

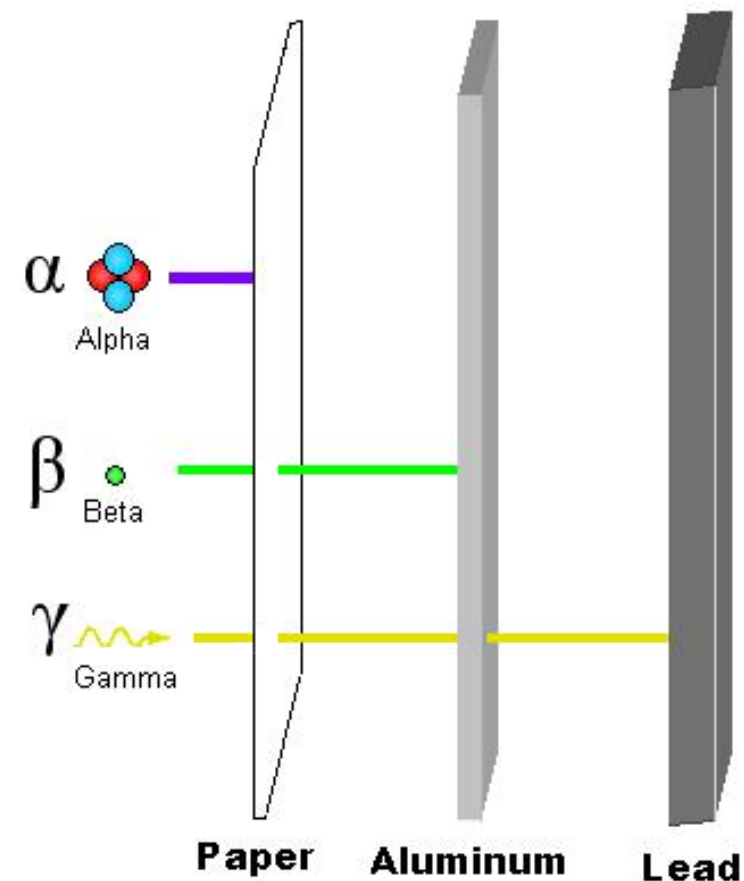
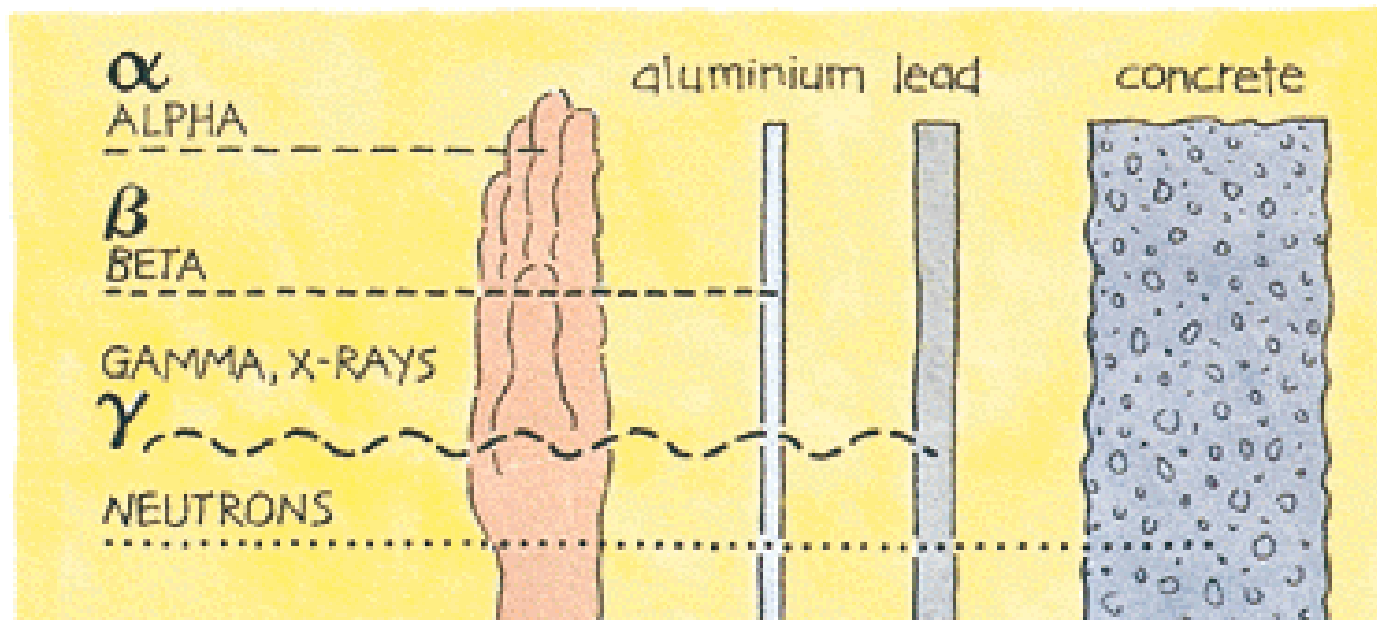
Úvod do radiační patofyziologie

Ionizující záření

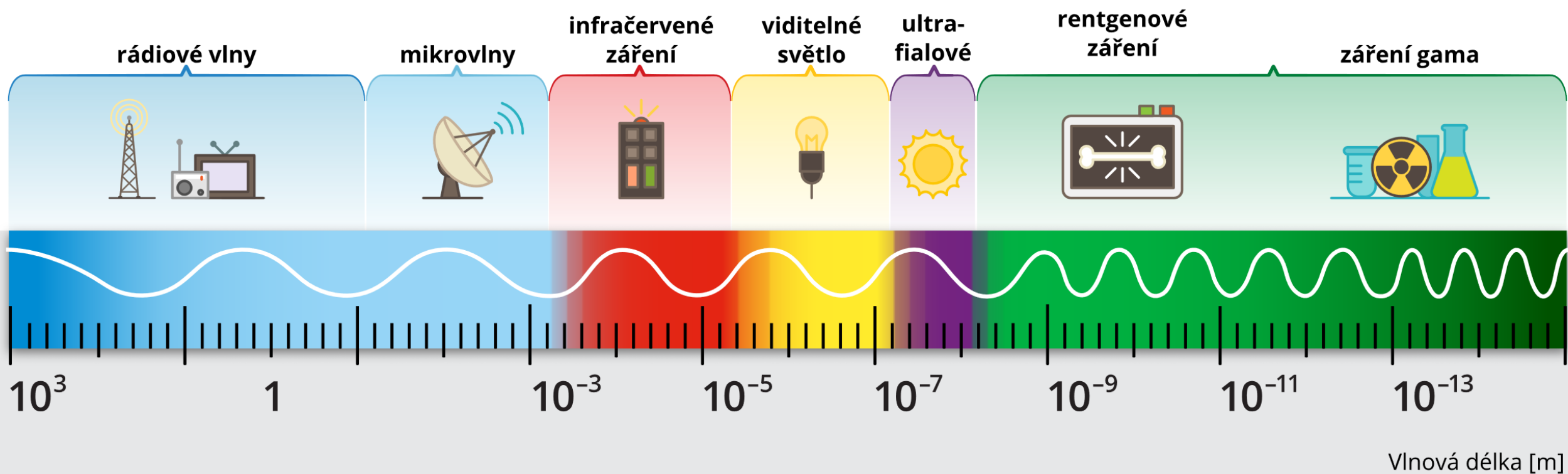
- záření emitované radioaktivními nuklidy představuje proud hmotných částic resp. fotonů
- elektromagnetické nebo korpuskulární záření, které při průniku hmotou vyvolává ionizaci (musí mít dostatečně vysokou energii).
- energie je v rozmezí keV-MeV (eV = elektronvolt)
- současně dochází k excitaci atomů a molekul prostředí
- pro IZ se velice často používají i jiné názvy (jaderné záření, radioaktivní záření)

Druhy ionizujícího záření

- korpuskulární (α , β , neutrony)
- elektromagnetické (γ)



Druhy ionizujícího záření



Jednotky ionizujícího záření

- podstatou všech metod měření IZ je energie předaná látce (látkou **absorbovaná**)
- veličinou vyjadřující velikost absorbované energie je **dávka záření:**

$$\mathbf{D = dE/dm}$$

(J.kg⁻¹) – Gray (Gy)

dE - střední energie ionizujícího záření absorbovaná objemovým elementem látky,

dm - hmotnost objemového elementu

Jednotky ionizujícího záření

- **Dávkový ekvivalent** (ekvivalentní dávka, H) v uvažované tkáni je dán součinem absorbované dávky D v daném místě a konstanty Q:

$$H = Q \times D$$

Sv (Sievert)

- Konstanta
 - $\gamma, \beta, X = 1$
 - neutrony = 10
 - $\alpha = 20$

Jednotky ionizujícího záření

SIMPSONŮV PRŮVODCE ZÁŘENÍM



Bequerel [Bq]

Jak jasně tvé
Cesium svítí

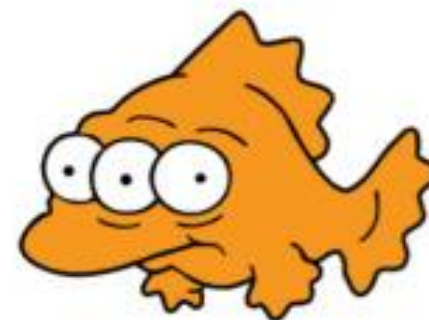
(intenzita záření)



Gray [Gy]

Jak jasně tě tvé
Cesium rozzáří.

(dávka záření)



Sievert [Sv]

Kolik budeš mít
očí navíc po
ozáření?

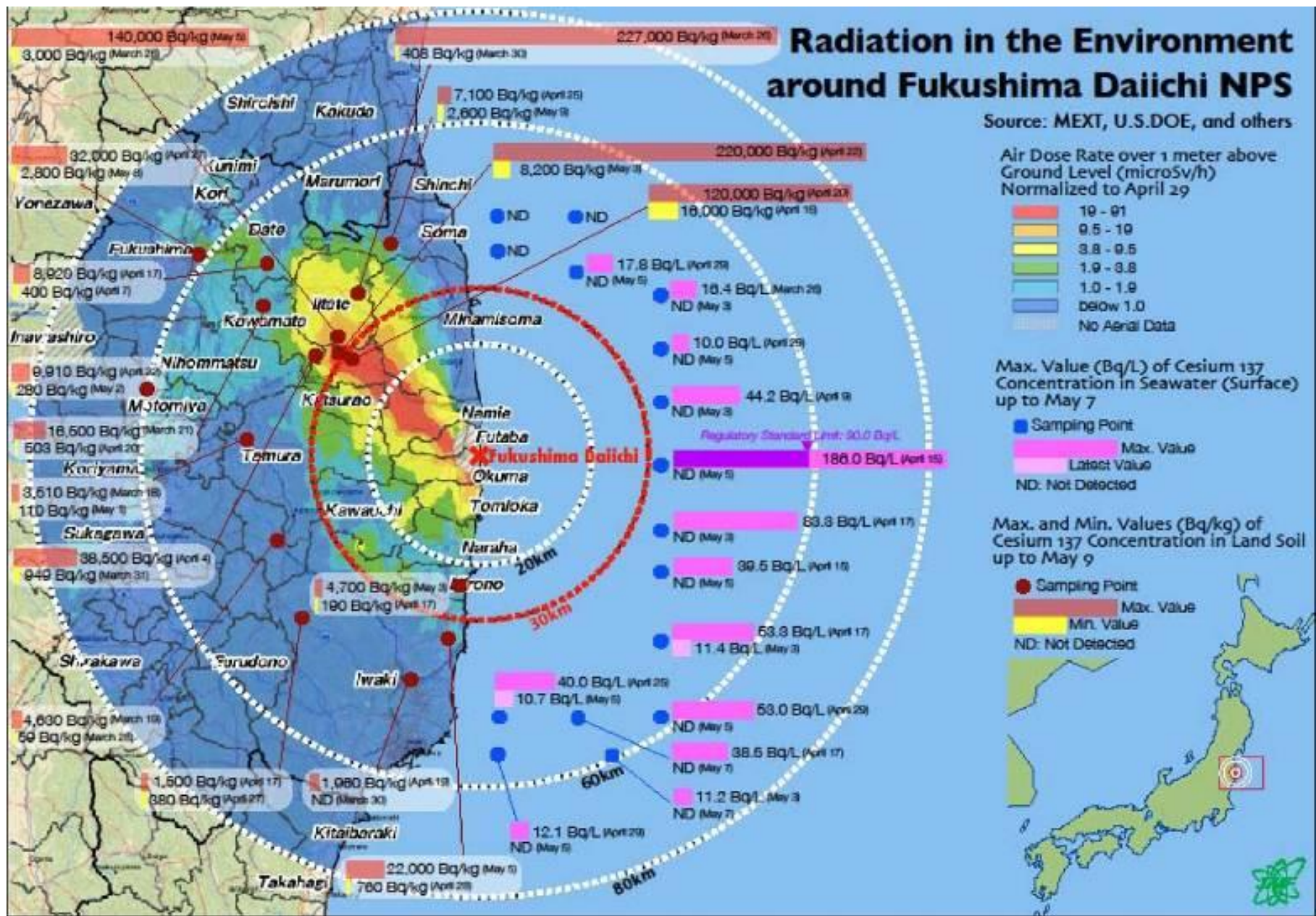
(dávkový ekvivalent)

Zdroje ionizujícího záření

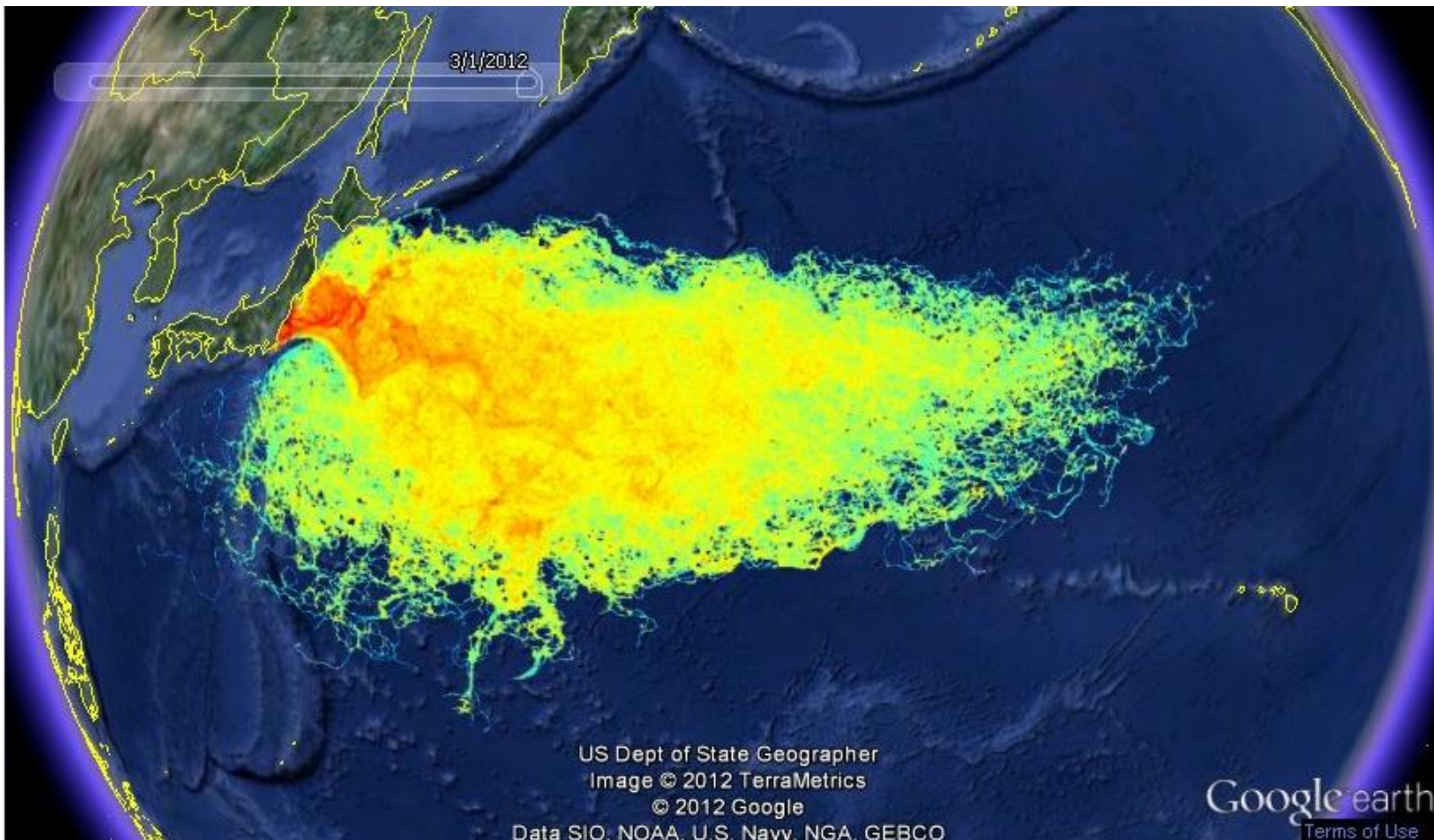
- elektromagnetické záření
 - zdroje γ záření: radioaktivní nuklidy (^{241}Am , ^{109}Cd , ^{57}Co , ...)
 - zdroje rentgenového (X) záření: rentgenové lampy. Radioaktivní nuklidy, urychlovače elektronů
- elektronové záření
 - radioaktivní nuklidy emitující β částice, urychlovače elektronů (^3H)
- pozitronové záření
 - radioaktivní nuklidy emitující pozitrony (^{22}Na)

Zdroje ionizujícího záření

- přirozené
 - kosmické
 - expozice roste s nadmořskou výškou
 - solární
 - zejm. γ -záření
 - pozemské zdroje
 - radioaktivní rozpad přirozených radioizotopů (půda a skála)
 - Radon
 - plyn, vzniká rozpadem Radia-226 (z uranu)
 - má největší podíl na celk. dávce ionizujícího záření
- arteficiální
 - medicína
 - diagnostika, terapie, sterilizace
 - průmyslové
 - nukleární energetika
 - zemědělství
 -

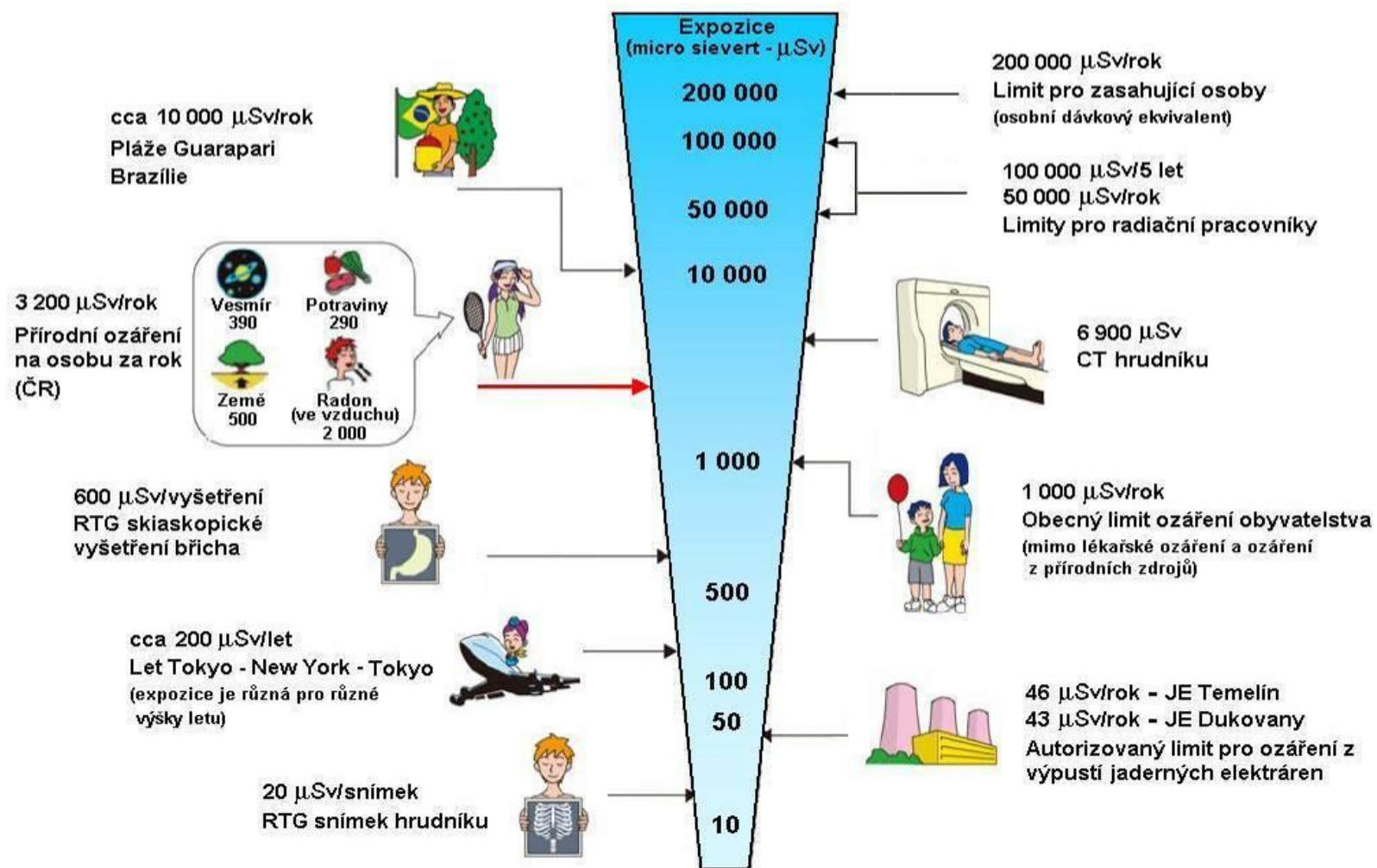


Místa měření radiace v okolí – stav k 29.4.2011



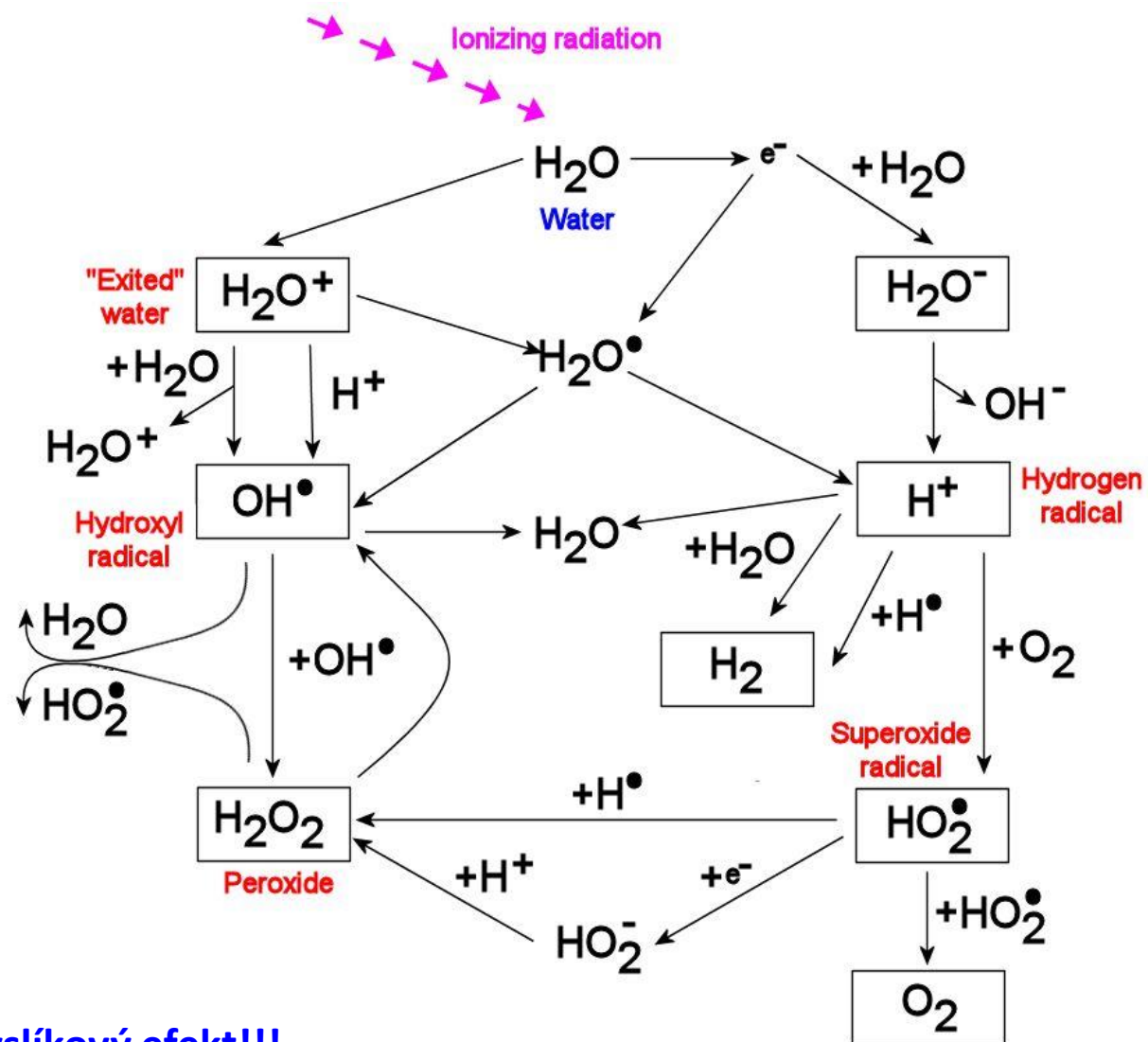
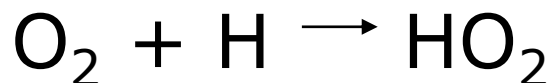
Místa měření radiace v okolí – stav k březnu 2012

Příklady expozic ionizujícímu záření



Mechanismy účinku záření – chemické účinky

- nejlépe jsou prostudovány radiačně-chemické reakce v kapalinách (méně v plynech a pevných látkách)
- pokud voda obsahuje rozpuštěný kyslík, probíhá následující reakce:



Kyslíkový efekt!!!

Mechanismy účinku záření – biologické účinky

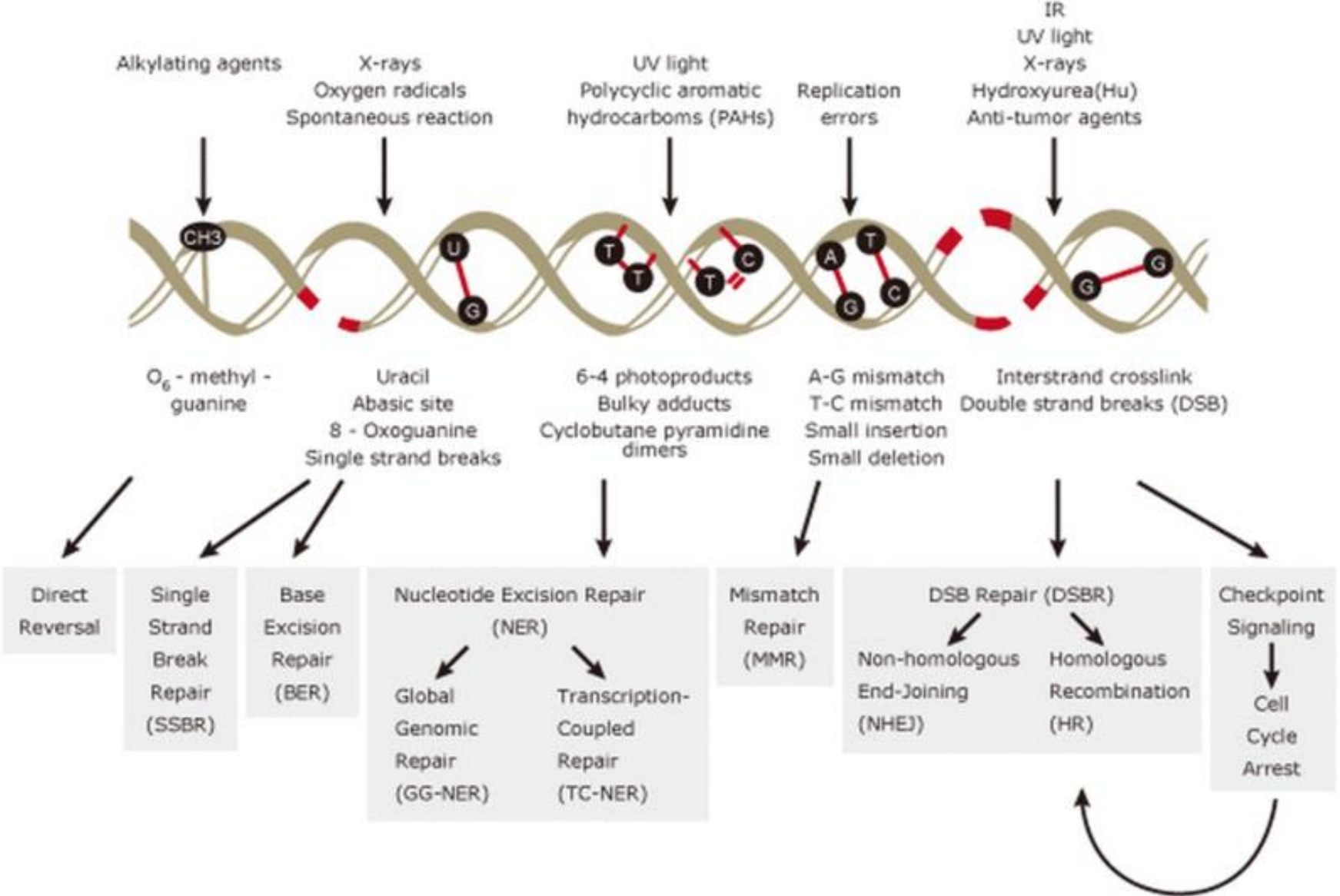
- přímé účinky = přímá destrukce biomolekul
- nepřímé účinky = tvorba volných radikálů radiolýzou vody
- schopnost reparace organismu
- zásahové teorie matematický vztah mezi dávkou a účinkem

Poškození DNA

- velice závažný stav
- poškození DNA se odrazí v syntéze poškozených proteinů
- reparační mechanismy DNA
- rozmnožovací schopnosti buněk

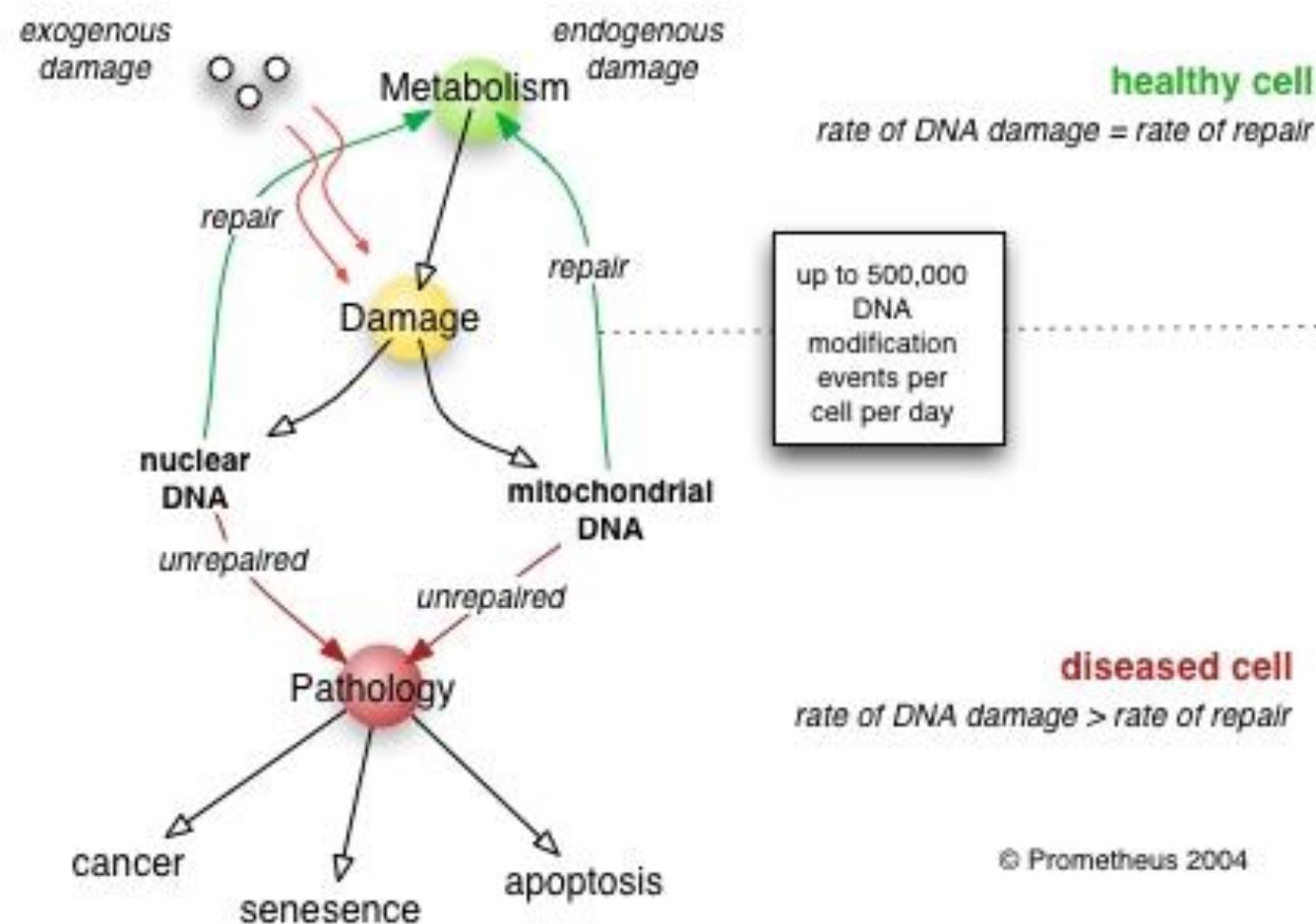


Mechanismy poškození DNA



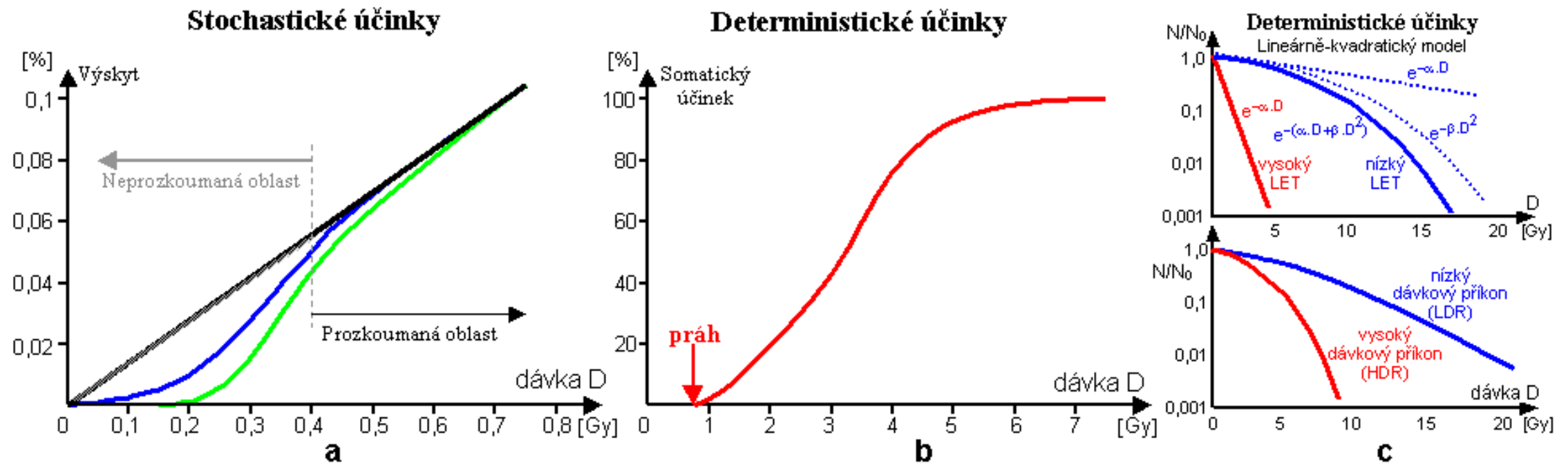
Reparační mechanismy DNA

- přímá reparace
- excisní reparace
- mismatch reparace
- SSB reparace
- (DSB reparace)



Účinky ionizujícího záření na lidský organismus

- **stochastické účinky** (prahová hodnota)
- **deterministické účinky**



Účinky ionizujícího záření na lidský organismus

deterministické

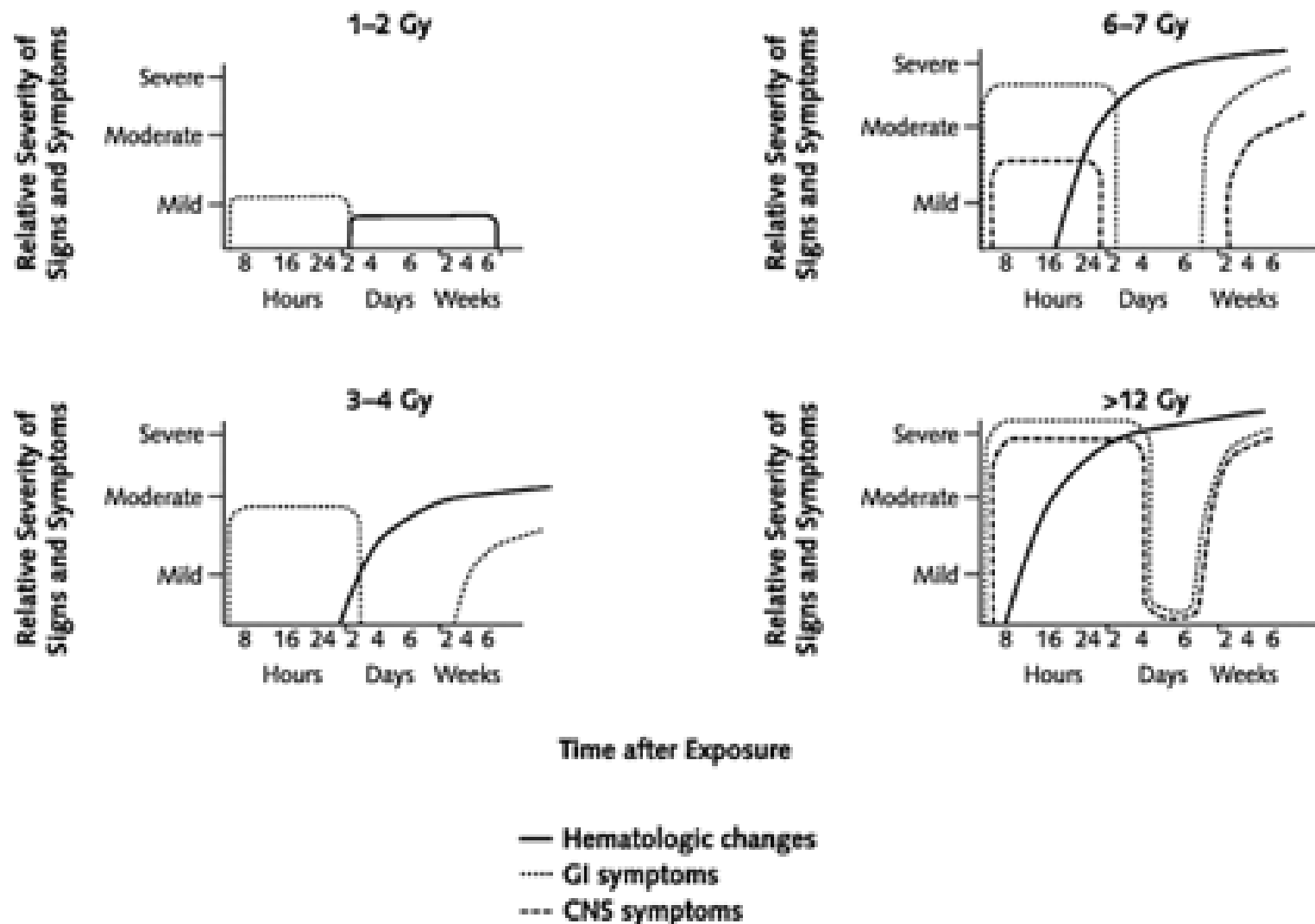
- projeví se po ozáření celého těla, nebo určité tkáně **jednorázově**
- závislost pravděpodobnosti výskytu určitého poškození na ekvivalentní dávce
- typy:
 - akutní radiační syndrom (ak. nemoc z ozáření)
 - celotělové ozáření dávkou >1Gy
 - chronický post-radiační syndrom (celkově nebo lokálně)
 - sterilita, katarakta, radiační dermatitida, alopecie, endarteritis obliterans, pneumonitis, ...
 - poškození plodu *in utero*

stochastické

- důsledkem poškození malého počtu buněk
- projev po jednorázovém ozáření podprahovou dávkou, nebo při **chronickém** ozařování tkáně nebo celého těla
- typy:
 - somatické mutace - nádory
 - leukemie, št. žláza, plíce, ml. žláza, skelet
 - germinativní mutace (oocyt, spermie) - vrozený genetický defekt

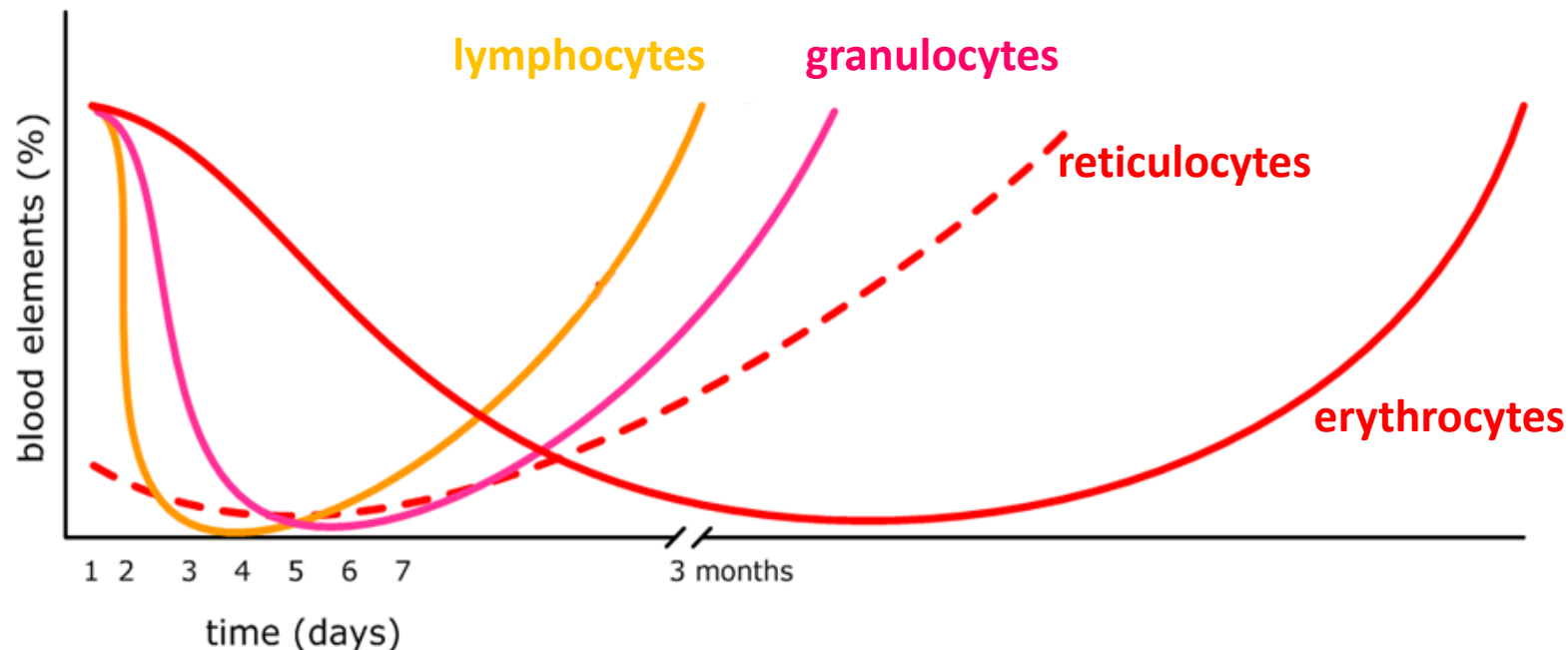
Akutní radiační syndrom

- postihuje **hematopoetický, gastrointestinální** a **cerebrovaskulární** systém
 - časový průběh, rozsah a závažnost odstupňovaná podle dávky → **deterministický** efekt!!!
- od několika hodin do několika měsíců po expozici



Hematopoetický syndrom

- ozáření kostní dřeně ($>1\text{Gy}$) vede k exponenciálnímu zániku buněk - **hematologická krize**
 - hypoplazie až aplazie dřeně + periferní pancytopenie (infekce, krvácení)
- 4 stádia
 - 1) retikulocytopenie, lymfopenie + granulocytóza
 - 2) granulocytopenie (\rightarrow imunodeficience)
 - 3) trombocytopenie (\rightarrow krvácivost)
 - 4) anemie (\rightarrow hypoxie)



Hematopoetický syndrom

- více **radiorezistentní**, (pravděpodobně díky převaze bb. v G₀ fázi)
 - nezbytné pro regeneraci
- anemie je pozdním důsledkem (erytrocyty ~120 dní)!
- masivní **stresová reakce** (glukokortikoidy) přispívají k lymfopenii (cytolytický efekt) a paradoxně oddalují nástup granulocytopenie (uvolnění zásob. granulocytů ze sleziny)

Gastrointestinální syndrom

- po dávce vyšší než 10 Gy
- způsobený zničením buněk střevní výstelky
- prodromy: anorexie, nauzea, zvracení
- latence 3-7 dní
- závažné poruchy hospodaření organismu s tekutinami a minerály - úporné zvracení, průjmy, známky dehydratace
(dány úvodní toxémií z nekrotických tkání a pokračující atrofie střevní sliznice)
- zmenšení plazmatického oběhu, oběhové selhání
- terminálně - nekrózy střevní sliznice, masivní ztráty plazmy do střeva, smrt
- při přežití - s odstupem 2-3 týdnů - hematopoetický syndrom

Neurovaskulární syndrom

- po dávce na úrovních desítek Gy (> 50 Gy)
- zánik většího množství nervových buněk, následnými poruchami orientace a koordinace
- krátká prodromální fáze (nauzea, zvracení)
- rychlý nástup letargie, apatie, ataxie, záchvaty (grand mal)
- rezistentní hypotenze, arytmie, šok
- bezvědomím a smrtí v rozmezí 24-48 hod

Akutní radiační dermatitida

- při ozáření kůže dávkami nad 3 Gy – dermatitida 1. stupně:
 - erytém (zrudnutí) kůže a ztráta ochlupení
- při dávkách nad 10 Gy – dermatitida 2. stupně:
 - puchýře a vředy na kůži, vedoucí k nekróze (dermatitis 3. stupně)
- Radiační dermatitidy – doprovázeny degenerativními změnami kůže a obtížně se hojí

Vliv ionizujícího záření na embryo a fetus

- těhotenství – poškození plodu *in utero*
 - <3 týdny (blastogeneze)
 - “vše nebo nic” (genové a chromozomové mutace zpravidla vedou k abortu)
 - 3.–8. týden (organogeneze)
 - růstová retardace
 - teratogenní - kongenitální deformity (mikrocefalie, mikroftalmie, spina bifida, rozštěpy, ...)
 - 8.–15. týden (časně fetální období)
 - mentální retardace
 - zvýšená náchylnost k nádorovým onemocněním u dětí (leukemie)
 - později
 - značná rezistence

Pozdní účinky

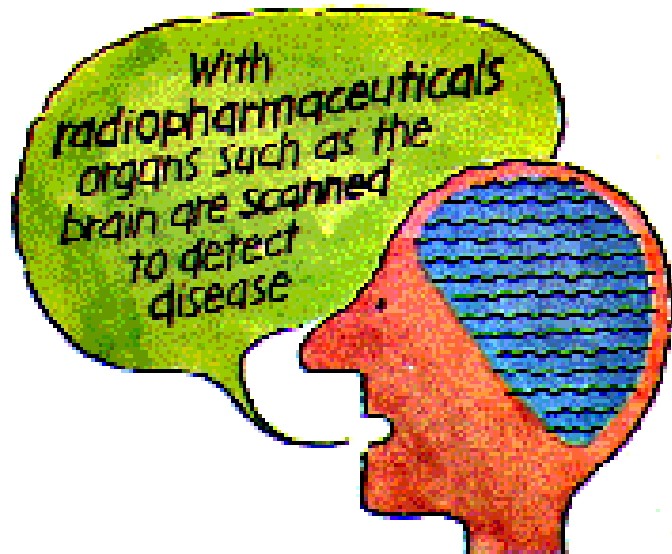
- mohou se projevit po letech až desítkách let od ozáření.
- vznikají buď jako **deterministické** účinky po dlouhodobé či opakované expozici menšími dávkami záření (nenádorová pozdní poškození), nebo jako **stochastické** účinky (nádorová a genetická postižení)

Vliv ionizujícího záření na germinativní buňky

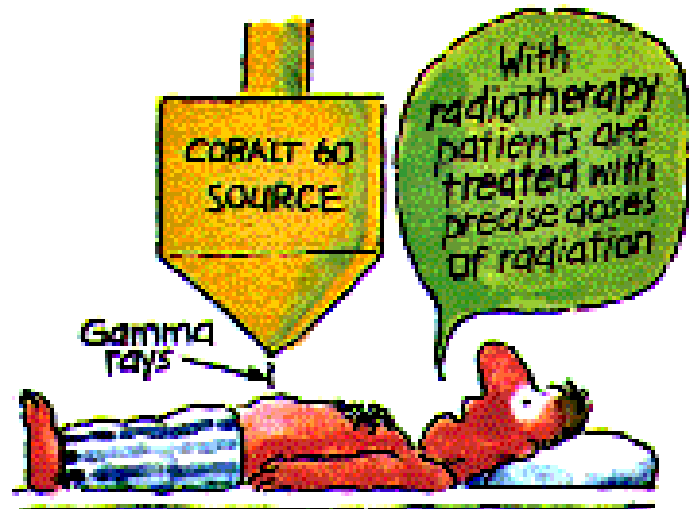
- sterilita
 - spermatogeneze – dočasná sterilita u mužů
 - ovaria – nutná velká dávka k vyvolání sterility u žen
- germinativní mutace
 - vrozené abnormality

Ionizující záření v medicíně

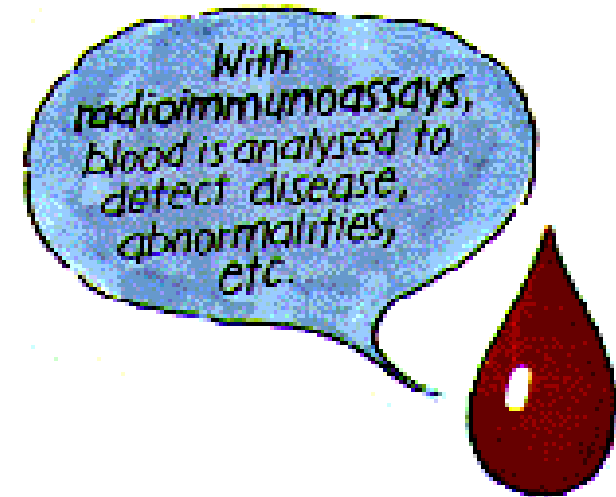
Diagnostika



Terapie



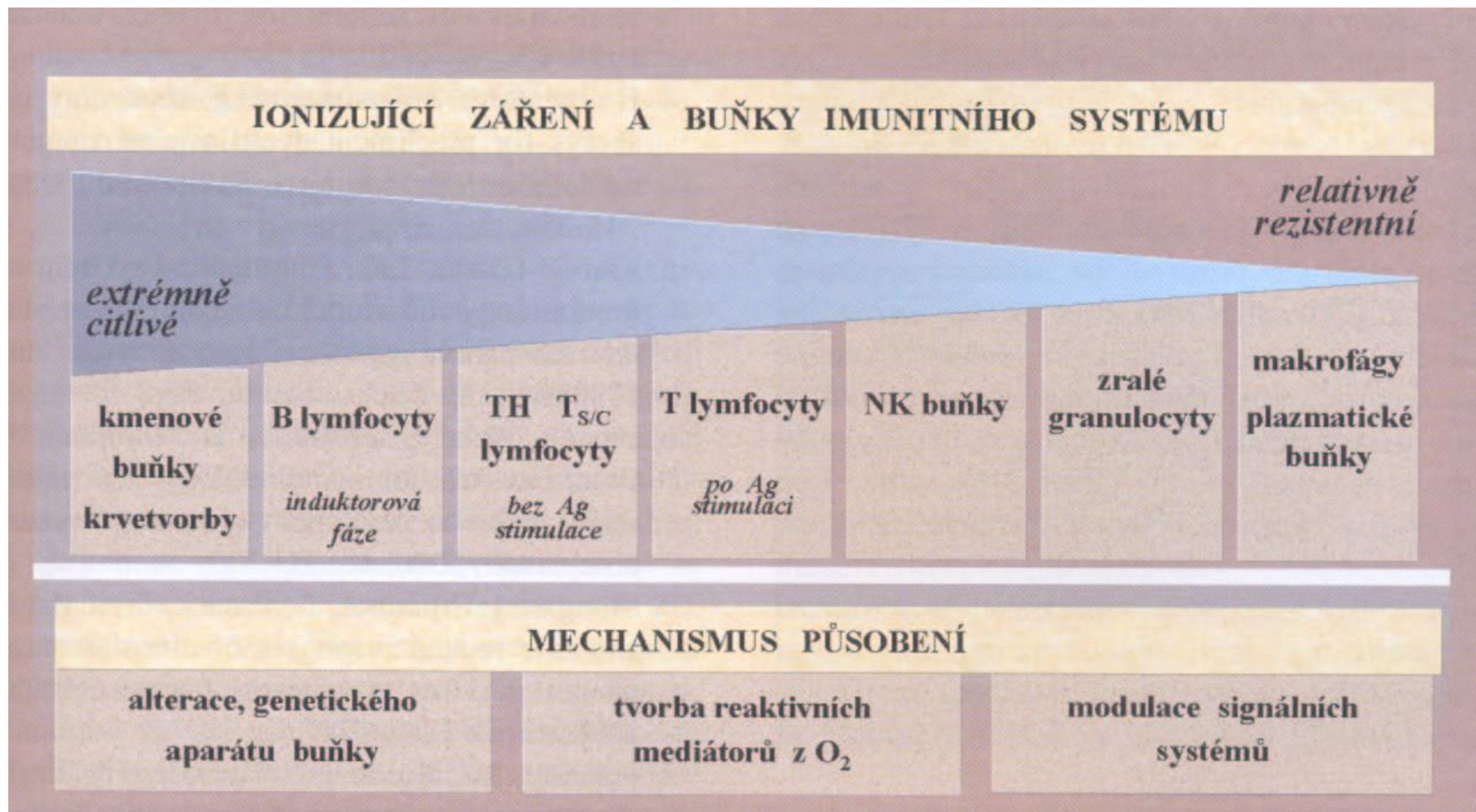
RIA



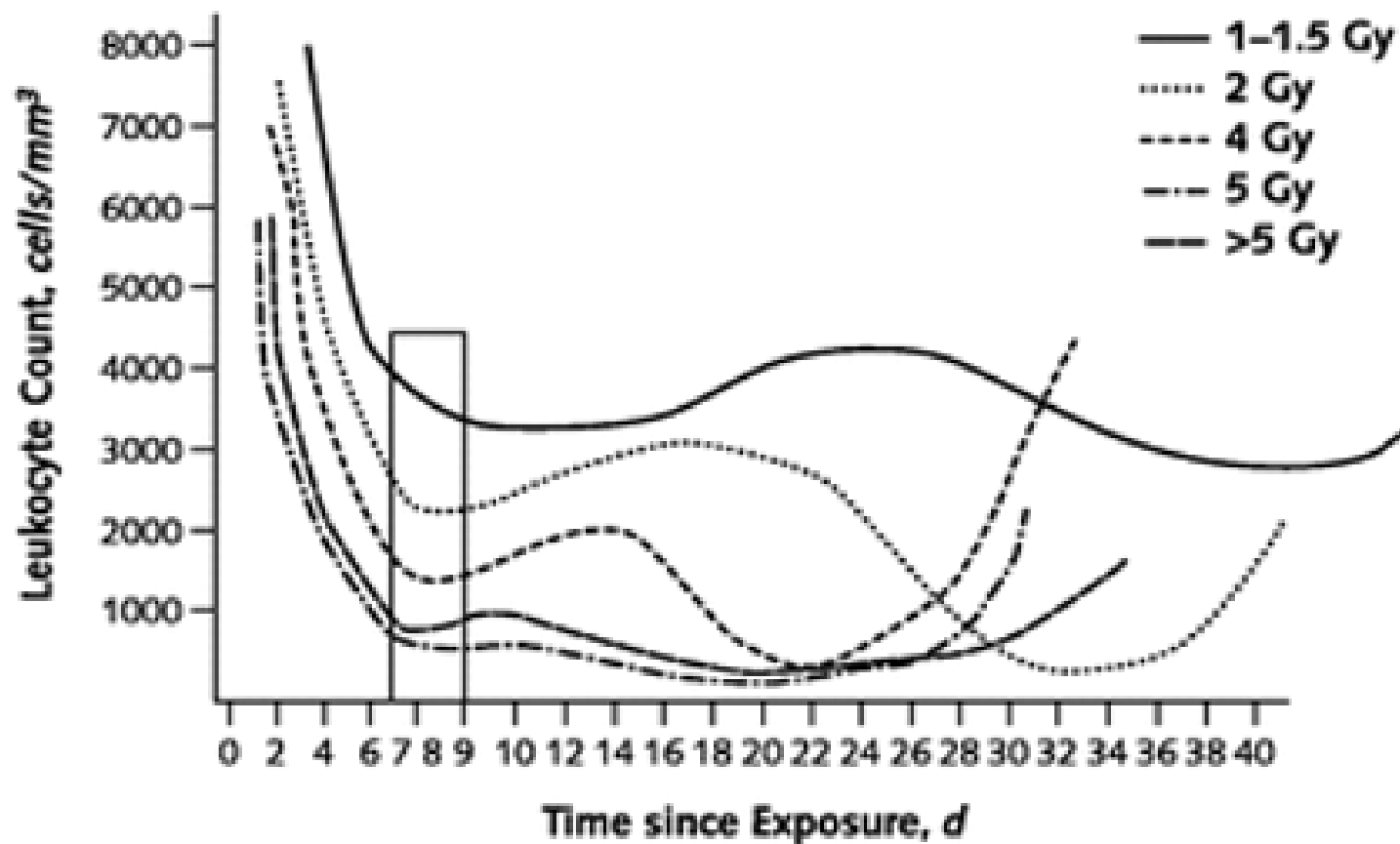
Letální dávky pro různé organizmy

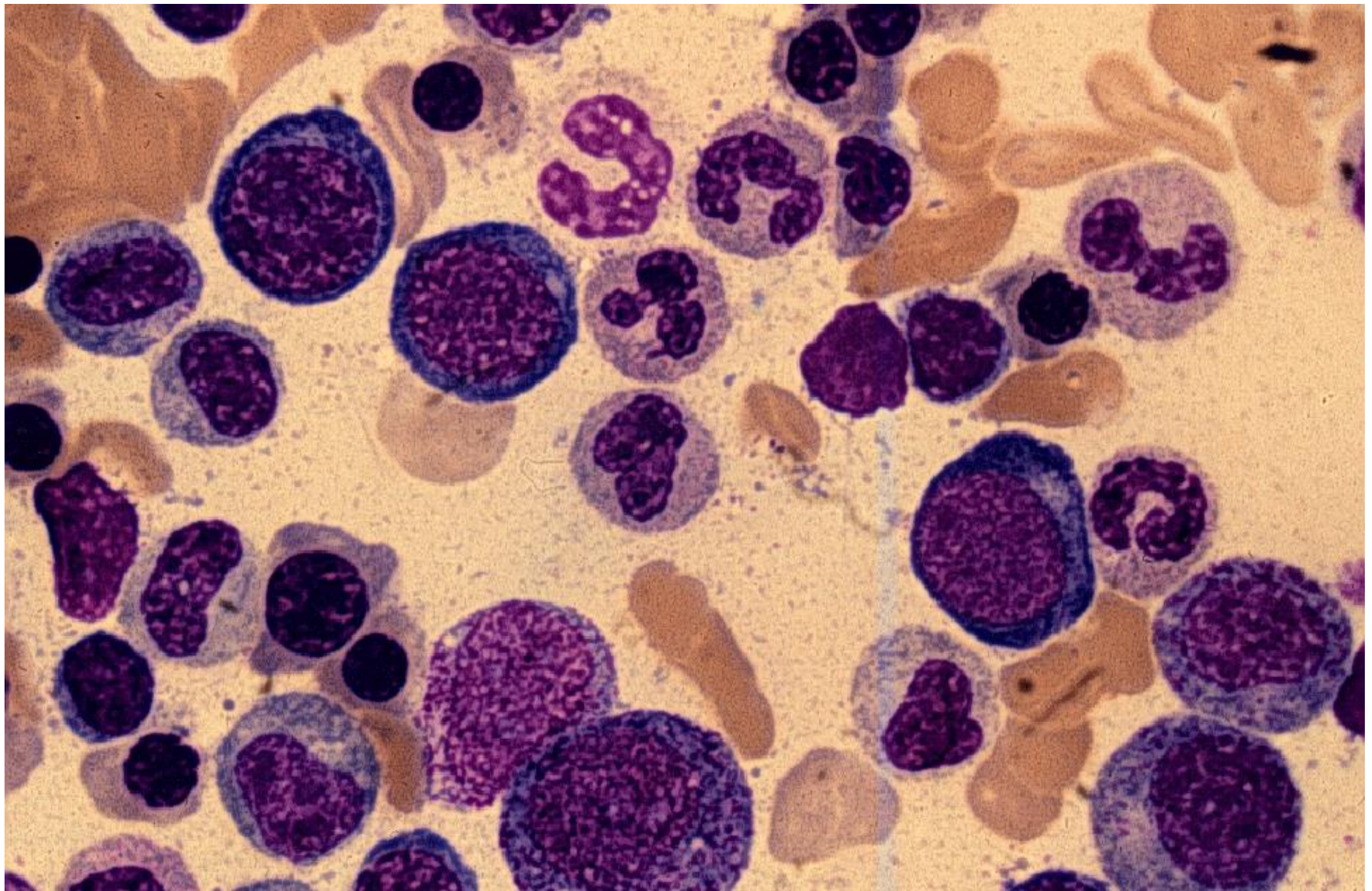
Organismus	Dávka (kGy)
Vyšší živočichové včetně savců	0,005-0,01
Hmyz	0,01-1
Plísně	2,5-6
Kvasinky	5-20
Nesporulující bakterie	0,5-10
Sporulující bakterie	10-50
Viry	10-1500

Ionizující záření a buňky imunitního systému



Ionizující záření a buňky imunitního systému





Retikulocyty

- **retikulocyty** vznikají v krvetvorné tkáni z erytroblastů vypuzením jádra z cytoplazmy
- po vyplavení do periferní krve - ztráta zbytků cytoplazmatických komponent, zejména rRNA - **zralé erytrocyty**
- při běžných způsobech barvení nelze odlišit retikulocyt od zralého ery
- retikulocyty jsou znázorňovány tzv. supravitálním barvením (např. **brilantkrezylovou modří**)
- v cytoplazmě se znázorní síť (retikulum) s granuly (*substantia reticulofilamentosa*), tvořená ribosomy a z části i mitochondriemi
- podle množství zrn sítě - rozeznáme méně či více zralé retikulocyty

Retikulocyty



Diferenciální rozpočet leukocytů

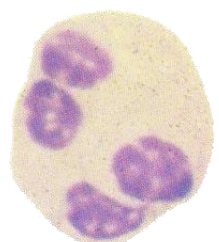
- v nátěru obarveném Leukodifem (nebo jiným diferenciačním barvením)
- počet jednotlivých druhů se určuje nejméně na **100**, přesněji na **200 leukocytů**



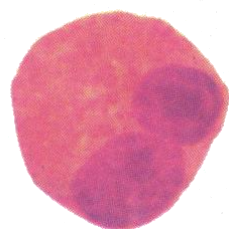
procentuelní zastoupení

Polymorphonucleární granulocyty

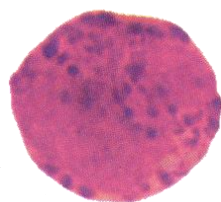
Mononucleární agranulocyty



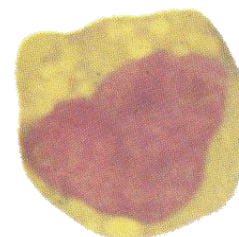
Neutrofil



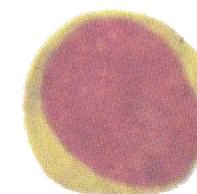
Eosinofil



Basofil

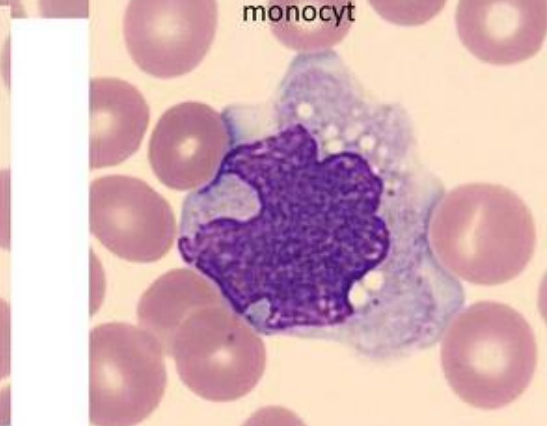
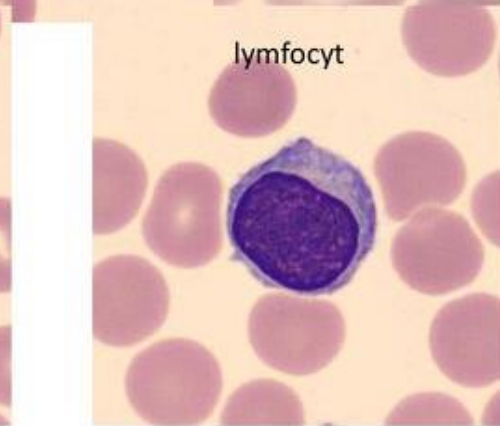
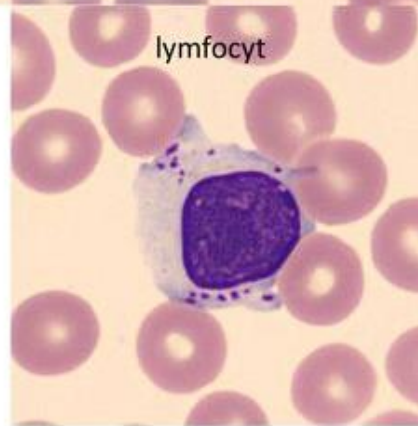
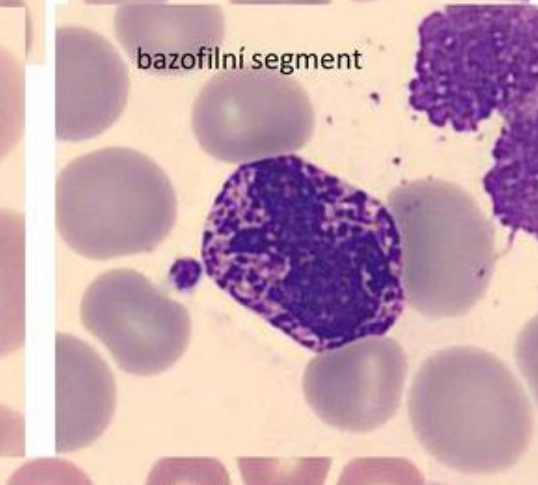
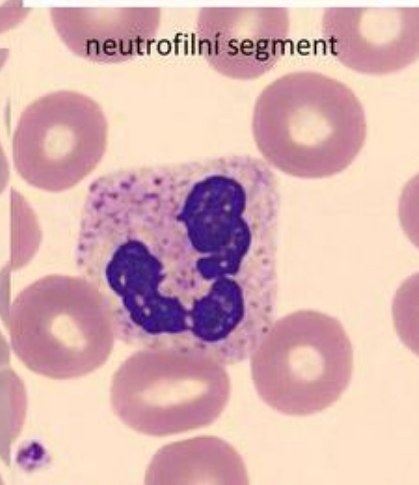
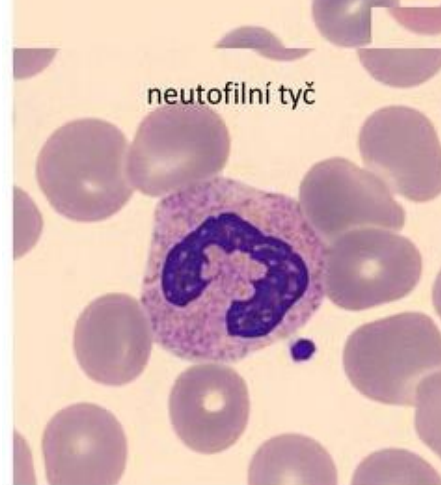
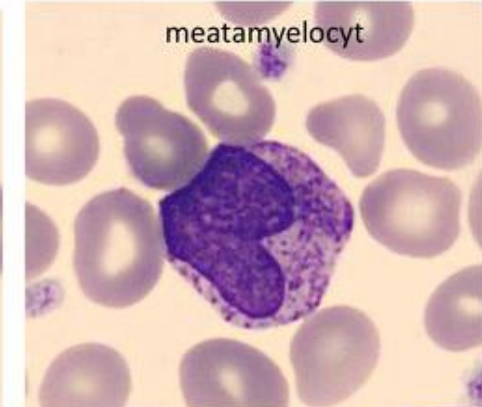
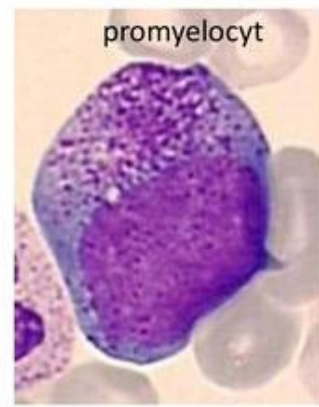
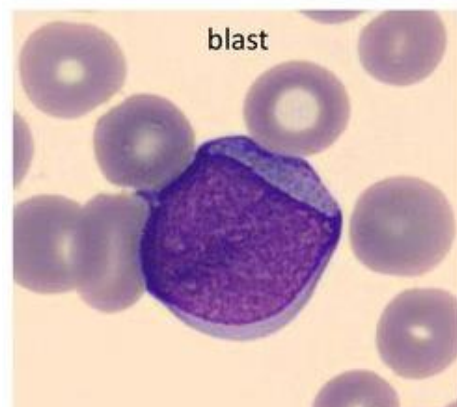


Monocyt



Lymphocyt

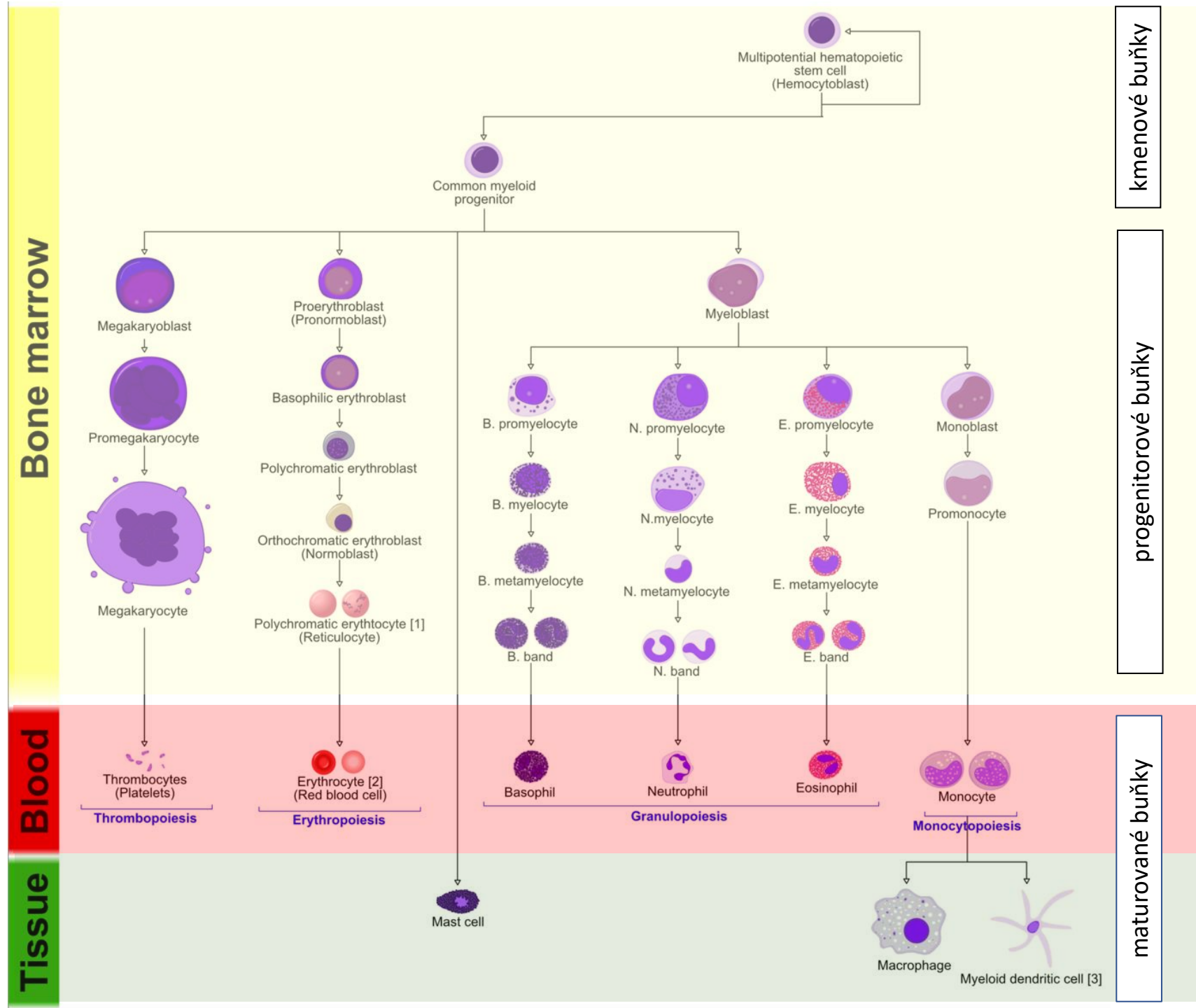
Leukocyty



Myeloidní vývojová řada

- mitózou **myeloblastu** vznikají **promyelocyty**
- **myelocyty** – dělením promyelocytů (myelocyty jsou schopné proliferace, při níž vznikají další myelocyty)
- **metamyelocyty** – kondenzace jaderného chromatinu a změnou morfologie jádra z kulatého či vejčitého na ledvinovité
- **tyčka** – další kondenzací chromatinu se jádro mění v "tyčkovité" či přesněji podkovovité
- **segment** – segmentací jádra na dva či více úseků přecházejí tyčky v poslední zrání stadium

Myeloidní vývojová řada





Vývojová řada monocytů

- **monoblast**
- **promonocyt**
- **monocyt**
 - velká buňka, bohatá na plazmu
 - jádro s řídkou vláknitou stavbou, chudé na chromatin, tvar podkovy, fazole nebo laločnaté uložené excentricky

Vývojová řada lymfocytů

- **lymfoblast**
- **prolymfocyt**
- **lymfocyt**

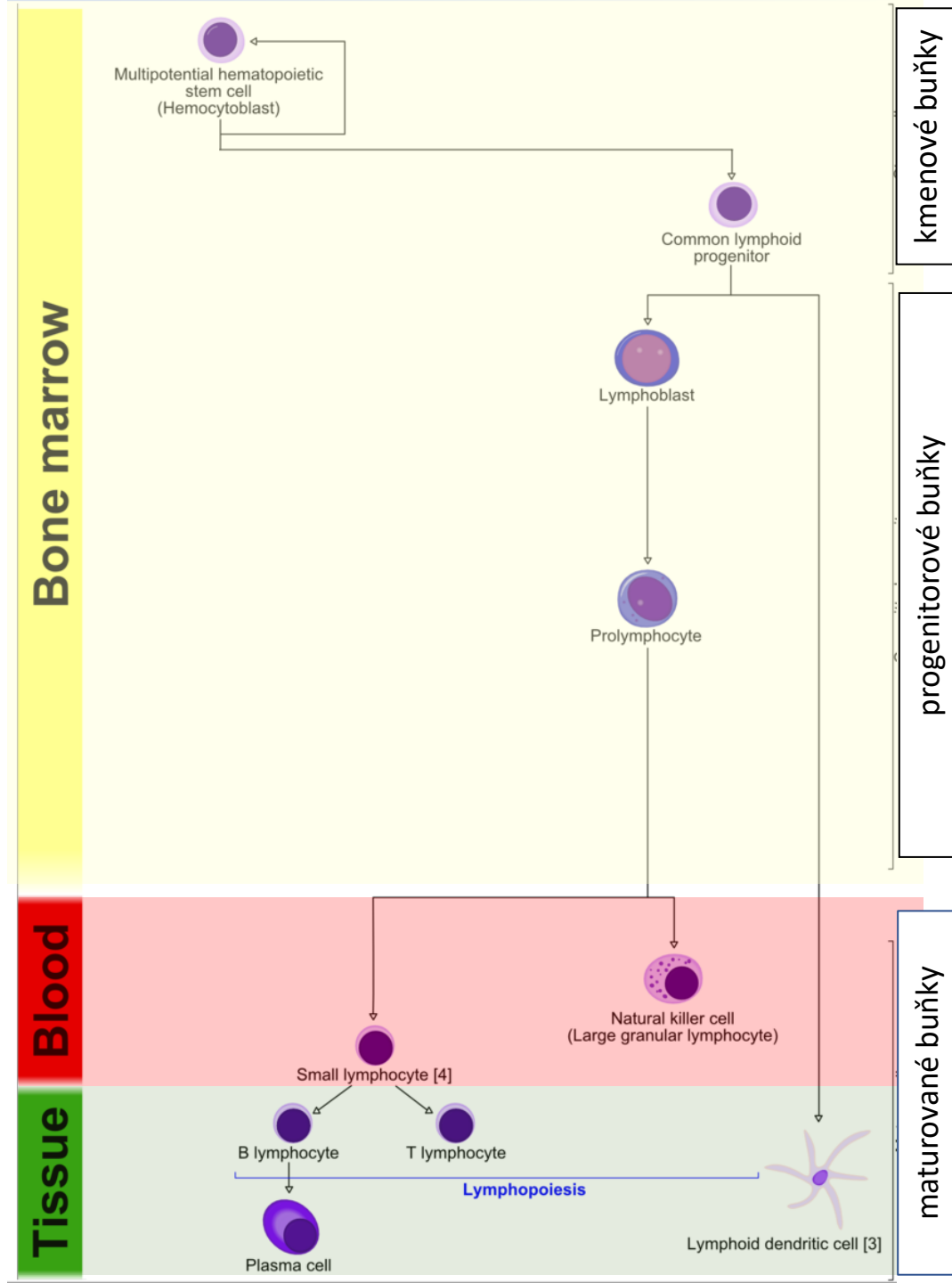
→ malý lymfocyt (T a B lymfocyty)

→ 80-90% všech lymfocytů

- plazma tvoří jen úzký bledě modrý lem
- kolem jádra (srpek měsíce)
- jádro okrouhlé, tmavé

→ velký lymfocyt (NK buňky)

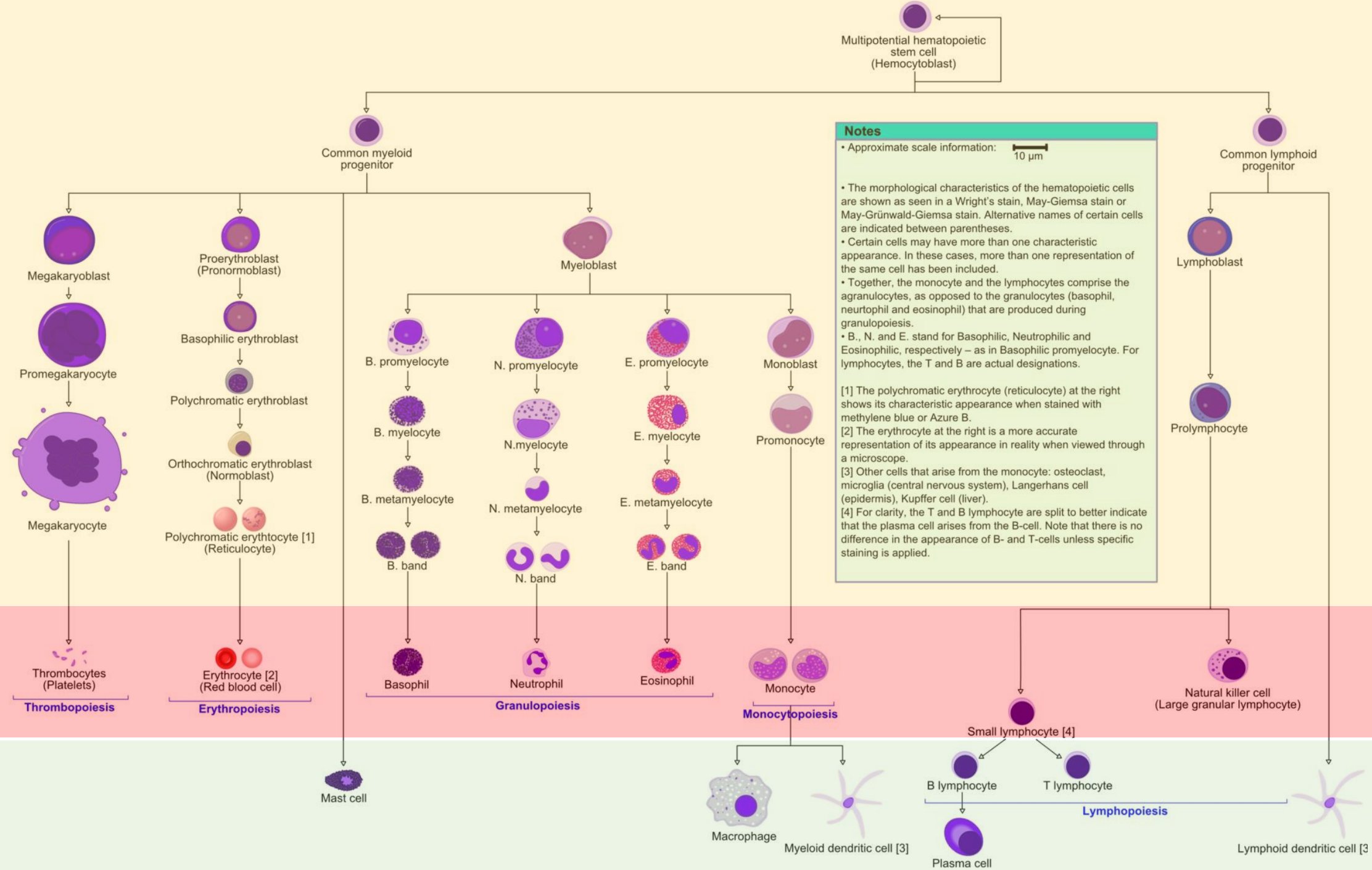
- více plazmy, méně hutné jádro



Bone marrow

Blood

Tissue



Notes

- Approximate scale information: 10 μm
- The morphological characteristics of the hematopoietic cells are shown as seen in a Wright's stain, May-Giemsa stain or May-Grünwald-Giemsa stain. Alternative names of certain cells are indicated between parentheses.
- Certain cells may have more than one characteristic appearance. In these cases, more than one representation of the same cell has been included.
- Together, the monocyte and the lymphocytes comprise the agranulocytes, as opposed to the granulocytes (basophil, neutrophil and eosinophil) that are produced during granulopoiesis.
- B., N. and E. stand for Basophilic, Neutrophilic and Eosinophilic, respectively – as in Basophilic promyelocyte. For lymphocytes, the T and B are actual designations.

[1] The polychromatic erythrocyte (reticulocyte) at the right shows its characteristic appearance when stained with methylene blue or Azure B.
 [2] The erythrocyte at the right is a more accurate representation of its appearance in reality when viewed through a microscope.
 [3] Other cells that arise from the monocyte: osteoclast, microglia (central nervous system), Langerhans cell (epidermis), Kupffer cell (liver).
 [4] For clarity, the T and B lymphocyte are split to better indicate that the plasma cell arises from the B-cell. Note that there is no difference in the appearance of B- and T-cells unless specific staining is applied.

kmenové buňky

progenitorové buňky

maturované buňky

Vývojová řada lymfocytů

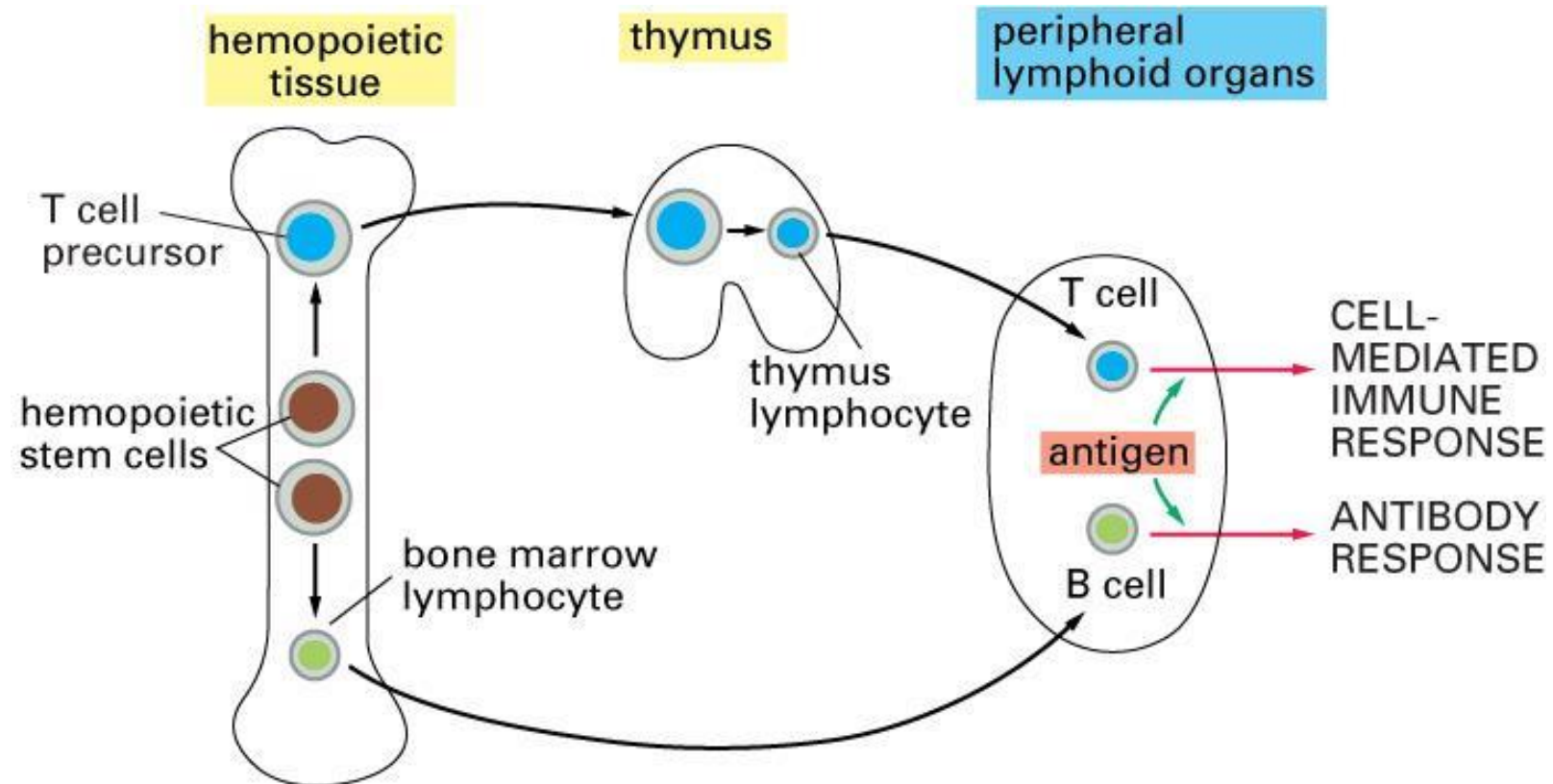
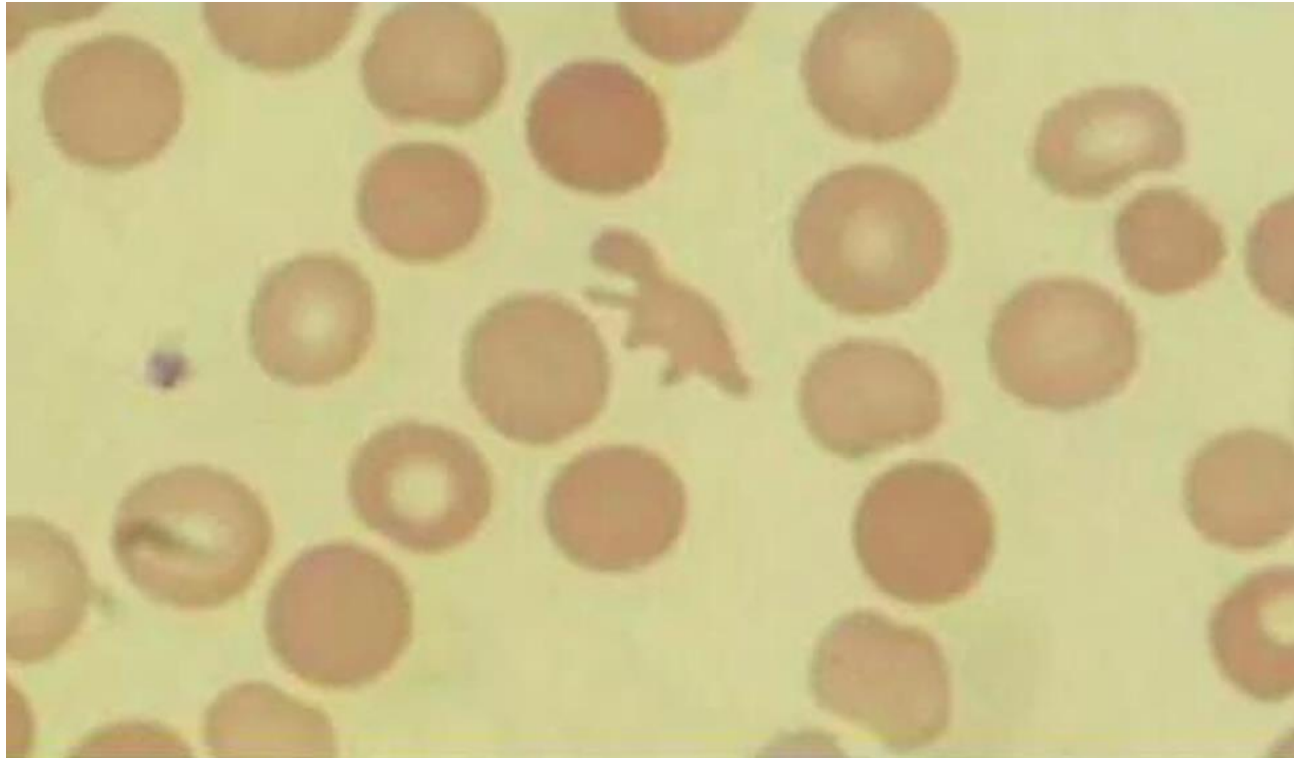


Figure 24-6. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

ALE NE!!!



Obávám se, že je tu o jeden *dinosaurocyt* víc, než by mělo!

Děkuji za pozornost!