb tünetek megjelenésnek idő és dóziszfüggése

	0 - 1	1 - 2	2 - 6	6 - 10	10 - 15	50 felett
Hányinger és hányás megjelenése	-	3 óra	2 óra	1 óra	0,5 óra	percek
Hányás valószínűsége	-	2 Gy 50%	3 Gy 100 %	100 %	→	
Vezető tünetek	-	Vérképző rendszer	Gyomor - bél	→		Kp ideg rendsz.
Szervkárosod. főbb tünetei	-	Kis fvs. szám csökkenés	Súlyos fvs. csökk., bevérzés, fertőzések	Hasmenés, láz, elektrolit zavar	→	
Sugárbetegség súlyossága és jelölése	-	Könnyű I.	Közepes II. Súlyos III.	Rendkívül Súlyos IV.	→	

Ionizáló sugárzás sztochasztikus és determinisztikus hatásainak dózis-hatás összefüggése.

