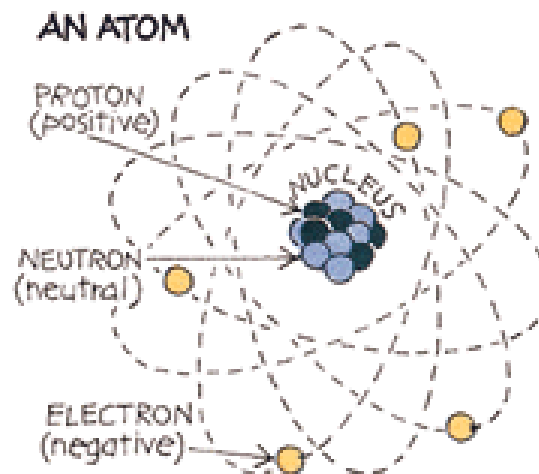
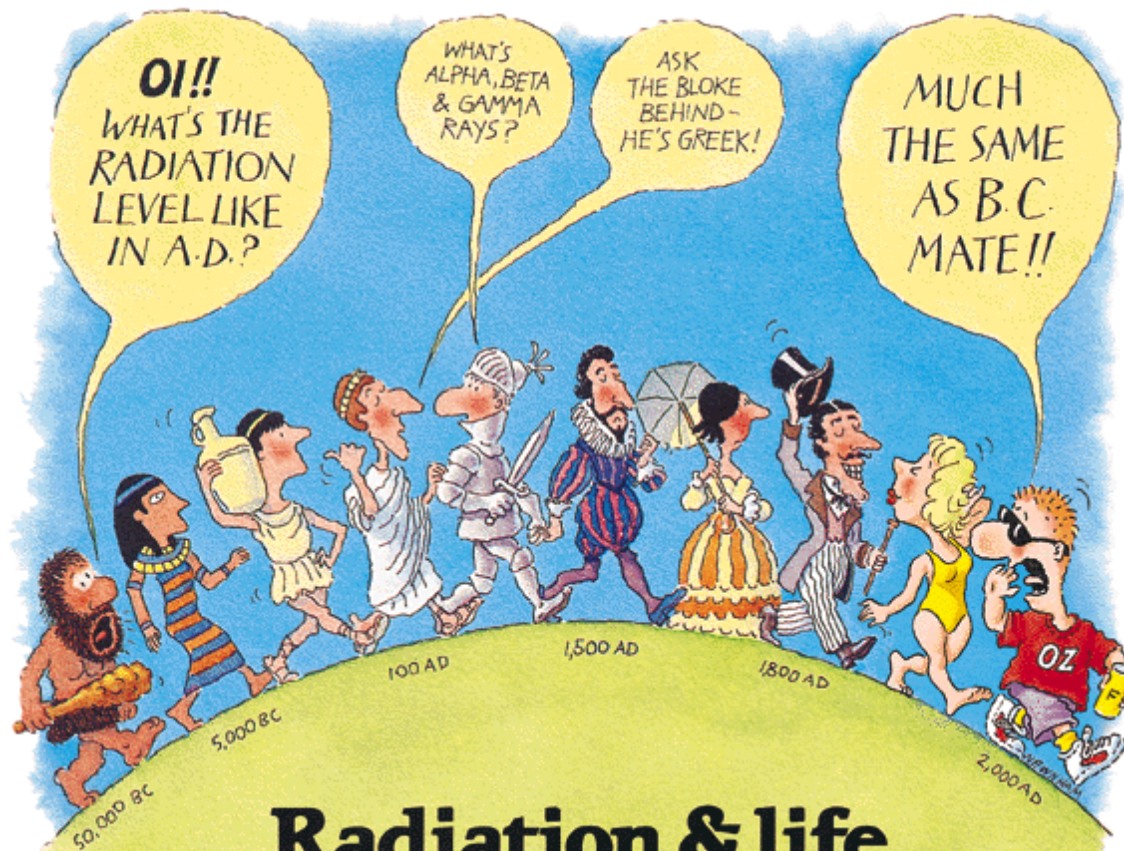


# Úvod do radiační patofyziologie





## Radiation & life

"Life on earth has developed with an ever present background of radiation. It is not something new, invented by the wit of man; radiation has always been there."

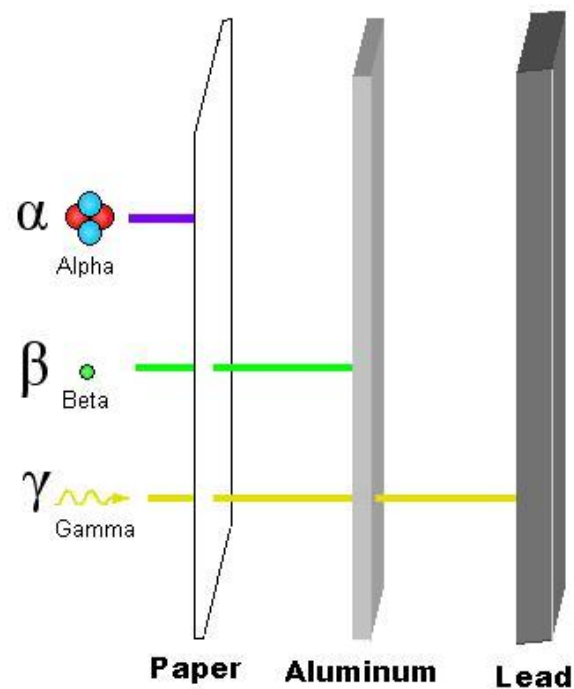
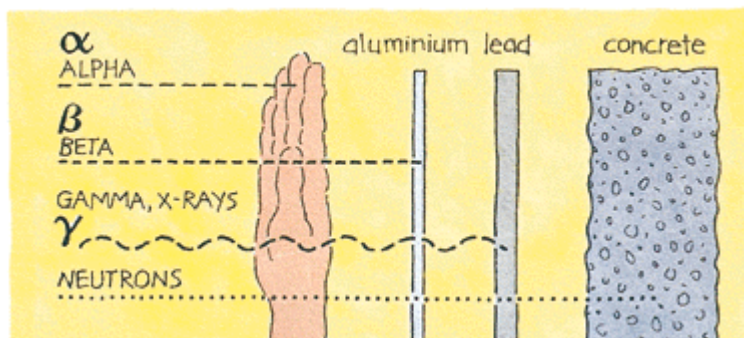
Eric J Hall, Professor of Radiology, College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York. "Radiation and Life".

# Ionizující záření

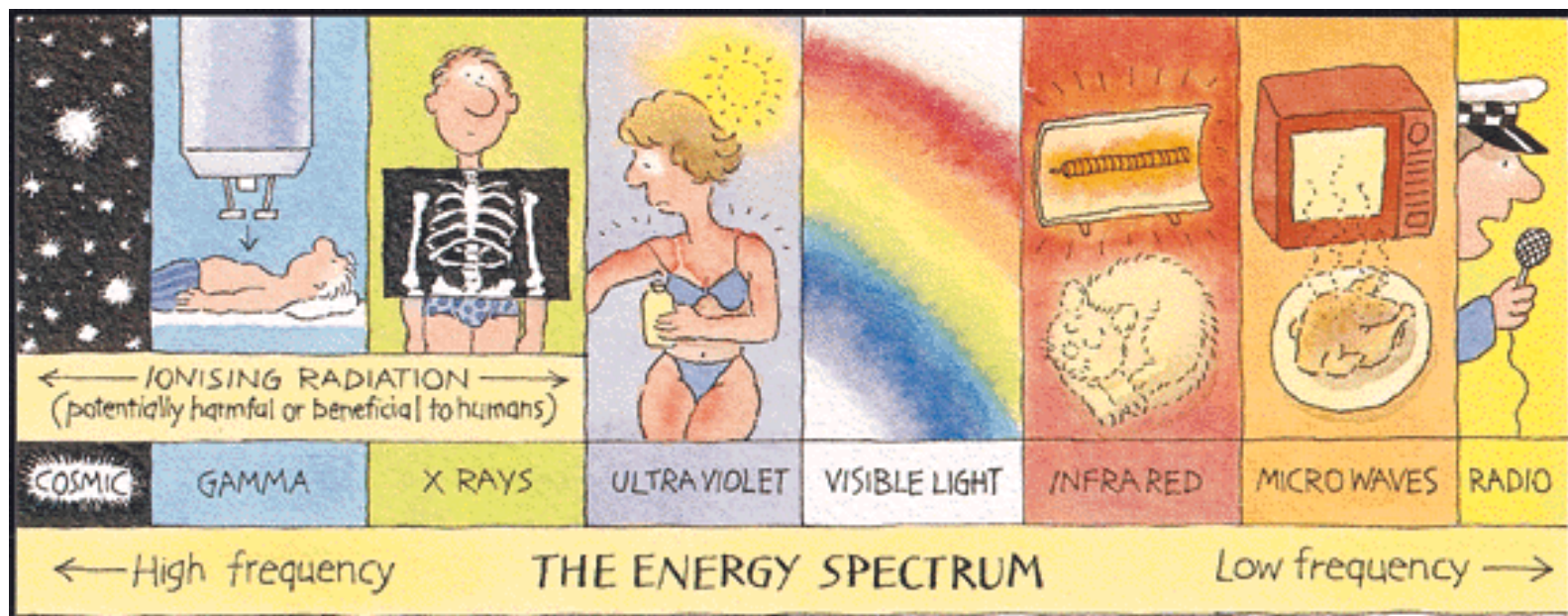
- Záření emitované radioaktivními nuklidy představuje proud hmotných částic resp. fotonů
- Elektromagnetické nebo korpuskulární záření, které při průniku hmotou vyvolává ionizaci (musí mít dostatečně vysokou energii).
- Energie je v rozmezí keV-MeV
- Současně dochází k excitaci atomů a molekul prostředí

# Druhy ionizujícího záření

- Korpuskulární  $\alpha$ ,  $\beta$ , neutrony
- Elektromagnetické  $\gamma$



# Energetické spektrum záření



# Ionizace vs. excitace



- Oba typy interakcí jsou velice rychlé
- Vznikají v poměru 1:2
- Záření není omezeno jen na radioaktivní nuklidy, ale stejně se chová i rtg záření, částice z urychlovačů i kosmické záření

# Ionizující záření

- Pro IZ se velice často používají i jiné názvy
- Jaderné záření
- Radioaktivní záření

# Absorpce, dosah záření, absorpční křivky

- Částice odevzdává postupně látce svoji energii až nakonec ztratí schopnost ionizovat a excitovat – dochází k absorpci
- Tloušťka vrstvy, která úplně absorbuje záření se označuje jako dosah záření



# Jednotky

- Energie sdělená látce je podstatou všech metod měření IZ.
- Veličinou vyjadřující velikost sdělené energie je dávka záření:

$$D = dE / dm$$

(J.kg<sup>-1</sup>) – Gray (Gy)

V praxi se měřené dávky pohybují v širokém rozmezí

# Jednotky

- MeV, jednotka energie
- Roentgen, jednotka expozice [C/kg dry air]
- Becquerel, aktivita [ $s^{-1}$ ]  $\approx$  Curie
- Gray, dávka [J/kg]  $\approx$  rad
- Sievert, dávkový ekvivalent [J/kg]  $\approx$  rem

# Jednotky

- Dávkový ekvivalent = dávka \* konstanta
- Konstanta
  - $\gamma, \beta, X = 1$
  - neutrony = 10
  - $\alpha = 20$

# Zdroje ionizujícího zařízení?

- Přirozené
  - kosmické
    - expozice roste s nadmořskou výškou
  - solární
    - zejm.  $\gamma$ -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
    - .....

# Zdroje ionizujícího záření

- Záření elektromagnetické:
  - zdroje  $\gamma$  záření: radioaktivní nuklidy ( $^{241}\text{Am}$ ,  $^{109}\text{Cd}$ ,  $^{57}\text{Co}$ ....)
  - zdroje rentgenového záření: rentgenové lampy, radioaktivní nuklidy, urychlovače elektronů

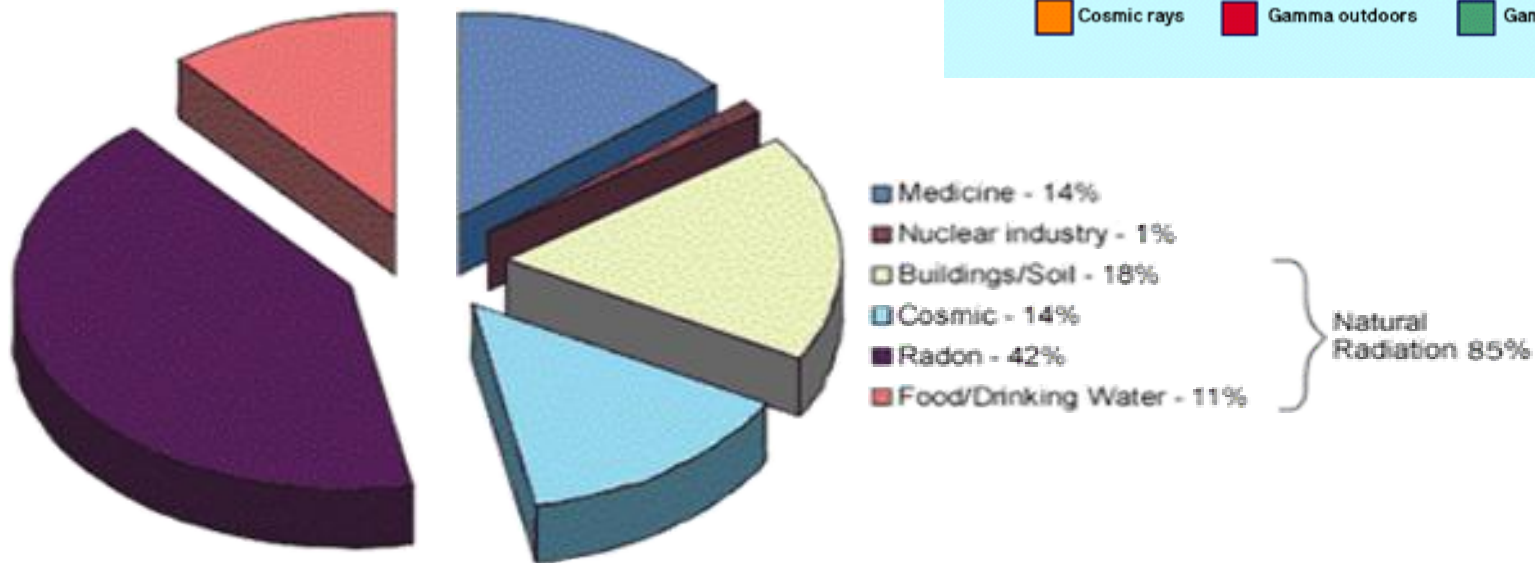
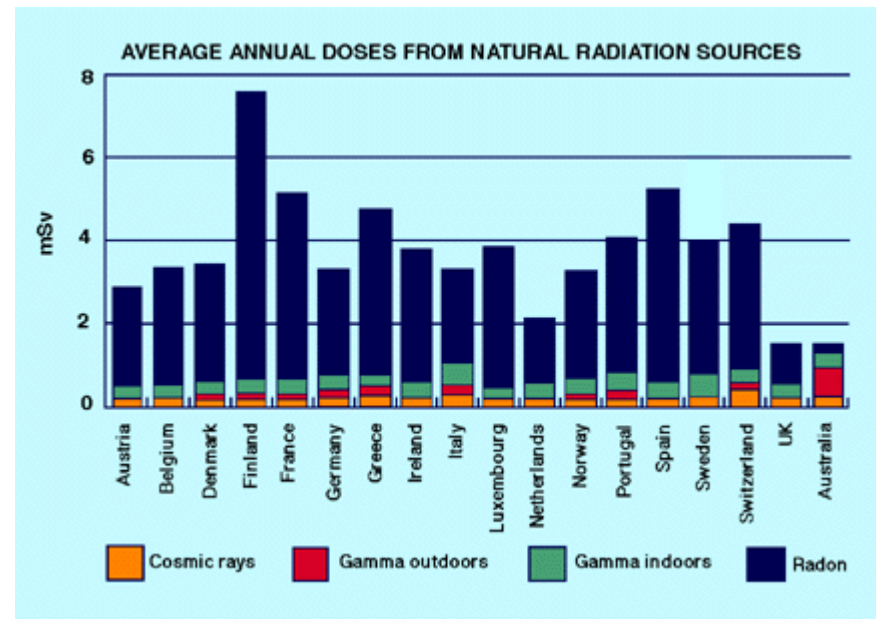
# Zdroje ionizujícího záření

- Záření elektronové:  
radioaktivní nuklidy emitující  $\beta$   
částice, urychlovače elektronů ( $^3\text{H}$ )
- Záření pozitronové:  
radioaktivní nuklidy emitují  
pozitrony ( $^{22}\text{Na}$ )

# Zdroje ionizujícího záření

- Záření těžkých kladných částic:  
radionuklidové zdroje  $\alpha$  záření  
( $^{210}\text{Po}$ ,  $^{226}\text{Ra}$ ), urychlovače
- Záření neutronové:  
neutronový generátor, jaderný  
reaktor

# Zdroje ionizujícího záření

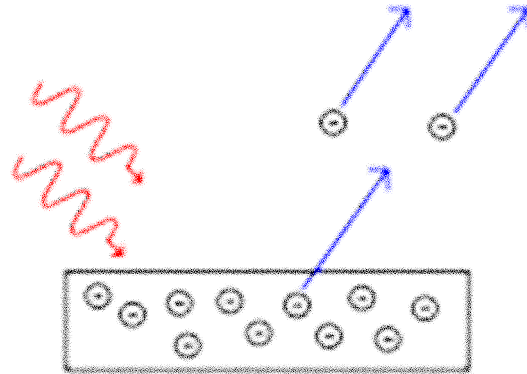




# Interakce záření a hmoty

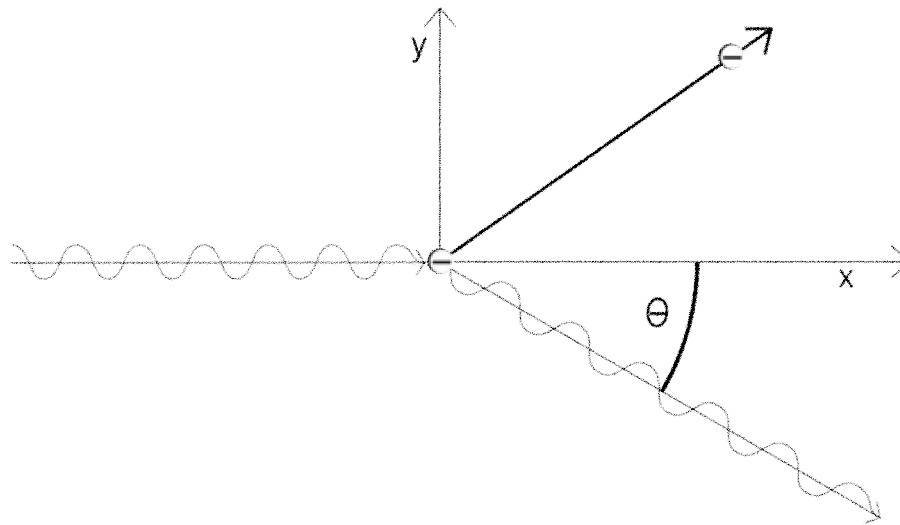
- Fotoelektrický jev
- Comptonův jev
- Tvorba páru elektron pozitron

# Fotoelektrický jev



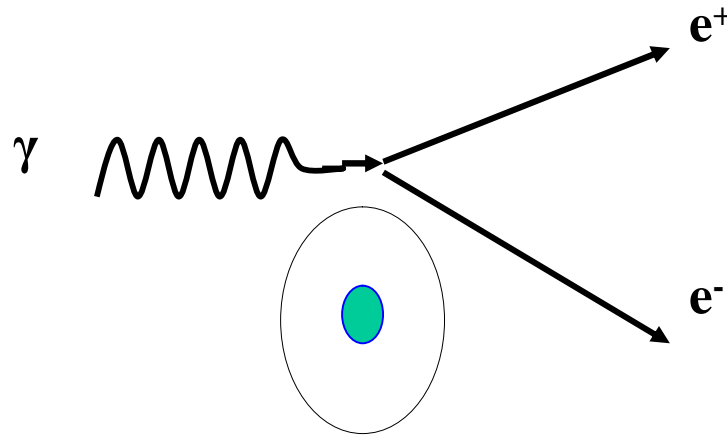
**Fotoelektrický jev** či fotoefekt je fyzikální jev, při němž jsou elektrony uvolňovány (vyzařovány, emitovány) z látky (nejčastěji z kovu) v důsledku absorpce elektromagnetického záření (např. rentgenové záření nebo viditelného světla) látkou.

# Comptonův jev



Fyzikální děj, při kterém se po srážce elektromagnetického záření s atomy pevné látky mění vlnová délka záření v důsledku předání části své energie atomům nebo jejich elektronům.

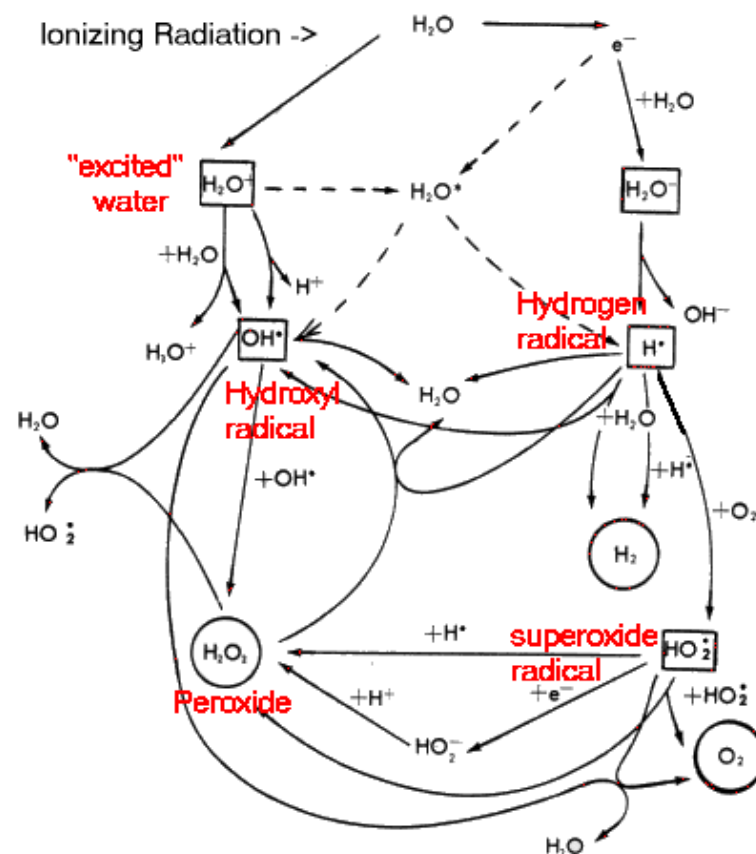
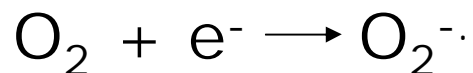
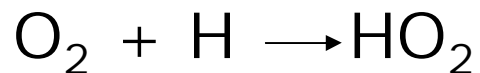
# Tvorba páru elektron- pozitron



V poli atomového jádra se vytvoří  $e^+e^-$  pár

# Chemické účinky ionizujícího záření

- Nejlépe jsou prostudovány radiačně-chemické rce v kapalinách (méně pak v plynech a pevných látkách)
- Pokud voda obsahuje rozpuštěný kyslík, probíhá následující rce:



Kyslíkový efekt !!

# Biologické účinky ionizujícího záření

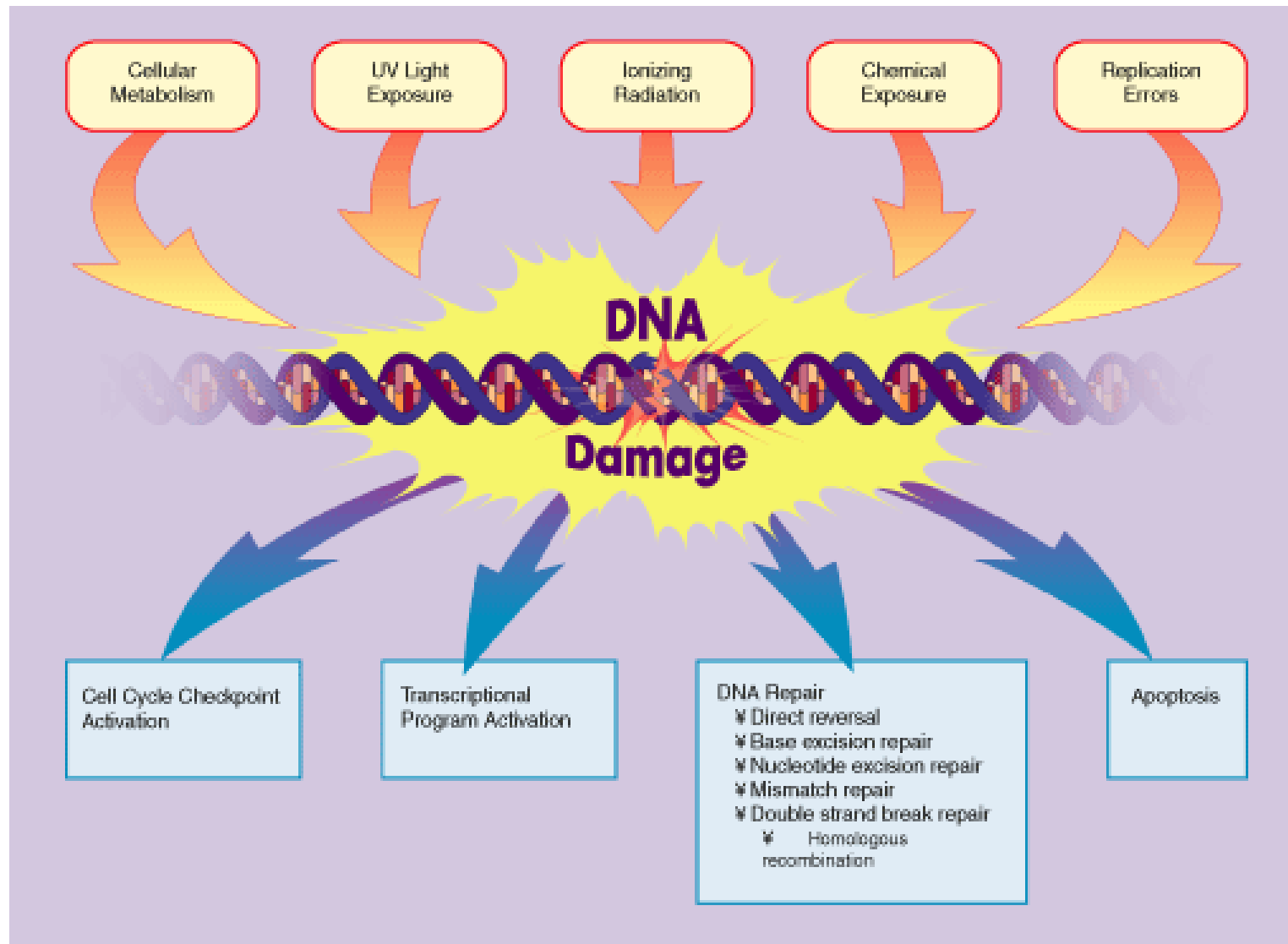
- Přímé účinky = přímá destrukce biomolekul
- Nepřímé účinky = tvorba volných radikálů radiolýzou vody
- Schopnost reparace
- Zásahové teorie matematický vztah mezi dávkou a účinkem

# Poškození DNA

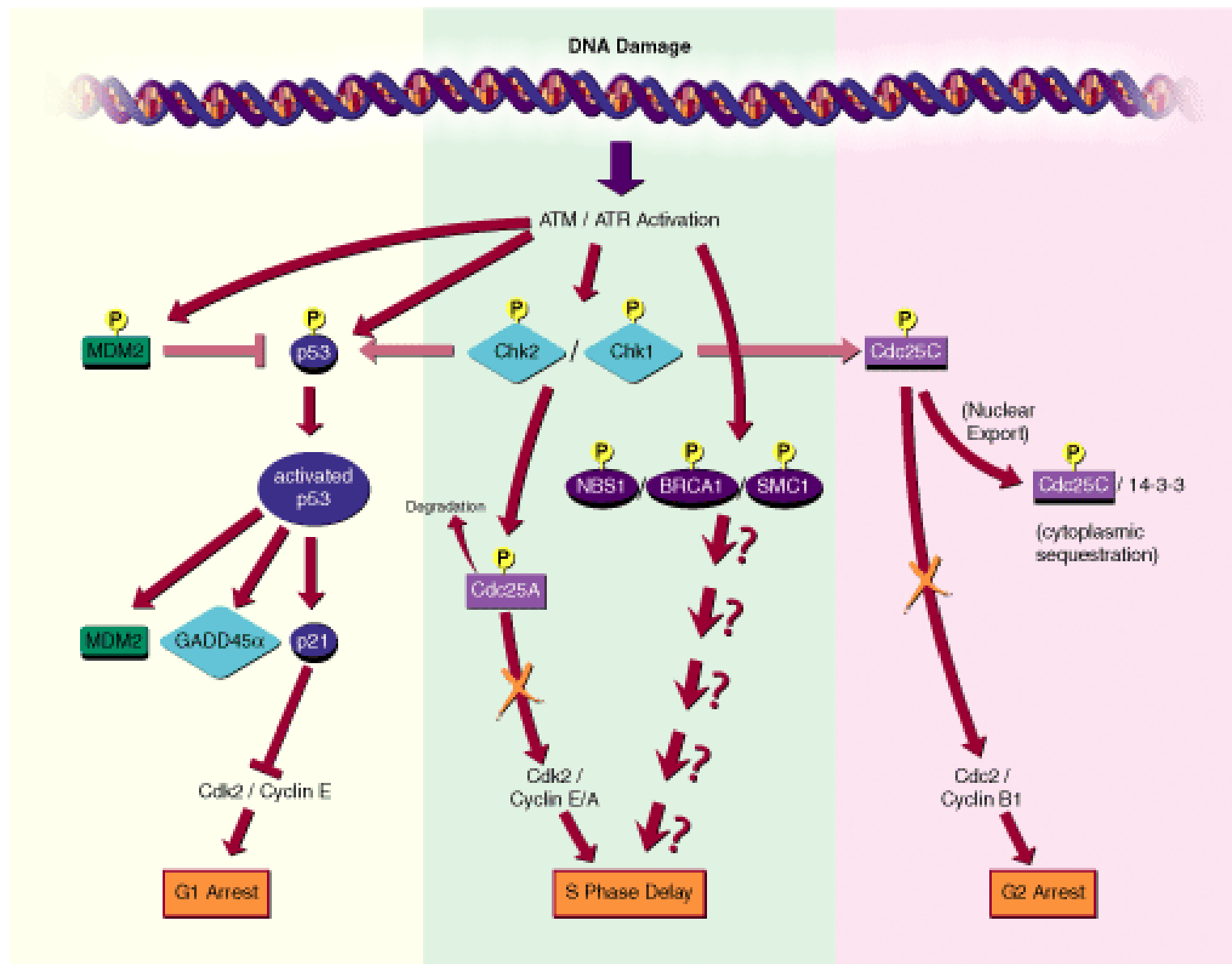
- Velice závažný stav
- Poškození DNA se odrazí v syntéze poškozených proteinů
- Reparační mechanismy DNA
- Rozmnožovací schopnosti buněk



# Mechanisms of DNA Damage

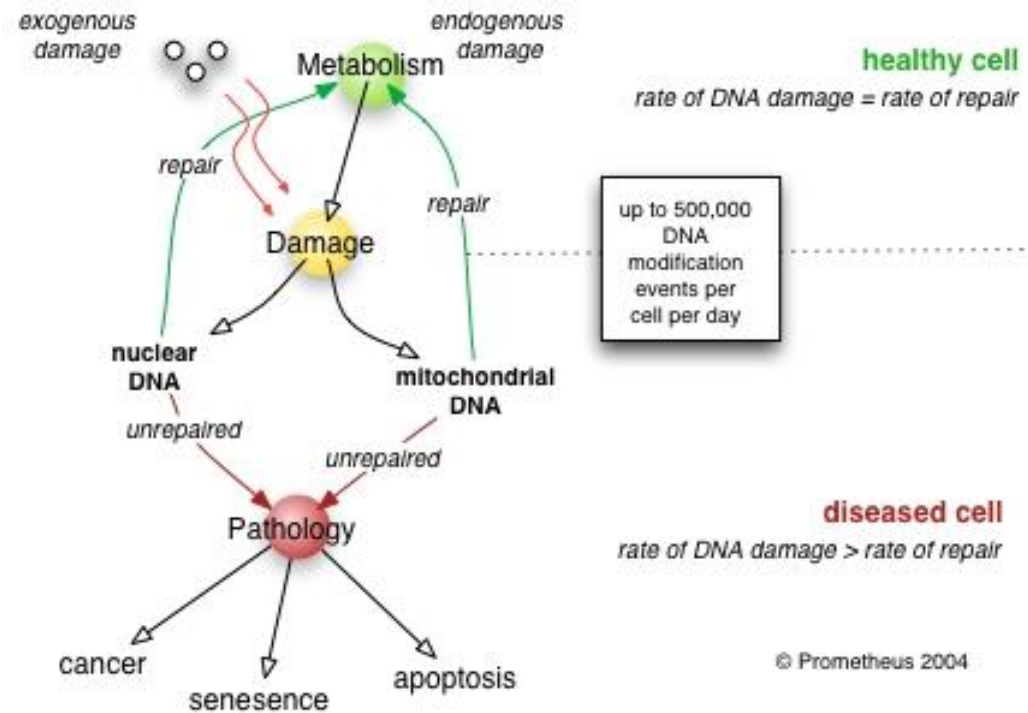






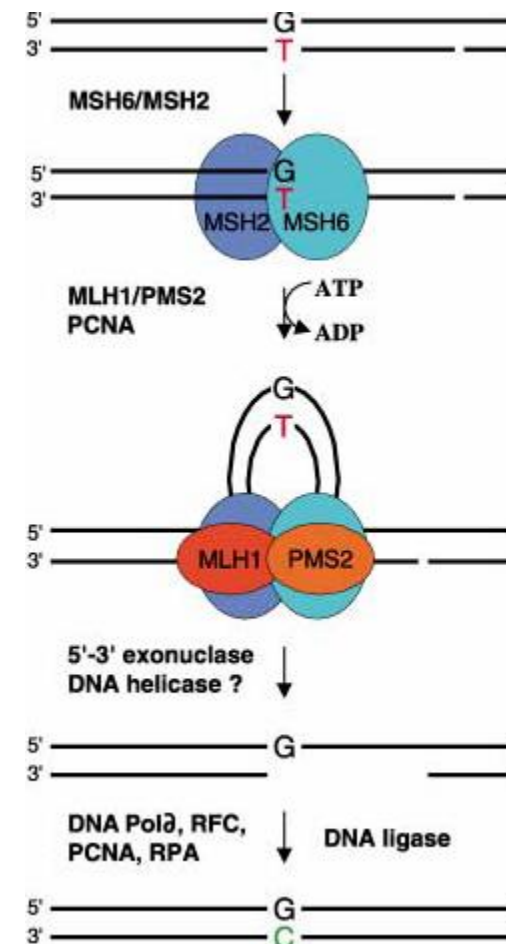
# Reparační mechanismy DNA

- Přímá reparace
- Excisní reparace
- Mismatch reparace
- SSB reparace
- (DSB reparace)



# System oprav chybného párování bází u savců

- Poškozený řetězec DNA obsahuje nesprávně párovanou bázi (T).
- Toto nesprávné párování je rozpoznáno proteinovým heterodimerem MSH6-MSH2 (MutS  $\alpha$ ).
- Proteiny MLH1/PMS2 (MutL  $\alpha$ ) a PCNA (proliferační jaderný antigen) vytvoří na DNA strukturu smyčky (angl. loop structure).
- Enzymy DNA exonukleáza a DNA helikáza degradují tu část řetězce DNA, která obsahuje chybné párování.
- Vzniklá mezera je poté doplněna díky replikačnímu aparátu správnou sekvencí bází.



# Jak může IZ ovlivňovat přenos signálů v buňce ?

- Je předpoklad působení klasickou signální cestou probíhající od memb. receptoru směrem do bun. jádra
- Navíc vlastní poškození DNA aktivuje další signální dráhu

# Klasická signální dráha

- Reversibilní oxidace SH-skupiny ležící v aktivním centru fosfatázy
- Ras protoonkogen – IZ stimuluje zvýšenou produkci tohoto protoonkogenu, což je spojeno s nárůstem radiorezistence buněk
- Samovolná aktivace transkripčního faktoru NF- $\kappa$ B

# Další signální cesta

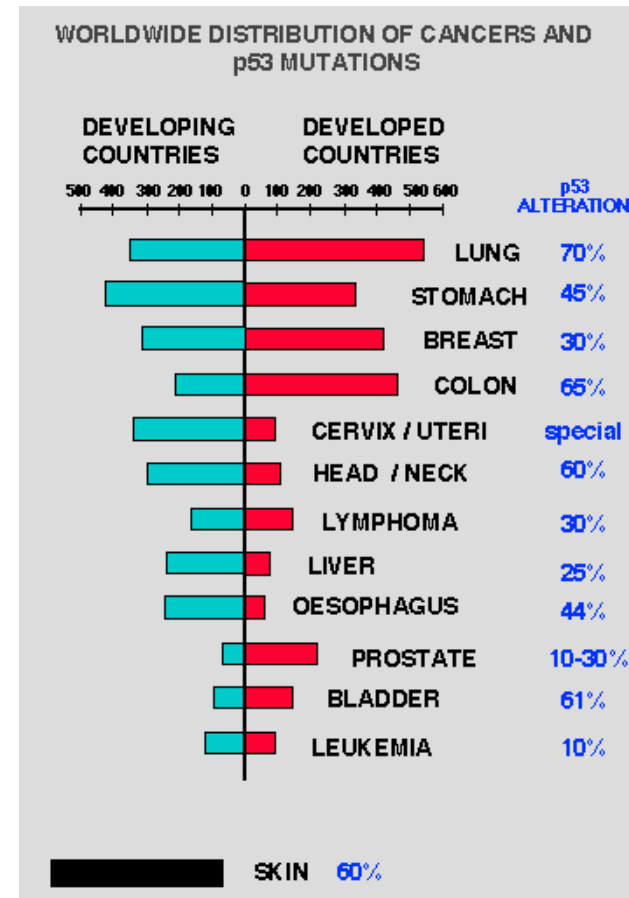
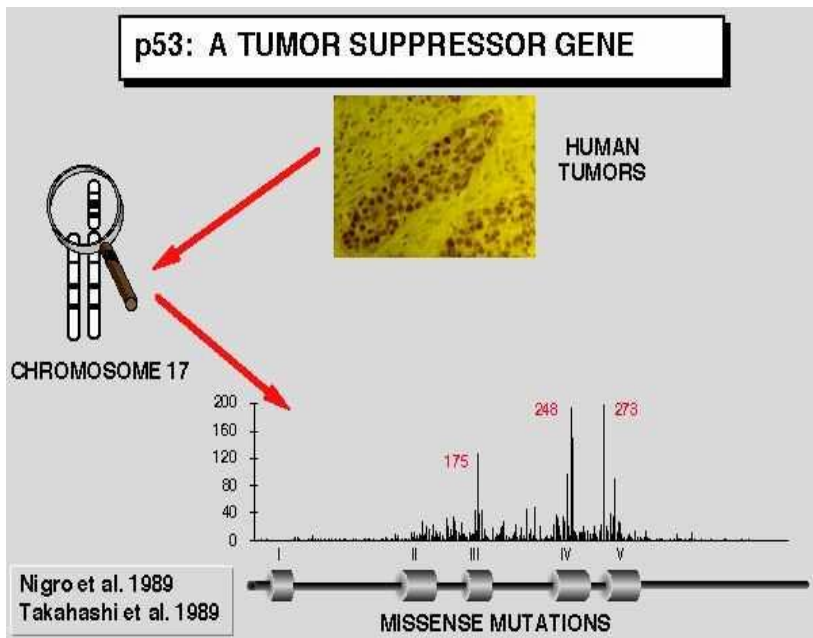
- Aktivace neopravenými nebo nereplikovanými úseky DNA
- Výsledkem je poté blokáda buněčného cyklu v  $G_1/S$  a  $G_2/M$  fázi – poskytnutí času pro reparaci DNA
- Protein p53 – inhibice b.c. příp. apoptóza

# Význam proteinu p53

- Nádorový supresor
- Nejčastější mutace u lidských onkologických onemocnění (nad 50%)
- Sekvenčně specifický transkripční faktor
- Zastavení buněčného cyklu
- Apoptóza
- Diferenciace



# Protein p53 je mutovaný v různých typech nádorů



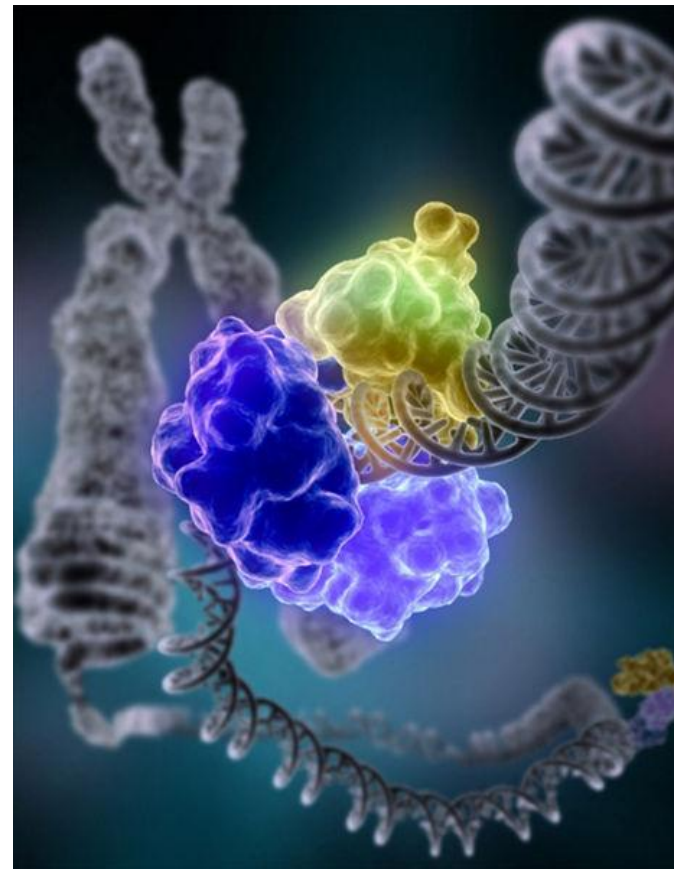


# Úloha dalších transkripčních faktorů

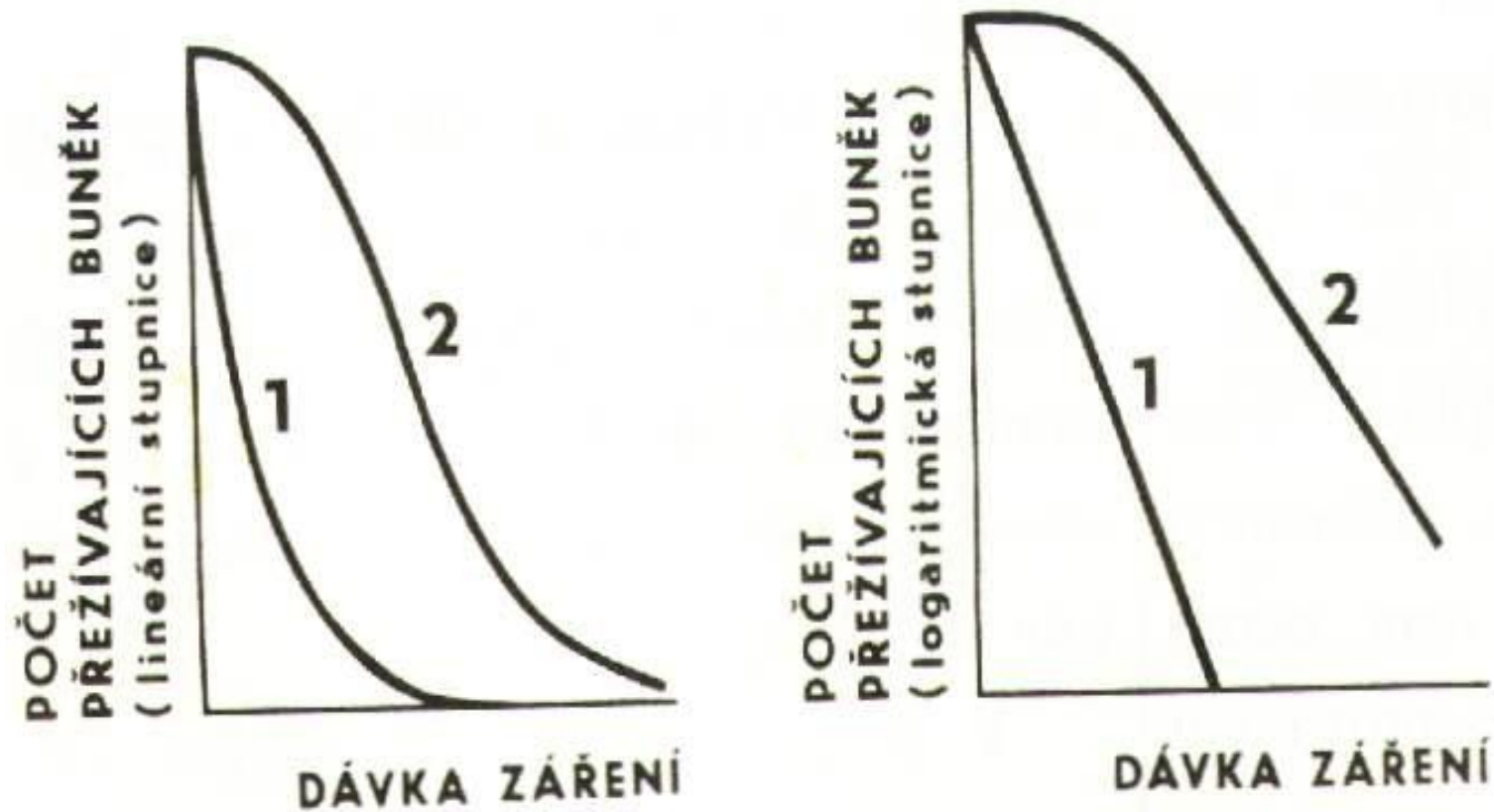
- CDKN1A- inhibitor cyklin dependentních kináz
- RAD 51 – oprava nebezpečných dvojitých zlomů
- C-jun, c-fos a Erg-1 – adaptace na radiační stres

# Závislost IZ na řadě faktorů

- Dávka záření
- Dávkový příkon
- Druh IZ



# Účinky na živý organismus



1 - JEDNOZÁSAHOVÁ KŘIVKA

2 - PĚTIZÁSAHOVÁ KŘIVKA

# Citlivost živých systémů

- Proliferační kinetika tkáně
  - Ireversibilně postmitotické tkáně
  - Intermitotické a reversibilně postmitotické
- Počet buněk v proliferační frakci
  - Při každém ozáření dojde k redukci bb., která je proporcionální růstové frakci.

# Účinky ionizujícího záření na lidský organismus

- Stochastické účinky (prahová hodnota)
- Deterministické účinky

# Deterministické účinky

- Jsou takové, které se projeví po ozáření celého těla, nebo určité tkáně jednorázově
- Závislost pravděpodobnosti výskytu určitého poškození na ekvivalentní dávce má esovitý charakter

# K deterministickým účinkům řadíme:

- Akutní nemoc z ozáření (radiační syndrom)
- Lokální akutní poškození kůže
- Poškození plodu
- Poruchy plodnosti
- Zákal oční čočky

# Stochastické účinky

- Jsou důsledkem poškození malého počtu buněk
- Mohou se projevit po jednorázovém ozáření podprahovou dávkou, nebo při chronickém ozařování tkáně nebo celého těla



# Charakter biologického účinku

## • Deterministický

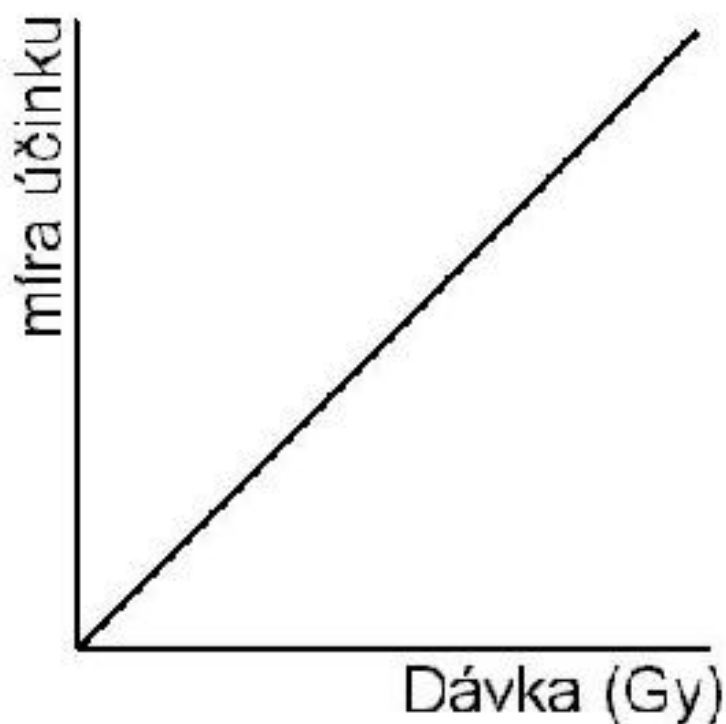
- závažnost závisí ("je determinována") na dávce
- manifestace specifická
  - poškození typických tkání a orgánů
- efekt se objevuje jen při překročení prahové dávky
- poškození je důsledkem zániku velkého množství buněk
- nástup příznaků brzy po expozici (krátká latence)
- typy:
  - akutní radiační 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*

## • Stochastický

- pravděpodobnost roste s dávkou (ne závažnost!)
- manifestace nespecifická
  - poškození různých tkání a orgánů
- plynulý nárůst rizika bez "bezpečné" prahové dávky
- k efektu stačí poškození jediné buňky
- manifestace opožděná (dlouhá latence, typicky roky)
- typy:
  - somatické mutace - nádory
    - leukemie, št. žláza, plíce, ml. žláza, skelet
  - germinativní mutace (oocyt, spermie) – vrozený genetický defekt

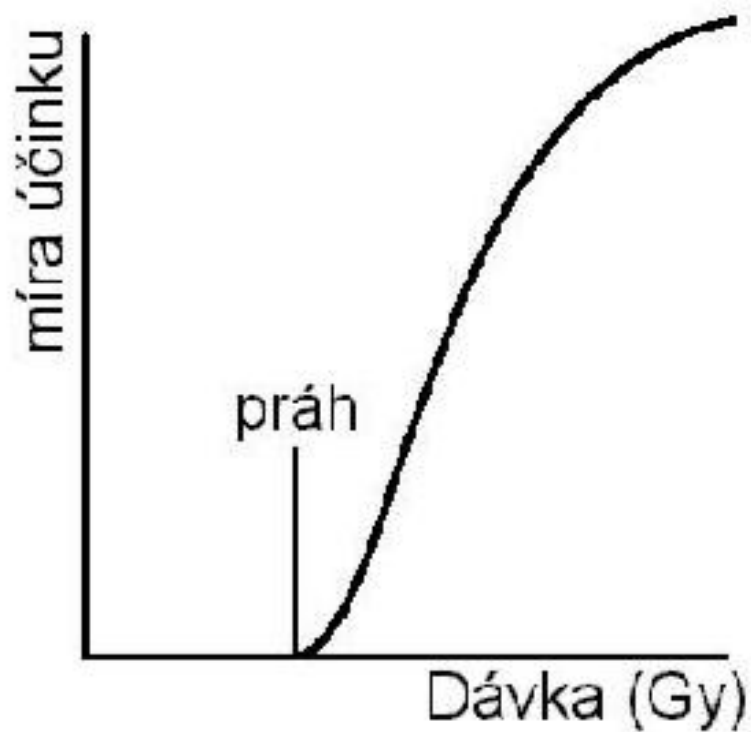
# Stochastické vs. Deterministické účinky – grafické znázornění

účinky stochastické

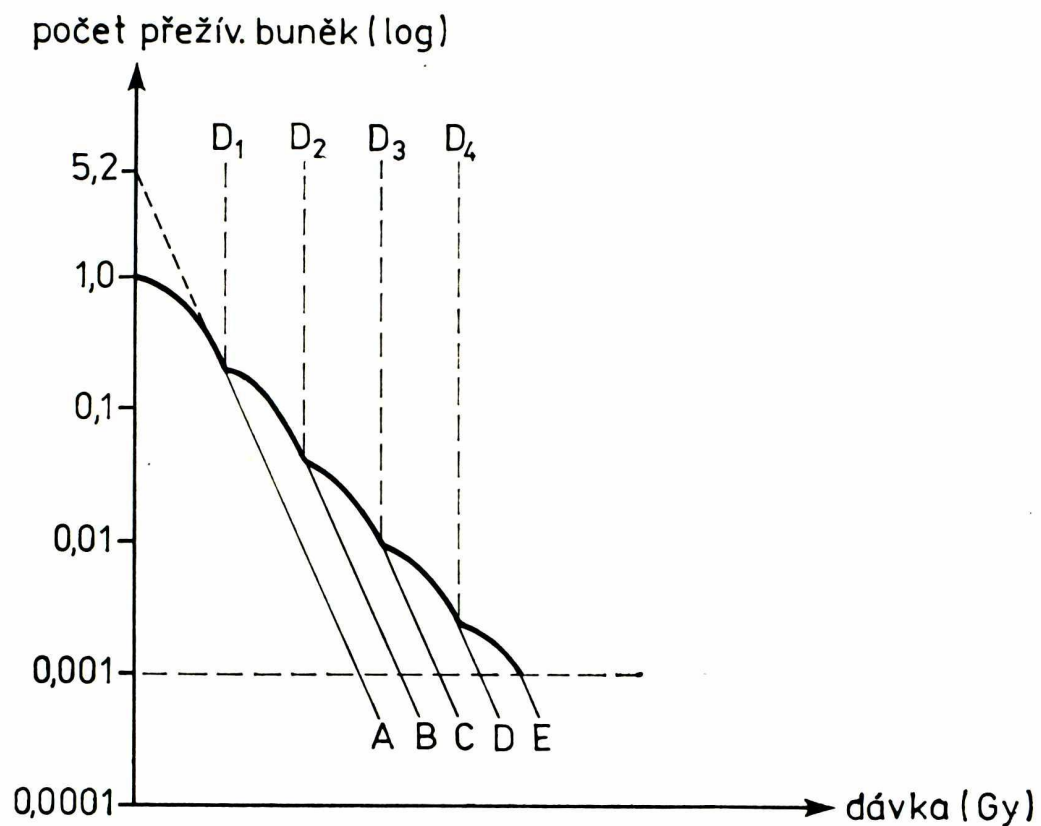


a

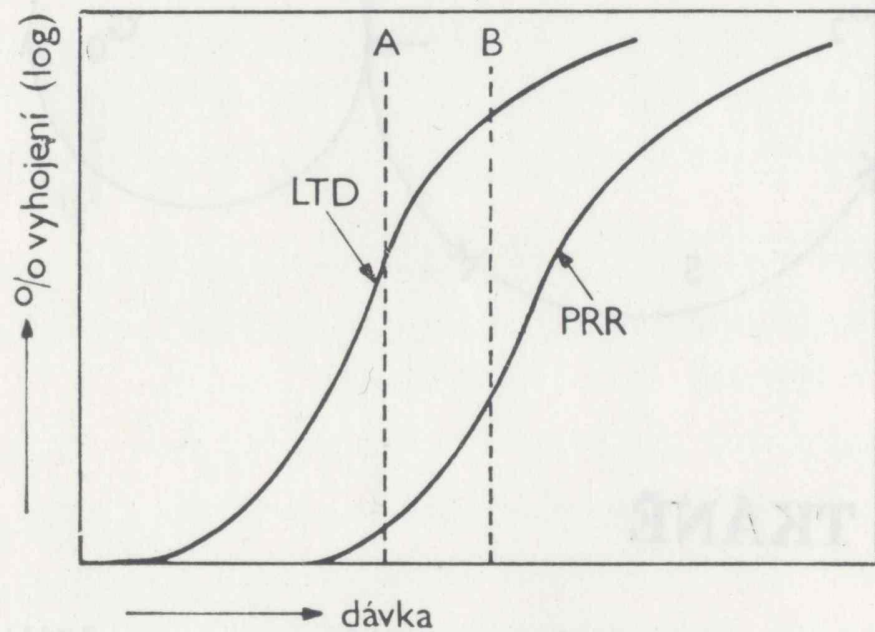
účinky deterministické



b



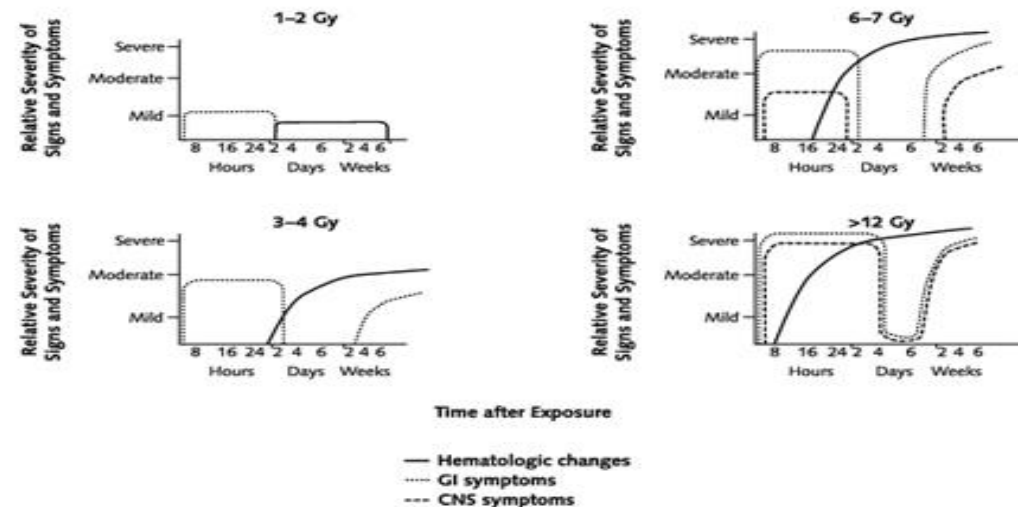
Obr. 297. Vliv frakcionace ozáření: křivka A — přežití buněk po jednorázovém ozáření, křivky B—E — přežití buněk po opakovaných dávkách. K docílení snížení počtu buněk na 0,001 je u křivky E třeba skoro dvojnásobné dávky než u křivky A.



Obr. 296. Radioterapeutický poměr: křivka LTD (letální tumorová dávka) — destrukce nádoru, křivka PRR (postradiační reakce) — poškození zdravé tkáně; A—B — radioterapeutický poměr.

# Akutní radiační syndrom

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

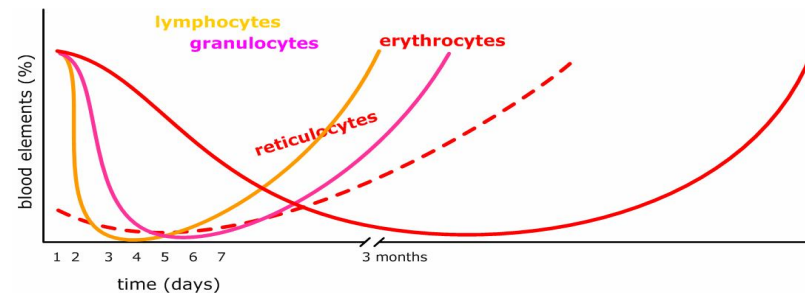
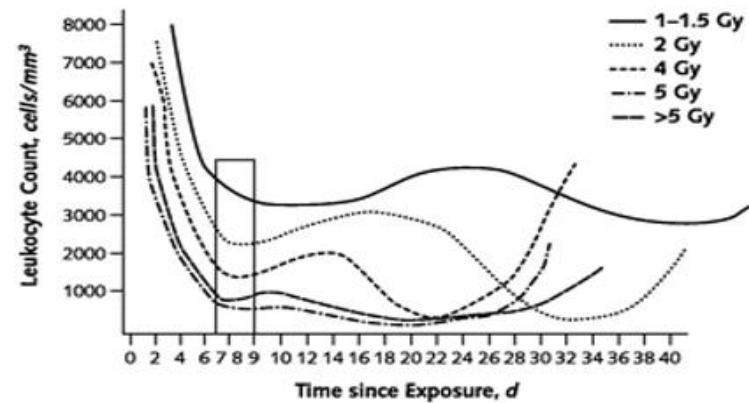


# Akutní radiační syndrom

- Haematopoetický syndrom ( $>1\text{Gy}$ )
  - 1) retikulocytopenie, lymfopenie + granulocytóza
  - 2) granulocytopenie ( $\rightarrow$  imunodeficience)
  - 3) trombocytopenie ( $\rightarrow$  krvácivost)
  - 4) anemie ( $\rightarrow$  hypoxie)
- GIT syndrom ( $>10\text{Gy}$ )
  - časný (hodiny) – nevolnost, zvracení, diarrhea
  - pozdní (dny) – ztráta intestinální integrity
    - malabsorpce, dehydratace, toxemie/sepse, ileus, krvácení
- Cerebrovaskulární syndrom (desítky Gy)
  - bolest hlavy, porucha kognitivních funkcí, dezorientace, ataxie, křeče, vyčerpání a hypotenze
- Kožní
  - erytém, popáleniny, edém, porucha hojení ran
  - epilace

# Hematopoetický syndrom

- ozáření kostní dřeně (>1Gy) vede k exponenciálnímu zániku buněk -  
**hematologická krize**
  - hypoplazie až aplazie dřeně + periferní pancytopenie (infekce, krvácení)
- subpopulace **kmenových bb** je selektivně více **radiorezistentní**, (pravděpodobně díky převaze bb. v G<sub>0</sub> fázi)
  - nezbytné pro regeneraci
- anemie je pozdním důsledkem (erythrocyty ~120 dní)!
- masivní **stresová reakce** (glukokortikoidy) přispívají k lymfopenii (cytolytický efekt) a paradoxně oddalují nástup granulocytopenie (uvolnění zásob. granulocytů ze sleziny)



# Embryo, fetus, germinativní bb.

- 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
    - zvýš. náchylnost k nádorovým onem. u dětí (leukemie)
  - později
    - značná rezistence
- Sterilita
  - spermatogeneze – dočasná sterilita u mužů
  - ovaria – nutná velká dávka k vyvolání sterility u žen
- Germinativní mutace
  - vrozené abnormality



## IONIZUJÍCÍ ZÁŘENÍ A BUŇKY IMUNITNÍHO SYSTÉMU

*extrémně  
citlivé*

*relativně  
rezistentní*

kmenové  
buňky  
krvetvorby

B lymfocyty  
*induktorová  
fáze*

TH T<sub>S/C</sub>  
lymfocyty  
*bez Ag  
stimulace*

T lymfocyty  
*po Ag  
stimulaci*

NK buňky

zralé  
granulocyty

makrofágy  
plazmatické  
buňky

## MECHANISMUS PŮSOBENÍ

alterace, genetického  
aparátu buňky

tvorba reaktivních  
mediátorů z O<sub>2</sub>

modulace signálních  
systémů

# Měření IZ

- Dávka
- Dávkový příkon (dávka za čas)
  - Ionizační komůrka (GM počítač modifikace)
  - Scintilační počítače
  - Filmový dozimetr
  - Termoluminiscenční dozimetr
  - Polovodičové dozimetry

# Radiační ochrana

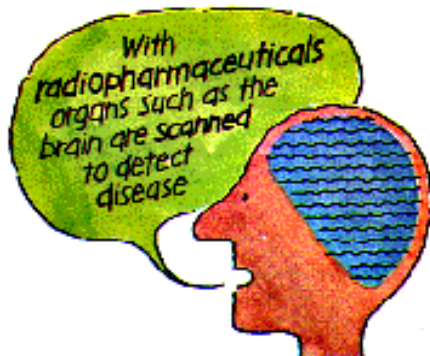
- Absorpce záření atomy
- Efekt vzdálenosti
- Dávkový příkon

# Léčebné účinky ionizujícího záření

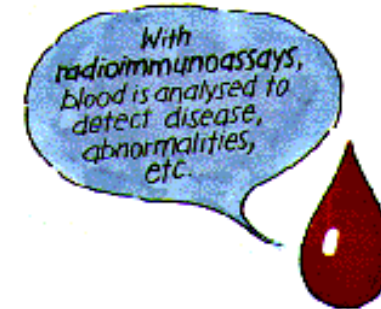
- Teleterapie ( $^{60}\text{Co}$ )
- Kontaktní terapie ( $^{32}\text{P}$ ,  $^{90}\text{Sr}$ )
- Brachyterapie ( $^{60}\text{Co}$ ,  $^{137}\text{Cs}$ )
- Endoterapie ( $\text{Na}^{131}\text{I}$ )
- Radioimunoterapie

# Ionizující záření a medicína

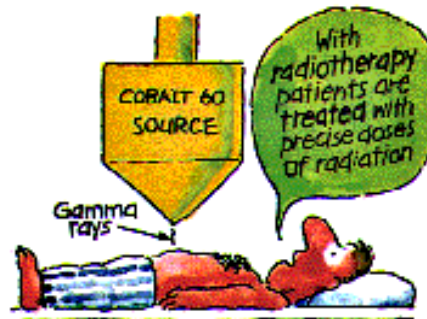
Diagnostika



RIA



Terapie



# Hormeze

- Stimulující účinky malých dávek záření (1913)
- Mikroorganismy
- Rostliny
- Živočichové
- Člověk