

Radiační biofyzika

Přednáška 10 2023

**BIOLOGICKÉ ÚČINKY
IONIZUJÍCÍHO ZÁŘENÍ I.**

- **Deterministické účinky**
- **Stochastické účinky**

Martin Falk





CORONAVIRUS (COVID-19)

In the following,
ARS = Acute Radiation Syndrome
(i.e. it doesn't mean Acute Respiratory Syndrome ;-)

DETERMINISTICKÉ ÚČINKY IZ u člověka – CELOTĚNÍ OZÁŘENÍ

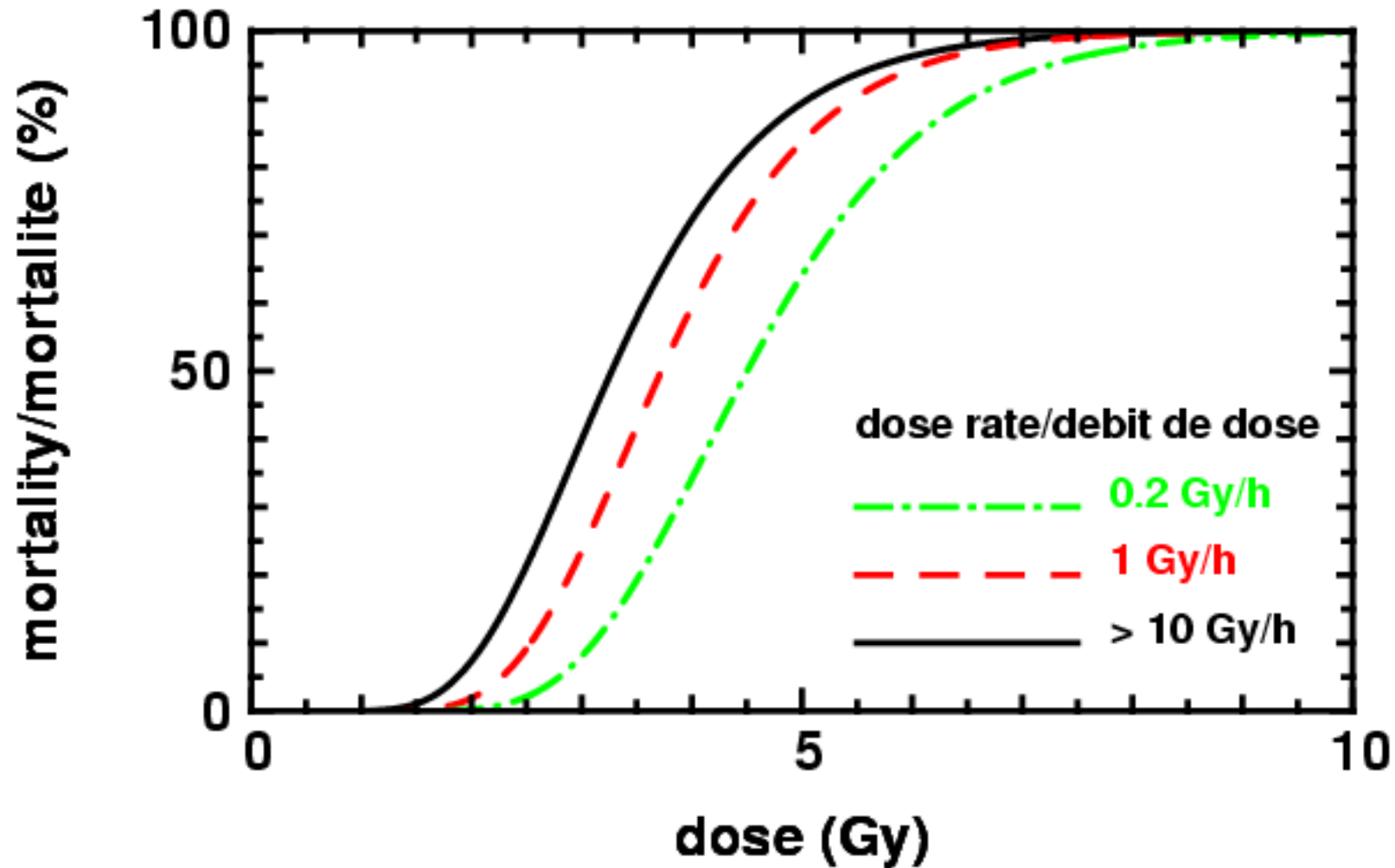
I. Akutní nemoc z ozáření (Acute Radiation Syndrome, Radiation Sickness)

- týká se celého těla a vzniká po celotělním ozáření (nebo ozáření větší části těla)
- rozlišujeme tři formy podle velikosti absorbované dávky záření a podle příznaků:
 1. **Dřeňová (hematopoetická) forma** (poškození krvetvorby)
 2. **Střevní (gastrointestinální) forma** (poškození střevního epitelu)
 3. **Nrvová (neurovaskulární) forma** (poškození cév mozku)
 - 3a) **Taxonemická (cévní, kardiovaskulární) forma** (těžké hematodynamické poruchy)
 - 3b) **Cerebrální forma** (poruchy CNS)

Různé příznaky jsou dány **různou citlivostí buněk k IZ**: nejcitlivější jsou rychle se dělící buňky, naopak pomalu se dělící buňky jsou poměrně radiorezistentní

Nemoc z ozáření u člověka – dávky **větší než 0,7 Gy**, nejcitlivější krevní buňky, dále střevní a nejvíce rezistentní se jeví nervové buňky, které se nemnoží.

Mortality - IR Dose – Dose Rate Relationship



CITLIVOST BUŇEK K IZ PRO DETERMINISTICKÉ ÚČINKY

na základě citlivosti k IZ můžeme buňky rozdělit do 5 skupin:

1. Velmi citlivé

- aktivní kostní dřev
- pohlavní orgány
- střeva
- lymfoidní orgány

2. Citlivé

- kůže
- oční čočka
- epiteliální výstelky (povrchy jícnu, žaludku apod.)

3. Méně citlivé

- rostoucí chrupavky
- rostoucí kosti
- jemné cévy

5. Málo citlivé

- zralé chrupavky
- zralé kosti
- plíce a dýchací ústrojí
- endokrinní žlázy
- žlázy trávicího ústrojí

6. Rezistentní

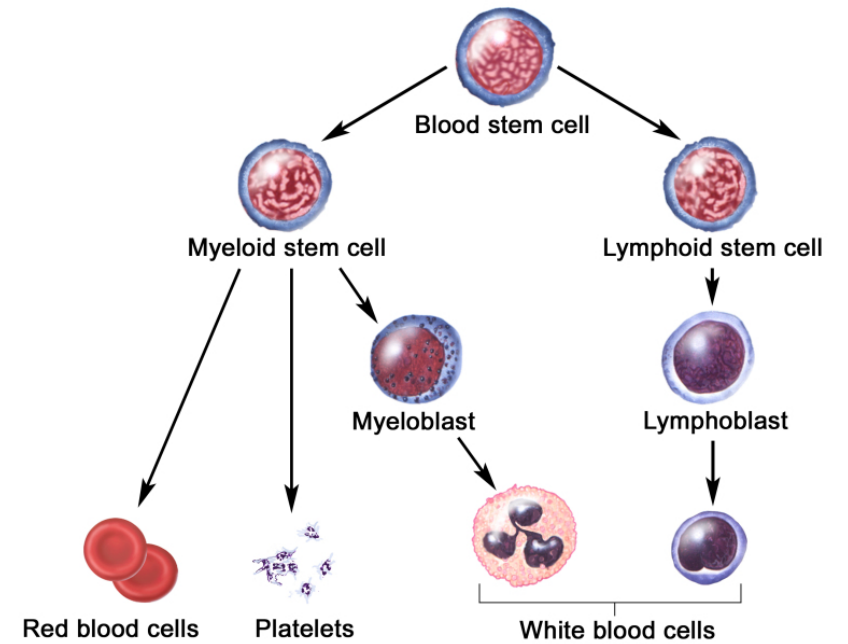
- svaly
- CNS (10ky Gy pro poškození)

Příčina ARS

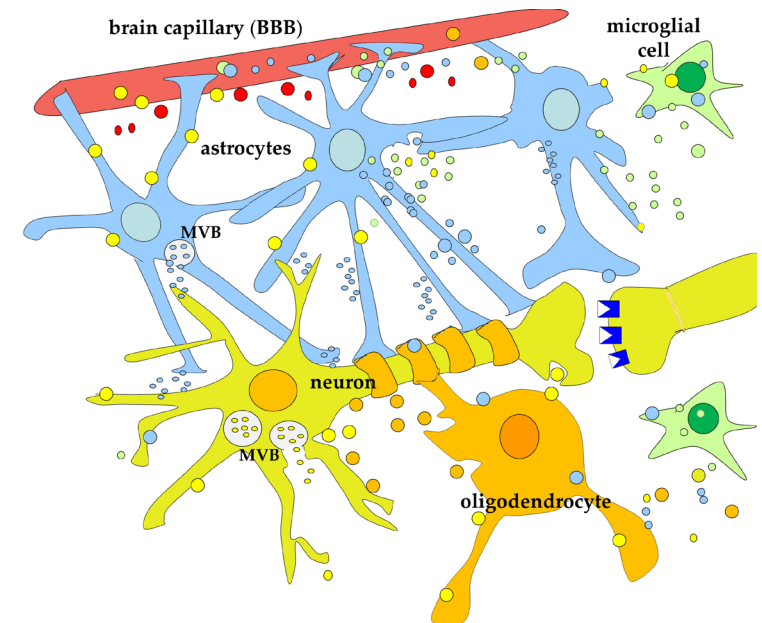
In hierarchically organized tissues (e.g., blood): Radiation injury occurs most readily in tissues and organs consisting of rapidly proliferating cells; examples include the bone marrow, the lining of the gastrointestinal tract, and skin, where progenitor cells multiply continuously to replace the mature cells that are constantly being lost through normal aging.

The effects of radiation on these organs result primarily from the destruction of the progenitor cells and the consequent interference with the replacement of mature cells, which is vital to the maintenance of tissue structure and function.

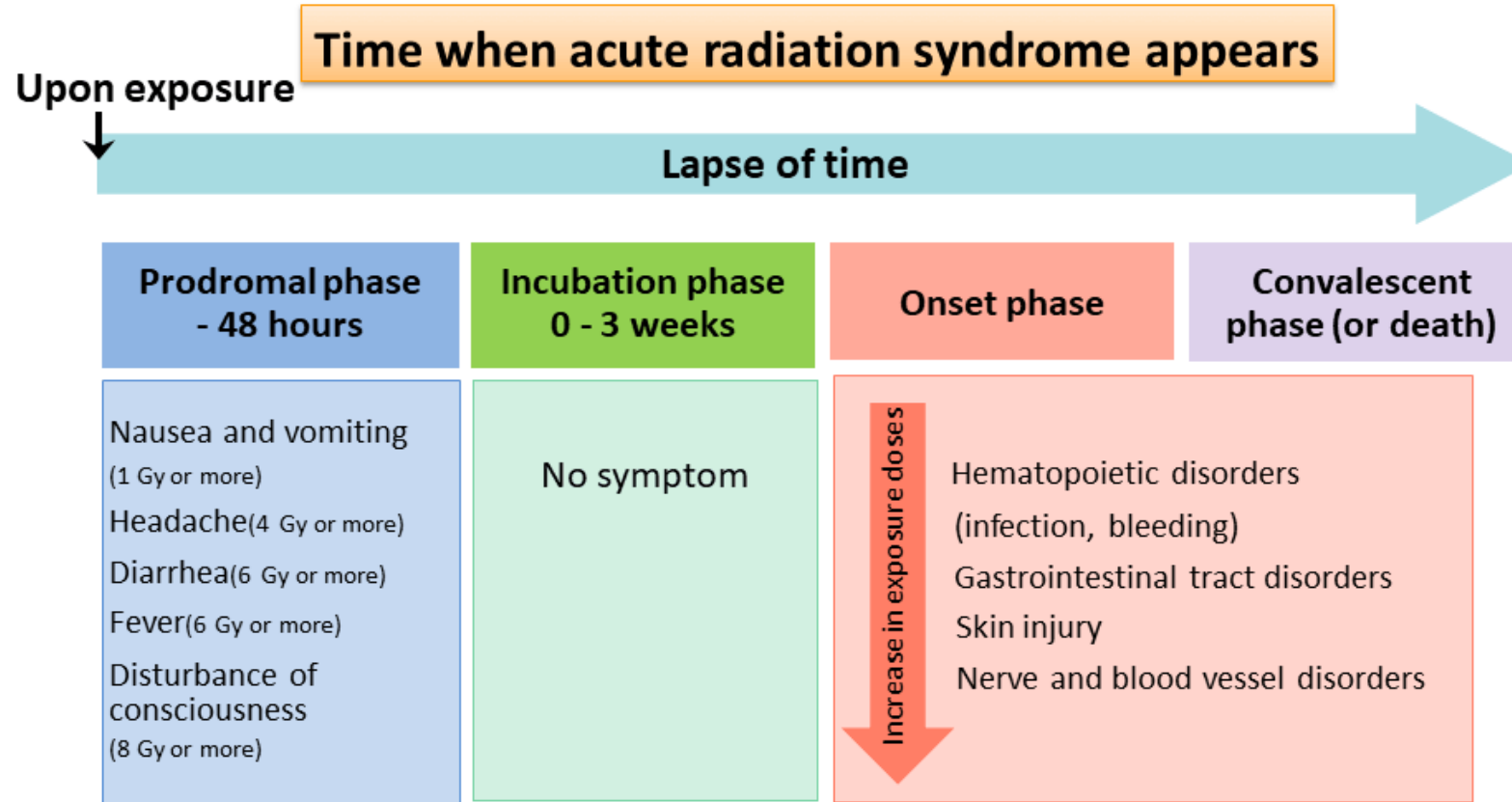
On the other hand, non-hierarchically organized or flexible tissues are composed of functional slowly proliferating cells with slow cell turnover. The expression of injury caused by mitotic cell death and the development of signs and symptoms is dose-dependent and the latency period is long of months or years.



© 2007 Terese Winslow
U.S. Govt. has certain rights



Acute Radiation Syndromes



* Acute radiation syndromes observed in the case of whole-body exposure to radiation exceeding 1 Gy (1,000 mGy) at one time

Gy: Grays

Source: "Basic Knowledge on Radiation" (a text for the Emergency Exposure Medical Treatment Training), Nuclear Safety Research Association

Four clinical phases of ARS:

1. Prodromal phase: is the initial phase of acute illness.

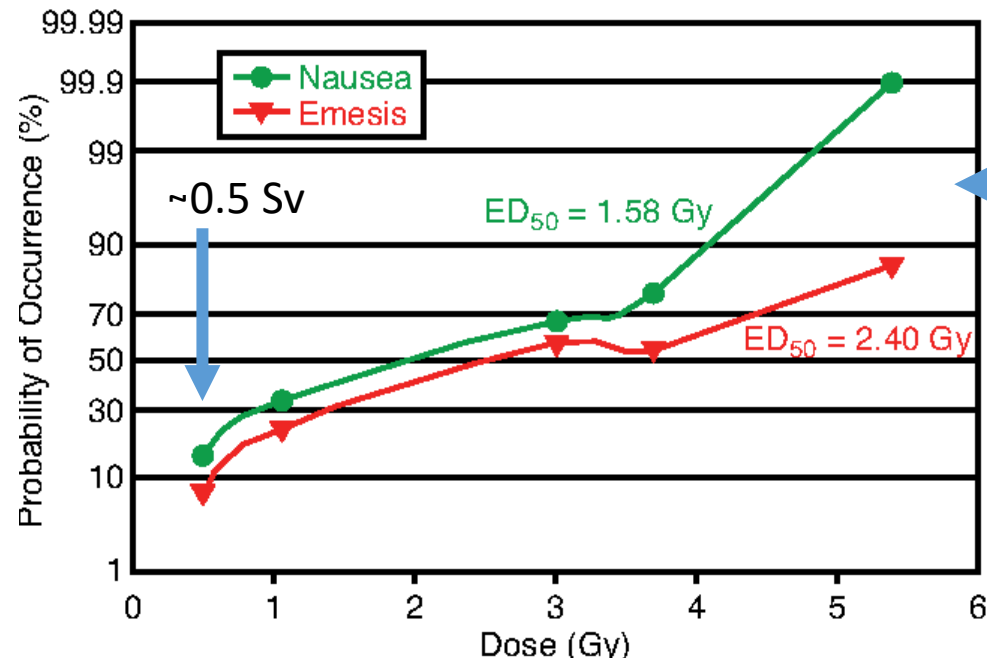
Signs and symptoms appear within 1–3 days after the exposure characterized by

- nausea,
 - vomiting,
 - anorexia,
 - Malátnost
 - únava
 - Headache
 - Diarrhoea
 - závratě
 - fever,
 - and early skin erythema (according to IR dose).
- | |
|------------|
| 0,7 – 1 Gy |
| 1 – 2 Gy |
| 4 – 6 Gy |
| 6 – 8 Gy |
| 8 – 10 Gy |



PRODROMAL PHASE OF ARS

- Depending on the dose received these symptoms can be mild viral like or severe.
- The onset of vomiting is also related with absorbed dose and can be seen **within few minutes** after a high dose exposure.



Incidence of nausea and emesis as a function of dose. Research performed at Oak Ridge Associated Universities for the National Aeronautics and Space Administration. Adapted with permission from Taylor and Francis and Oak Ridge Associated Universities.

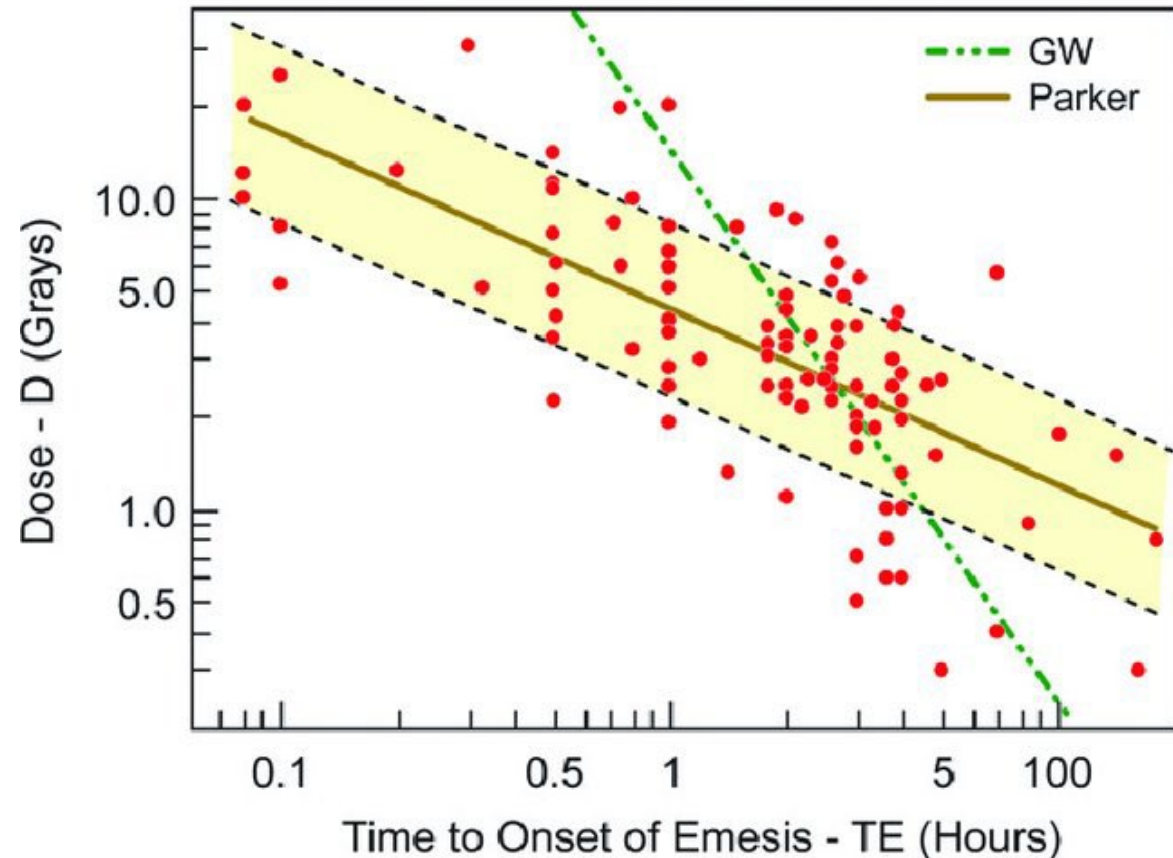
Tab. 4.2 Projevy prodromální fáze při ozáření různými dávkami

Příznak	Stupeň závažnosti ANO (dávka, Gy)			
	I (0,7–2 Gy)	II (2–4 Gy)	III (4–6 Gy)	IV (> 6 Gy)
zvracení (začátek a intenzita)	za 2 hod. a více, <u>jednorázové</u>	za 1–2 hod., <u>několikrát</u>	za 0,5–1 hod., <u>mnohokrát</u>	za 5–20 min, <u>nezkrotné</u>
průjem	zpravidla není přítomen	zpravidla není přítomen	zpravidla není přítomen	<u>může být</u>
stav vědomí	bdělý	bdělý	bdělý	<u>zmatený</u>
teplota těla	normální	subfebrilní	subfebrilní	<u>38–39 °C</u>
stav kůže a sliznic	normální	lehká, přechodná hyperemie	mírná, přechodná hyperemie	<u>intenzivní hyperemie</u>
délka trvání prodromální fáze	krátká, trvá <u>několik hodin</u>	<u>až 24 hod.</u>	<u>až 48 hod.</u>	<u>více než 48–72 hod.</u>
pohybová aktivita	dostatečná	nejsou pozorovány žádné pravidelné poruchy	nejsou pozorovány žádné pravidelné poruchy	<u>adynamie</u>

Time to onset of emesis in dependence of IR dose

Figure:

- An early clinical indicator of the degree of exposure to ionizing radiation is the **time to onset of emesis**.
- The more vertical single regression line was fitted by Goans and Waselenko to 108 data points contained in the REAC/TS database.
- A reanalysis by Parker and Parker of the same data includes a new best fit line



• [Radiology](#) 254(3):660-77, DOI: [10.1148/radiol.09090330](https://doi.org/10.1148/radiol.09090330)

Four clinical phases of ARS: PRODROMAL PHASE

- Patogeneze prodromální fáze značně složitá (a ne zcela jasná):
- Nauzea a zvracení:
 - **podrážděním chemoreceptivní trigger zóny v centru zvracení** biologicky aktivními látkami, které se objevují v krvi po ozáření (biogenní aminy, regulační peptidy, prostaglandiny, aj. endogenní regulační molekuly)
 - Centrum zvracení se aktivuje **i patologickou aferentní impulzí z interoreceptorů gastrointestinálního traktu:**
(1) post-IR narušení periferní dopamin a serotoninergické mediace → **(2) gastrostáza** (porucha vyprazdňování žaludku) → **(3) aferentní impulzace z interoreceptorů**
- Spazmy a bolesti břicha, tenezmy a průjem: zesílením motorické a sekreční funkce střev útlakem reabsorbce vody ze střev do krevního řečiště
- Časné neumotorické a neurovaskulární efekty:
 - **(1) narušením katecholaminergické regulace CNS**
 - **(2) poruchami hemo- a likvorodynamiky v mozku** a
 - **(3) celkovou intoxikací organismu produkty rozpadu radiosensitivních tkání**
- UKONČENÍ PRODNROMÁLNÍ FÁZE: **toxické metabolity cirkulující v krvi ve značné míře rozkládají nebo vylučují**, pokles patologické repulzace v CNS, obnovení funkce poškozených tkání, krvetvorba sice poškozena ale stále ještě kompenzována zachovalými rezervami → **přechod do LATENTNÍ FÁZE**

Four clinical phases of ARS:

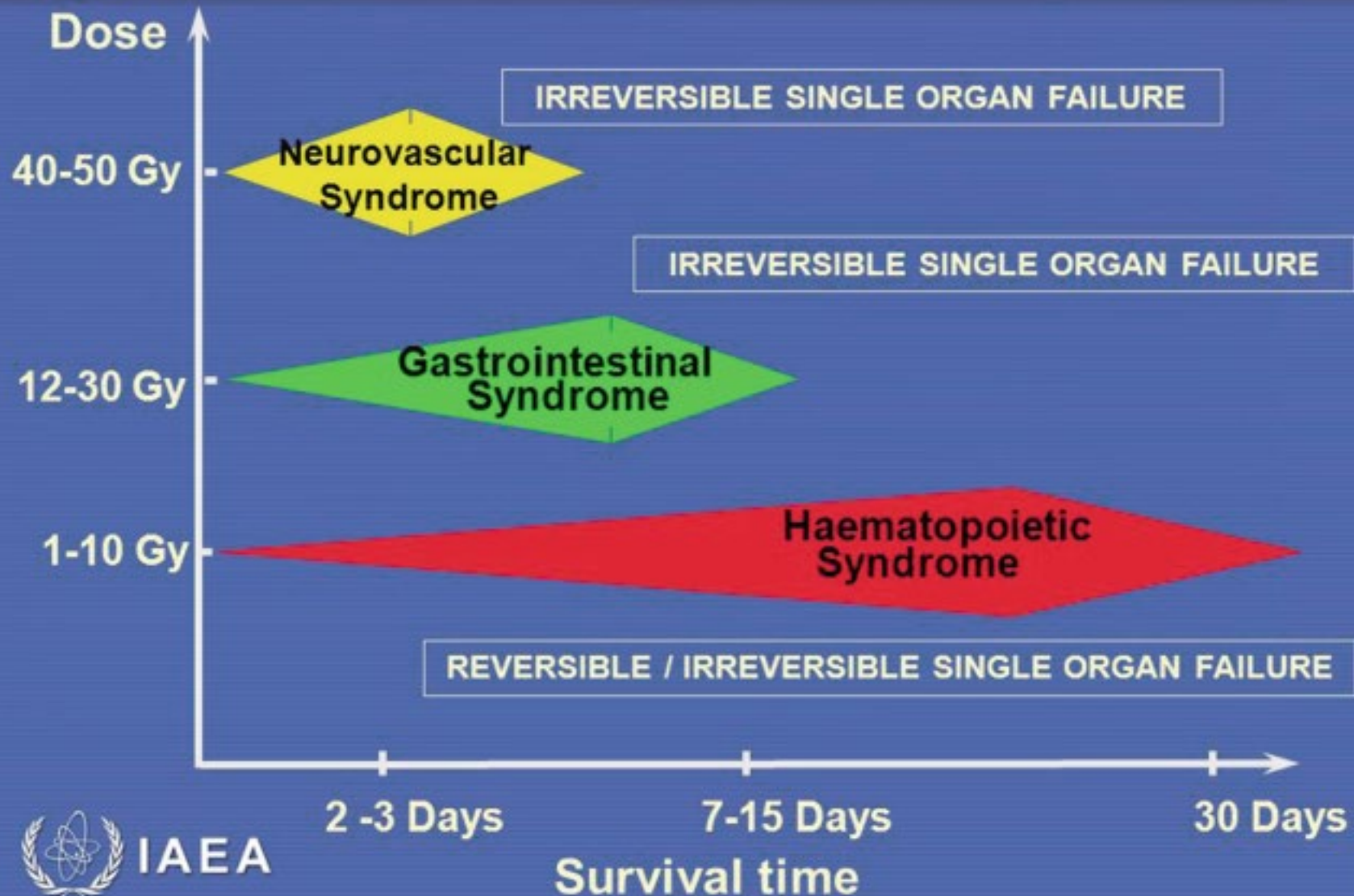
2. Latent phase: is a delusive phase characterized by improvement of symptoms and an apparent cure. Individuals look and feel good but laboratory tests become abnormal with lymphopenia and granulocytopenia. This phase is also dose dependent and may last hours to weeks.

3. Manifest illness phase: in this phase specific signs and symptoms of each syndrome appear depending on the dose.

- The hematopoietic syndrome develops at doses of between **1 and 8 Gy** (slight decrease in blood cell counts can be seen with doses **<1 Gy**)
- The gastrointestinal syndrome occurs at doses of between **5 and 20 Gy**
- and the cerebrovascular syndrome at doses **>20 Gy**.

2. Final phase: recovery or death depending on: the (1) absorbed dose, (2) dose rate and (3) the heterogeneity of exposure.

Acute Radiation Syndrome As a Function of The Delay Post-irradiation

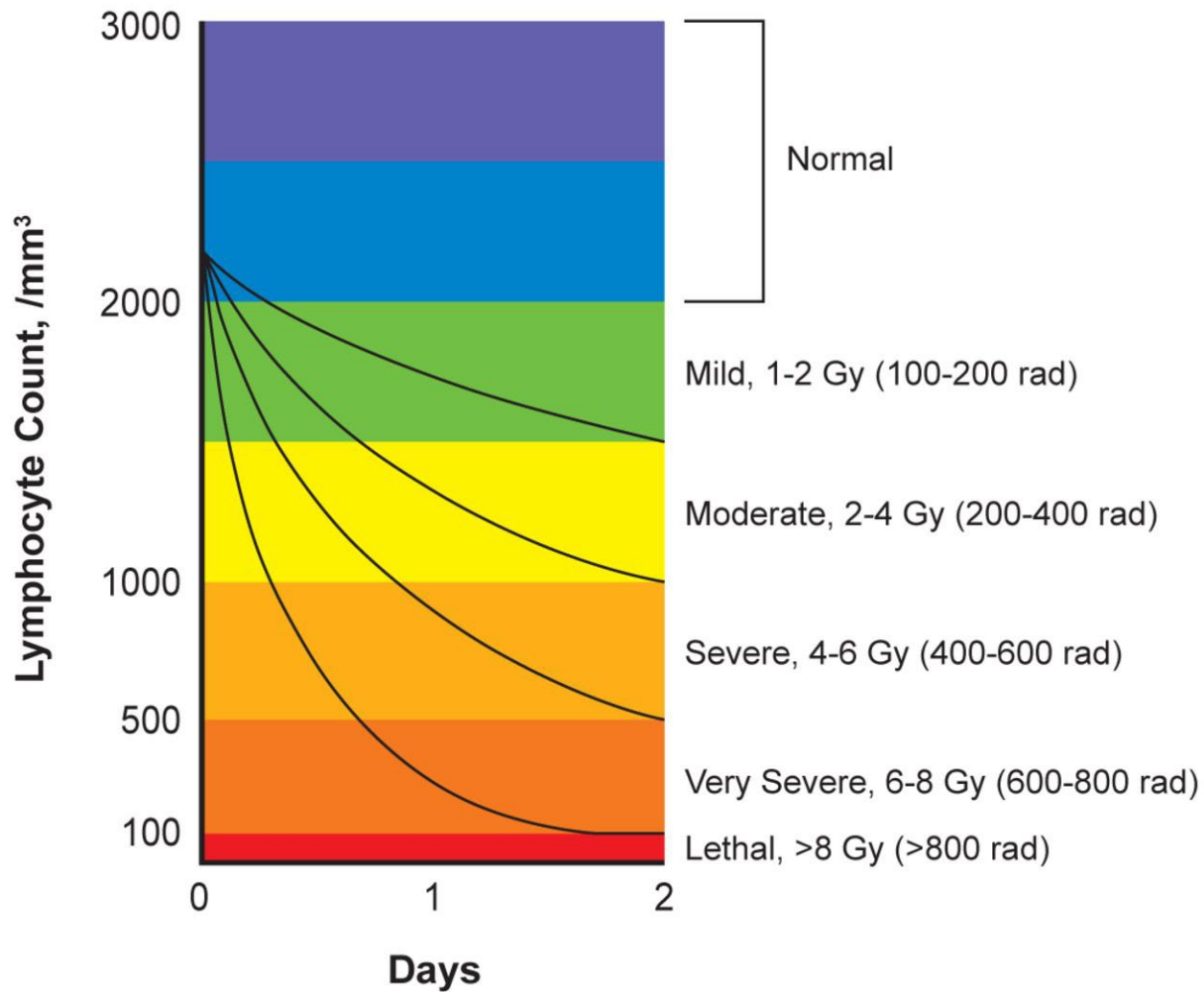


1. Dřeňová (hematopoetická) forma:

- kostní dřeň – úbytek kmenových krvetvorných buněk, které jsou velmi citlivé.
- Prahová dávka je zhruba **1 Gy**,
 - **prodromální fáze** nastupuje za 30 min – 48 hod,
 - dále pozorujeme **latentní fázi** 2 dny až 3 týdny
 - načež přichází **manifestní fáze**.
- Dochází k útlumu krvetvorby , cytopenie,
- nejvíce **kostní dřeně** je lokalizováno v páteři, dorzálních oblastech žeber a pánve – ozáření těchto oblastí je kritické (lze v případě potřeby stínit).

1. Dřeňová (hematopoetická) forma:

- 1. Prodromální symptomy: zahrnují **zvracení** a **průjem**.
- Při těžkém průjmu je pravděpodobná smrt.
- Během prvních dnů dochází k **prudkému poklesu lymfocytů**, který je dávkově závislý a může být použit jako indikátor dávky (→ **BIODOSIMETRIE**).
- 2. Latence: obvykle několik týdnů,
- 3. MANIFESTACE ARS: pancytopenie způsobuje **těžké infekce**, pokles trombocytů způsobuje **hemoragie** (krvácení z vnitřních orgánů, ...) → **riziko trombózy**. Symptomy tedy zahrnují vzestup infekčních komplikací, krvácení, **anemii**, **špatné hojení ran**.
- Maximální pokles lymfocytů nastává 3. den. Podle počtu lymfocytů lze odhadnout další vývoj nemoci z ozáření (→ **BIODOSIMETRIE → TRIÁŽ OBĚTÍ HROMADNÝCH NEŠTĚSTÍ**).



From traditional medical guidance, a **30% to 50% decrease** of absolute **lymphocytes within the first 24 hours** is suggestive of serious and potentially **lethal injury**.

More recently developer guidelines have been presented for early determination of the severity of radiation injury using **both hematological kinetics and the appearance and severity of various clinical symptoms**.

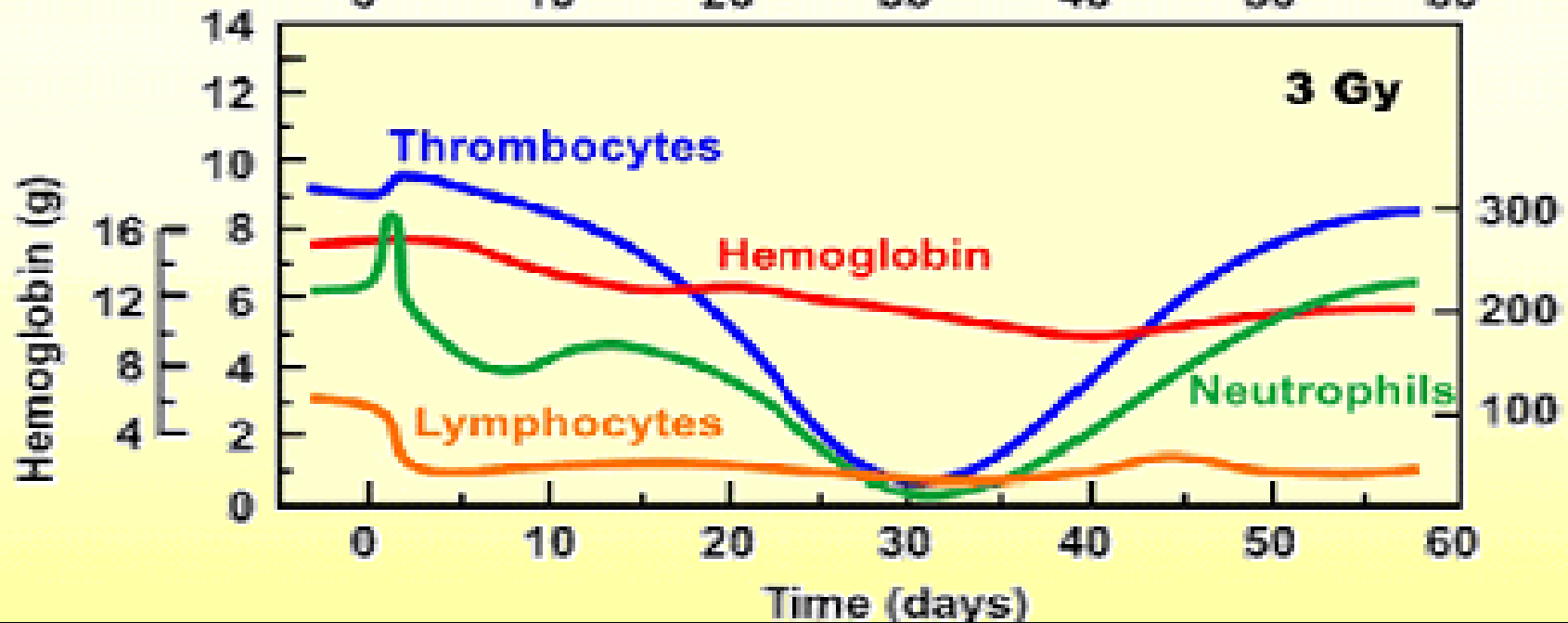
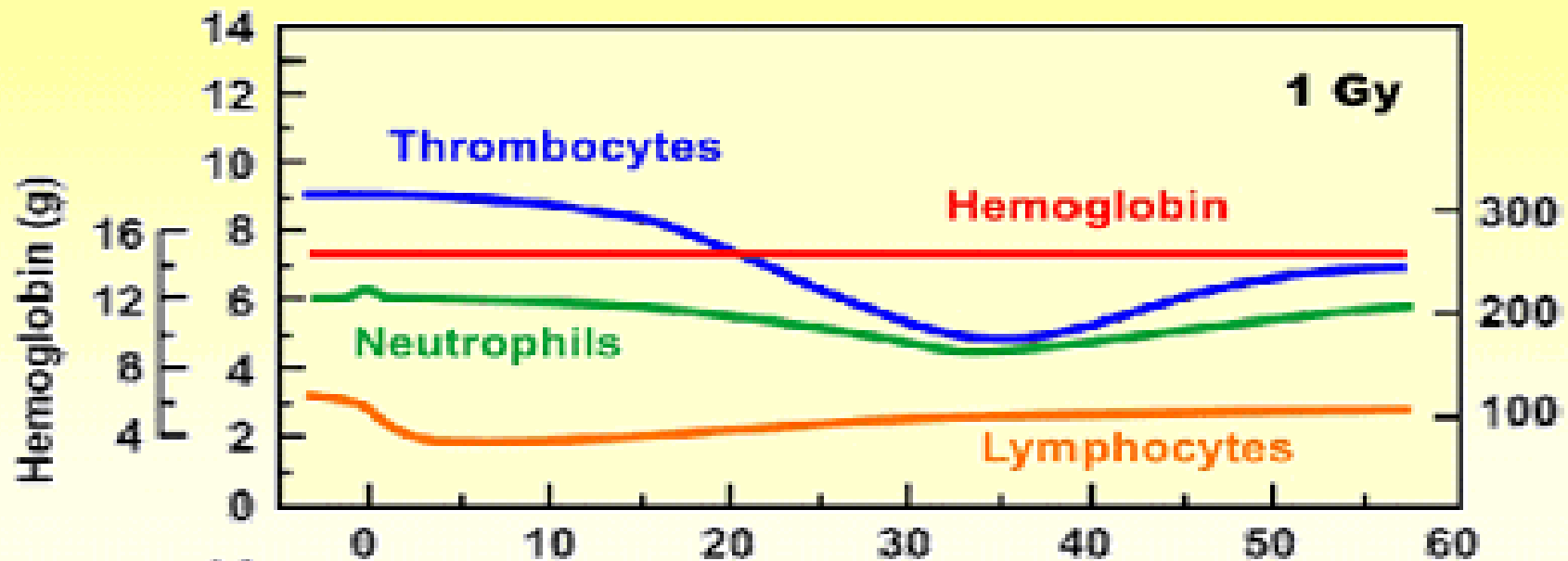
DOSE ESTIMATION based on LYMPHOCYTE COUNTS

Table 215.1 Lymphocyte Count Between 24 and 48 Hours After Radiation Exposure, Estimated Dose Range (Gy), and Estimated Lethality (%)

Lymphocyte count ($\times 1,000/\text{mm}^2$)	Dose range (Gy)	Lethality (%)
3.0	0–0.25	—
1.2–2.0	1–2	< 5
0.4–1.2	2.0–3.5	< 50
0.1–0.4	3.5–5.5	50–99
0–0.1	> 5.5	99–100

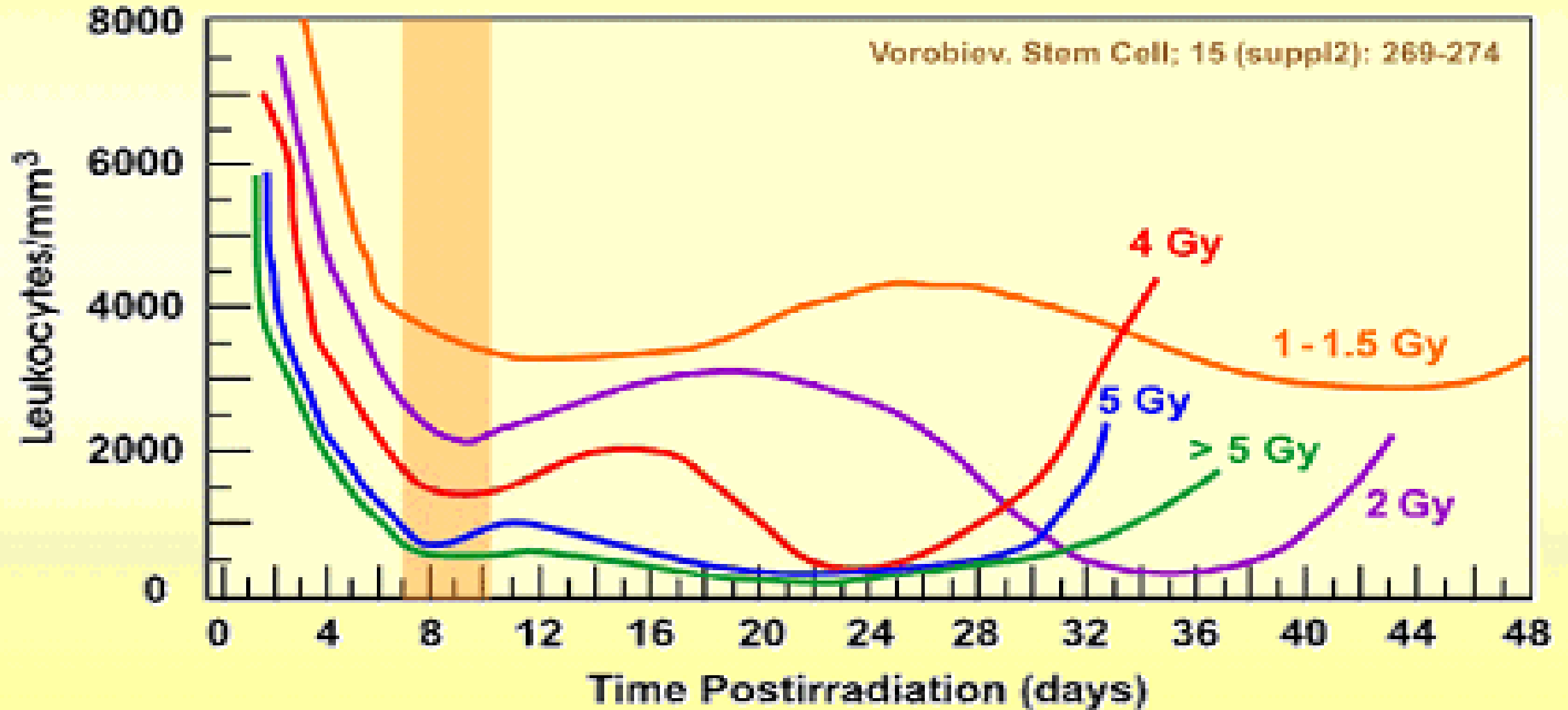
From Walden TL, Farzaneh MS. Biological assessment of radiation damage, in Walker RI, Cervený TJ (eds): *Medical Consequences of Nuclear Warfare*, in Zajtchuk R Bellamy RF (eds): *Textbook of Military Medicine, Part I: Warfare, Weaponry and the Casualty*. Washington, DC, United States Department of the Army, Office of the Surgeon General and Borden Institute, 1996, p 87. Available at: www.usuhs.mil/afri/outreach/pdf/tmm/chapter6/chapter6.pdf.

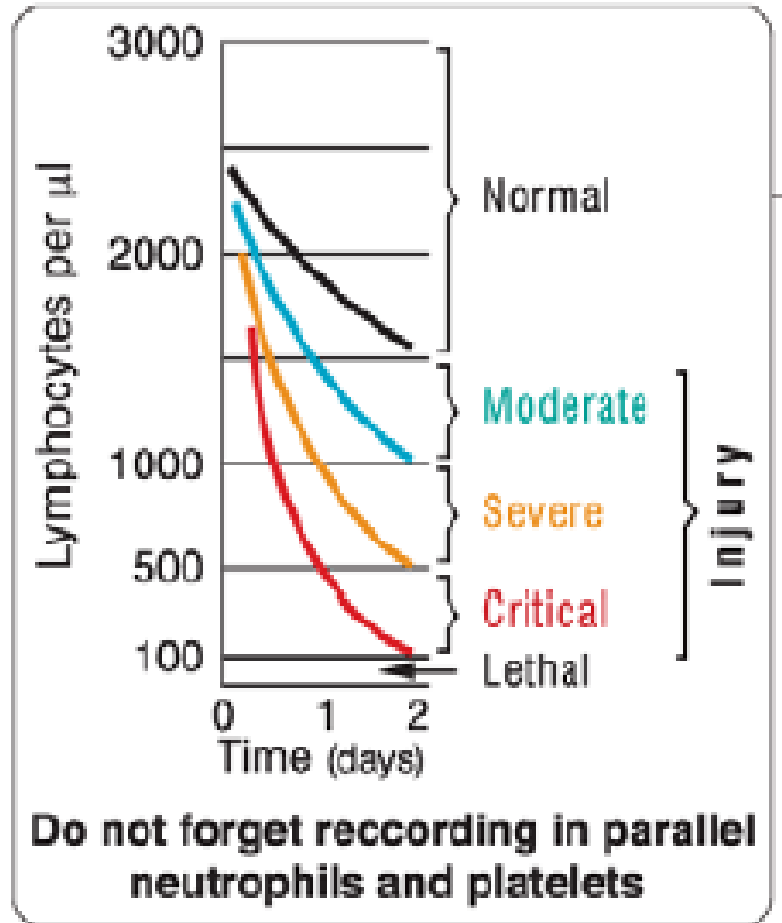
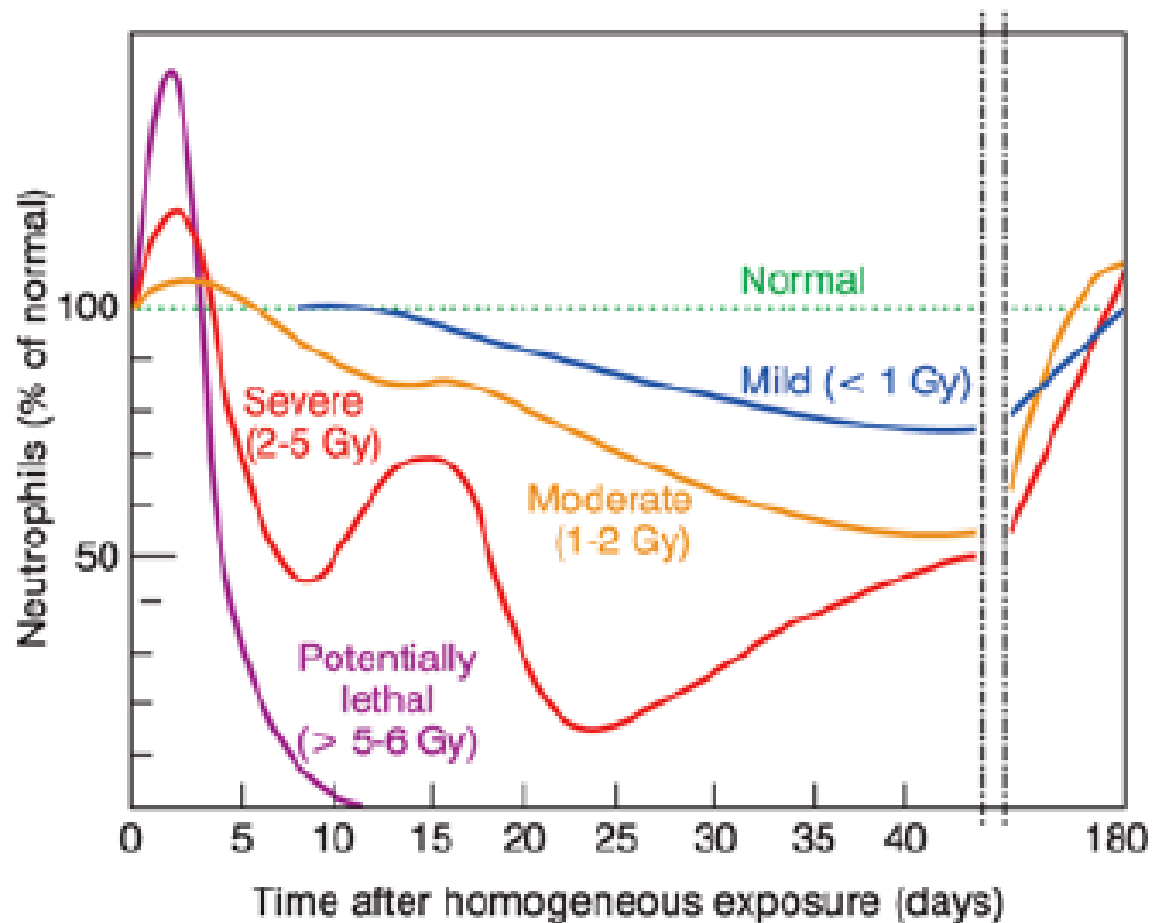
Lymphocytes and neutrophils (x 1000)



Thrombocytes (x 1000)

White Blood Cells in Patients Exposed to Radiation During the Chernobyl Accident





2. Gastrointestinální forma nemoci z ozáření (GIS)

- Je v podstatě letální,
- dávky jsou větší než u dřeňové formy (epitel je rezistentnější (>8 Gy)).
 - První manifestace je rychlejší ve srovnání s dřeňovou formou (10 min – 48 h),
 - latentní fáze: 3 – 5 dnů, následuje manifestace onemocnění.
- Podstatou této formy je úhyn kmenových buněk střevního epitelu, denudace střevní sliznice, eliminace funkční bariéry bránící vstupu mikrobů do těla a ztrátám tekutin → těžké infekce a dehydratace (ještě zhoršováno poškozením krvinek).
- Nejvíce je postiženo tenké střevo. Dochází ke zpomalení nebo zastavení obměny epitelu krypt.
- Při **lokálním ozáření** dochází později ke vzniku atrofie, fibrotizace a vředů. Výsledek závisí na dávce a jejím rozložení v čase.
- Klinické projevy splývají s projevy dřeňového syndromu, neexistují specifické projevy odpovídající GIS. Při mikroskopickém vyšetření lze ve stolici nalézt tzv. zánětlivé buňky.

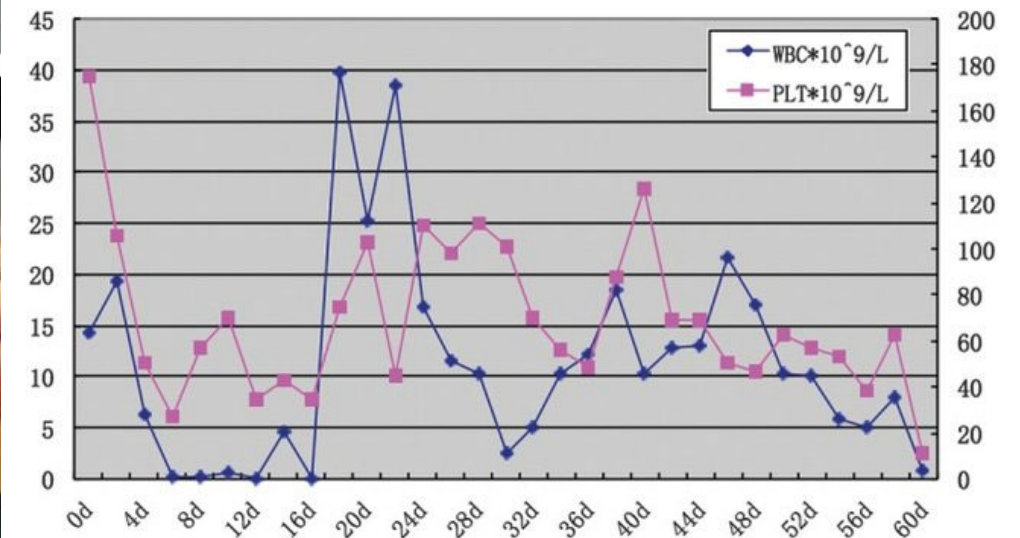
Gastrointestinal syndrome

- occurs at doses of between **6 and 15 Gy**. Clinical signs and symptoms are due to the lack of replacement of cells in the surface of the villi because stem and proliferating cells located in the crypts are damaged by radiation and die in mitosis. Between 7 and 10 days after exposure, the denudation of intestinal mucosa produces watery diarrhea, dehydration and electrolyte loss, gastrointestinal bleeding and perforation. The breakdown of the mucosal barrier facilitates the entry of bacteria into the bloodstream. Of course, the immunosuppression associated with the hematopoietic syndrome favours opportunistic infections and thrombocytopenia favours hemorrhage. Death from the gastrointestinal syndrome is due to sepsis, bleeding, dehydration and multisystem organ failure.

Severe acute radiation syndrome: Treatment of a lethally ^{60}Co -source irradiated accident victim in China



Radiation damage in the patient after exposure. (A) head hair lost; (B) and (C) hands showing erythema and ulceration (days 24 and 44 after exposure, respectively); (D) extensive necrosis of the colon at the surgery.



Necropsy of minipigs that underwent whole-body irradiation at different doses

Pathological alterations of the gastrointestinal system in **minipigs irradiated with 4 Gy** (A–C), **7 Gy** (D–F), and **12 Gy** (G–I) at necropsy.

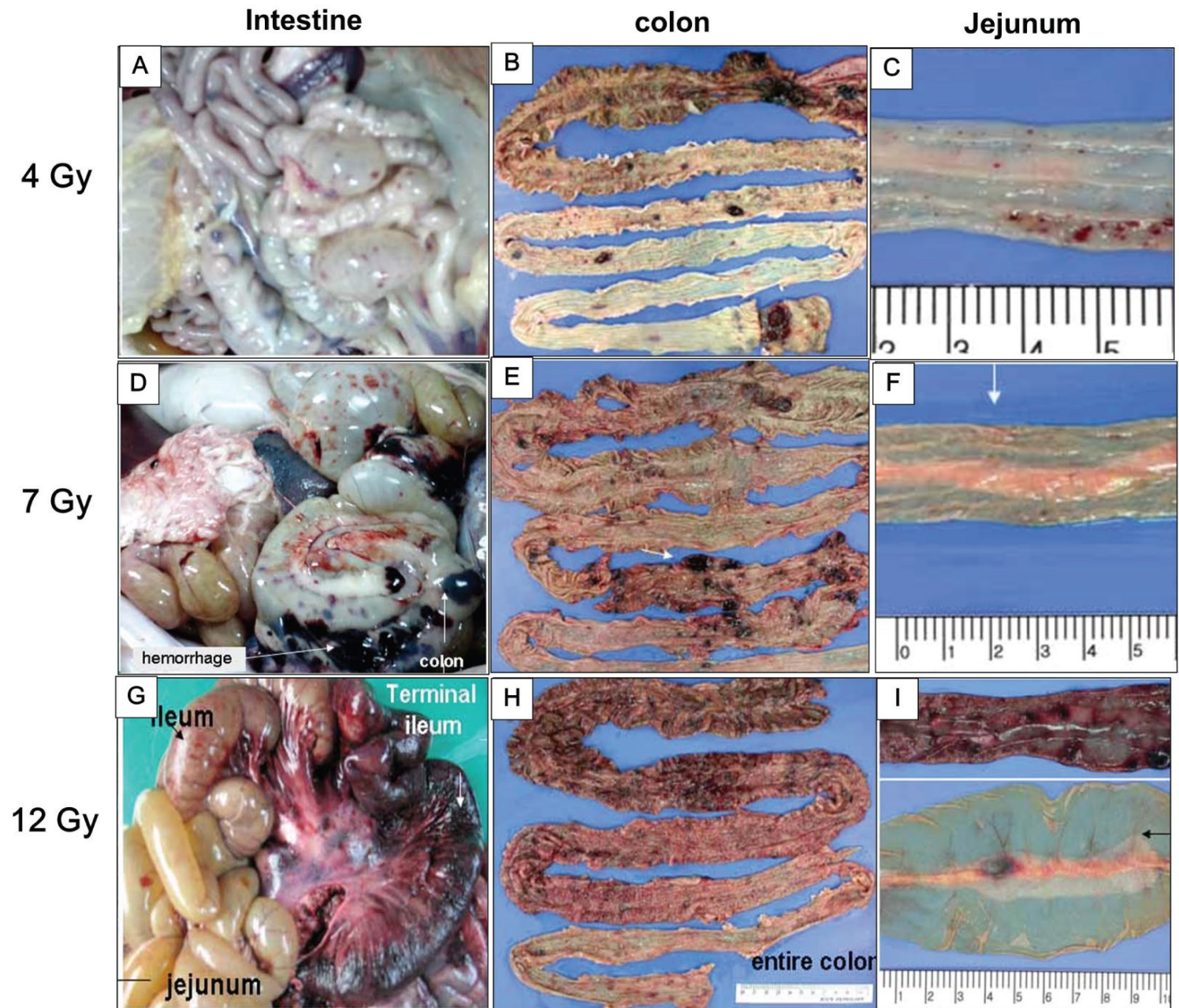
On necropsy, **the bleeding tendency in each organ was remarkable** (Figure 2D–F) and the minipig was found to have developed **sepsis**.

Journal of Radiation Protection and Research
2017; 42(3): 146-153.

Published online: September 29, 2017

DOI:

<https://doi.org/10.14407/jrpr.2017.42.3.146>



3. Neurovaskulární syndrom

- dochází k němu po expozici velmi vysokým dávkám – **30 Gy a více** (vojenské operace, nehody v jaderných zařízeních). Při výbuchu jaderné zbraně se lidé vystavení takto vysokým dávkám nacházejí v zóně letální z hlediska tlakových a teplotních účinků.
 - **Prodromální fáze** nastupuje za několik minut,
 - **latence** trvá do 2 dnů nebo úplně chybí,
 - **manifestní fáze** je zakončena (jistou) smrtí.
- **Mechanismy souvisí s poškozením cév a CNS.**
- **Cévní složka** se manifestuje po **30 Gy**, **CNS** – po dávkách nad **100 Gy**.
- **(1) Úbytek endoteliálních buněk** → zvýšení propustnosti kapilár → únik plazmy do intersticia → **pokles krevního tlaku** → **edém**, krvácení do mozku končící smrtí.
- **(2) Poškození CNS** – **demyelinizace a perivaskulární edém, nekróza**. V průběhu manifestní fáze při dávkách nad 100 Gy se pozoruje **zhoršování vědomí**, **následované bezvědomím a smrtí**.

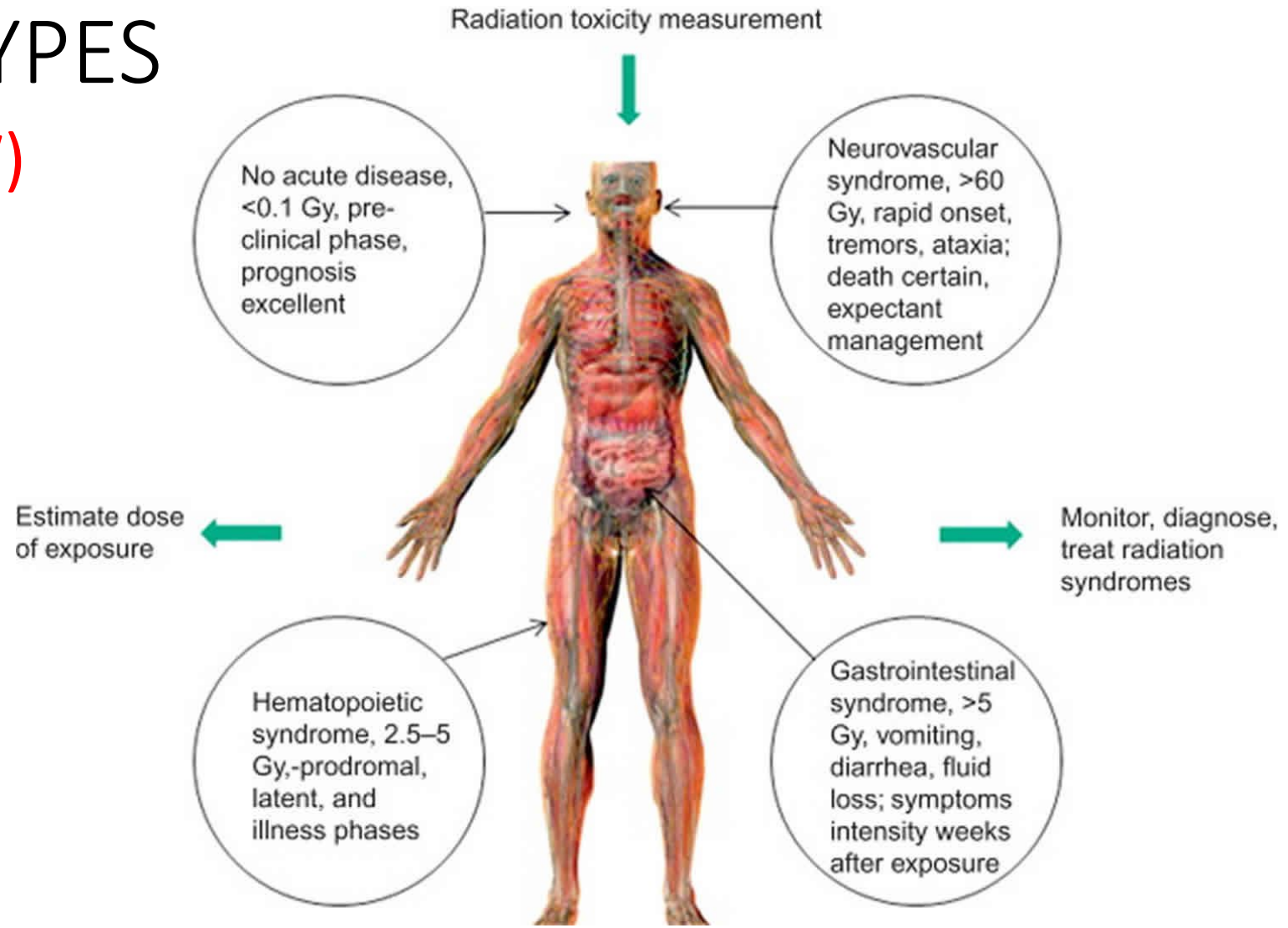


Neurovascular syndrome

- The exact pathobiology of cerebrovascular syndrome is by no means clear. A hypothesis is the damaging effects of radiation on endothelial cells and vascular leak with edema and consequently an increase in intracranial pressure (and also damage to CNS cell membranes). Cerebrovascular syndrome occurs at doses higher than 20 Gy and is characterized by a very short prodromal and latent phases followed by neurological symptoms as headache, abnormal cognition, neurological deficits and finally somnolent state, loss of consciousness and death.
- Symptoms of neurovascular ARS include nausea, vomiting, headache, lethargy, irritability, cognitive dysfunction, ataxia, seizures, dysarthria, disorientation, prostration, cerebral edema, and hypotension.
- Cerebral signs and symptoms begin quickly and may progress too rapidly for a latent phase to develop.
- At the higher doses, patients may die before signs and symptoms of hematopoietic ARS and GI ARS appear.

ARS SUBTYPES

(OVERVIEW)



ARS subtypes (OVERVIEW)

Tab. 4.1 *Klinické formy a stupně závažnosti ANO vyvolané celkovým zevním relativně rovnoměrným ozářením*

Dávka (Gy)	Klinická forma	Stupeň závažnosti	Prognóza	Mortalita (%)	Doba úmrtí (dny)
0,7–2	dřeňová	I (lehký)	zcela příznivá	0	–
2–4		II (střední)	relativně příznivá	5	40–60
4–6		III (těžký)	poměrně příznivá	50	30–40
6–10		IV (velmi těžký)	nepříznivá	95	10–20
10–20	střevní		zcela nepříznivá	100	8–16
20–50	toxemická (cévní)			100	4–7
nad 50	cerebrální			100	1–3

Dose (Grays)	Immediate symptoms	Latent phase	Post-latent symptoms	Prognosis
1.0<	Mild nausea	days to weeks	In this dose range no obvious sickness occurs. Detectable changes in blood cells begin to occur at 0.25 Sv, but occur consistently only above 0.50 Sv. These changes involve fluctuations in the overall white blood cell count (<i>with drops in lymphocytes</i>), drops in platelet counts, and less severe drops in red blood cell counts. These changes set in over a period of days and may require months to disappear. They are detectable only by lab tests. At 0.50 Sv atrophy of lymph glands becomes noticeable. Impairment to the immune system could increase the susceptibility to disease. Depression of sperm production becomes noticeable at 0.20 Sv, an exposure of 0.80 Sv has a 50% chance of causing temporary sterility in males. At 0.75 Sv there is a 10% chance of nausea.	Almost certain survival
1.0 - 2.0	Mild acute symptoms occur in this range. Symptoms begin to appear at 1 Sv, and become common at 2 Sv. Typical effects are mild to moderate nausea (<i>50% probability at 2 Sv</i>), with occasional vomiting, setting in within 3-6 hours after exposure, and lasting several hours to a day.	10 - 14 days	Tissues primarily affected are the hematopoietic (<i>blood forming</i>) tissues, sperm forming tissues are also vulnerable. Blood changes set in and increase steadily during the latency period as blood cells die naturally and are not replaced. There is a 10% chance of temporary hair loss. Mild clinical symptoms return in 10-14 days. These symptoms include loss of appetite (<i>50% probability at 1.5 Sv</i>), malaise, and fatigue (<i>50% probability at 2 Sv</i>), and last up to 4 weeks. Recovery from other injuries is impaired and there is enhanced risk of infection. Temporary male sterility is universal. The higher the dosage in this range, the more likely the effects, the faster symptoms appear, the shorter the latency period, and the longer the duration of illness.	Fatality rate is about 10%
2.0 - 3.5	Nausea becomes universal (<i>100% at 3 Sv</i>), the incidence of vomiting reaches 50% at 2.8 Sv. Nausea and possible vomiting starting 1 to 6 hours after irradiation and lasting up to 2 days	7 - 14 days	Illness becomes increasingly severe, and significant mortality sets in. Hematopoietic tissues are still the major affected organ system. When symptoms recur, they may include epilation (<i>hair loss, 50% probability at 3 Sv</i>), malaise, fatigue, diarrhea (<i>50% prob. at 3.5 Sv</i>), and hemorrhage (<i>uncontrolled bleeding of the mouth, subcutaneous tissue and kidney (50% prob. at 4 Sv)</i>). <i>Suppression of white blood cells is severe, susceptibility to infection becomes serious. At 3 Sv the mortality rate without medical treatment becomes substantial (about 10%). The possibility of permanent sterility in females begins to appear. Recovery takes 1 to several months.</i>	Fatality rate 35% to 40%
3.5 - 5.5	Nausea and vomiting within half an hour, lasting up to 2 days	7 - 14 days	Hair loss, internal bleeding, severe bone marrow damage with high risk of bleeding and infection. Hemopoietic Syndrome. Mortality rises steeply in this dose range, from around 50% at 4.5 Sv (<i>LD₅₀</i>) to 90% at 6 Sv (<i>unless heroic medical intervention takes place</i>). Hematopoietic tissues remain the major affected organ system. The symptoms listed for 2.0-3.5 Sv increase in prevalence and severity, reaching 100% occurrence at 6 Sv. When death occurs, it is usually 2-12 weeks after exposure and results from infection and hemorrhage. Recovery takes several months to a year, blood cell counts may take even longer to return to normal. Female sterility becomes probable.	Fatality rate 50% within 6 weeks
5.5 - 7.5	Severe nausea and vomiting within 15 - 30 minutes, lasting up to 2 days	5 - 10 days	Hair loss, internal bleeding, severe bone marrow damage leading to complete failure of blood system, high risk of infection, moderate gastrointestinal damage. Gastrointestinal Syndrome. Survival depends on stringent medical intervention. Bone marrow is nearly or completely destroyed, requiring marrow transfusions. Gastrointestinal tissues are increasingly affected. The final phase lasts 1 to 4 weeks, ending in death from infection and internal bleeding. Recovery, if it occurs, takes years and may never be complete.	Death probable within 3 weeks
7.5 - 10	Excruciating nausea and vomiting within 5 - 15 minutes, lasting for several days	5 - 7 days	Hair loss, internal bleeding, severe bone marrow damage leading to complete failure of blood system, high risk of infection, severe gastrointestinal damage.	Death almost certain within 3 weeks. Complete recovery impossible.
10 - 20	Immediate nausea occurs due to direct activation of the chemoreceptive nausea center in the brain. The onset time 5 minutes.	5 - 7 days	Very high exposures can sufficient metabolic disruption to cause immediate symptoms. Above 10 Sv rapid cell death in the gastrointestinal system causes severe diarrhea, intestinal bleeding, and loss of fluids, and disturbance of electrolyte balance. These effects can cause death within hours of onset from circulatory collapse. Following an initial bout of severe nausea and weakness, a period of apparent well-being lasting a few hours to a few days may follow (<i>called the "walking ghost" phase</i>). This is followed by the terminal phase which lasts 5 - 12 days. In rapid succession prostration, diarrhea, anorexia, and fever follow. Death is certain, often preceded by delirium and coma. Therapy is only to relieve suffering.	Certain death
20 - 80	Immediate disorientation and coma will result, onset is within seconds to minutes.	None	CNS Syndrome. Metabolic disruption is severe enough to interfere with the nervous system. Convulsions occur which may be controlled with sedation. Victim may linger for up to 48 hours before dying.	Certain death
> 80	Coma	None	The U.S. military assumes that 80 Sv of fast neutron radiation (<i>from a neutron bomb</i>) will immediately and permanently incapacitate a soldier. Lethal within 24 hours due to damage to central nervous system.	Certain death

Figure. **Los Alamos criticality victim (LA-1)** on day 24, prior to death.

Reproduced with permission from Hempelmann LH, Lisco H, Hoffman JG. The acute radiation syndrome: a study of nine cases and a review of the problem. *Ann Intern Med.* 1952;36:279–510 (Plate XVIII).

FAILURE WHEN MAKING RESEARCH



24 Days
Torso



510 rad Whole-Body Dose

Hands of Harry Daghljan and Louis Slotin



PLATE III. Another view of both hands three and one-half days after exposure. The extremely large bulla on the palm of the right hand can be seen in this view.



PLATE IV. Dorsal view of the right hand after débridement on the ninth day. The superficial layer of the dermis was dark red with small areas of hemorrhage. The skin of the back of the hand was pallid and mildly cyanotic. The pitting edema of the dorsum of the hand can be seen.

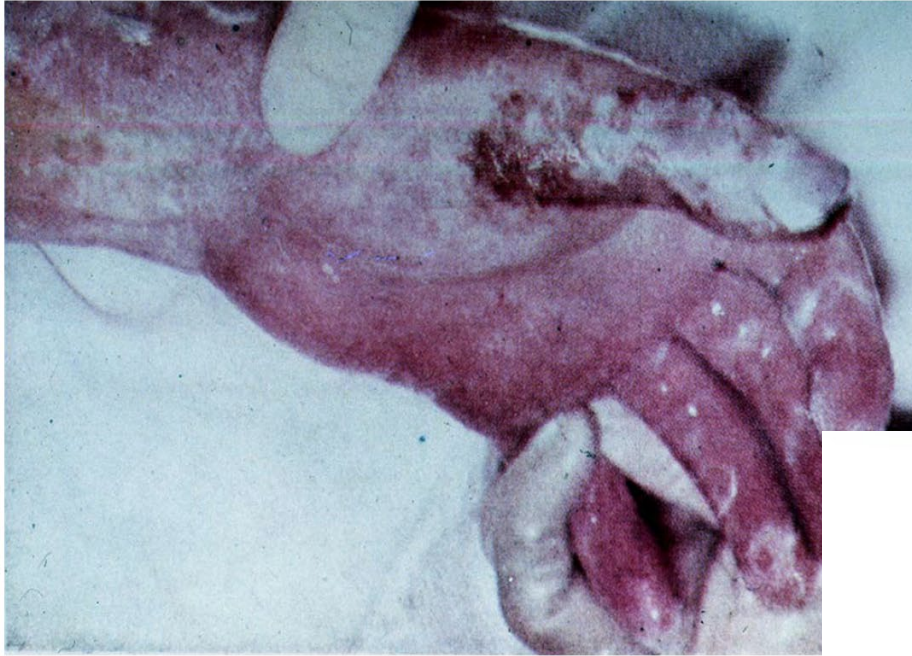
A small blister had appeared on the ring finger of his right hand approximately 36 hours after exposure, and the nailbeds had taken on a bluish hue, indicating poor circulation. Within a day's time, numerous blisters had developed on the palm and back of the hand, as well as between the fingers, which increased rapidly in size and became painfully distended with fluid. Also, the skin of the left hand and abdomen began to redden (erythema). For relieving pain and increasing circulation and manual flexibility to the right hand, Daghljan's primary attending physicians at Los Alamos Hospital decided on the third day to perform a paravertebral block on the right side and to open the blisters and remove the necrotic

skin (débridement) under general anesthesia; the wounds were then covered with Vaseline gauze and a pressure dressing. Débridement of his hand wounds was then performed every 3 to 4 days. In spite of these efforts, the entire right hand continued to blister and had developed an intense blue-purple color by the fourth day. Codeine and morphine were given to control the pain, which had also increased substantially; however, these drugs provided only partial relief, and the hands were further numbed by chilling with ice packs...



Radiation Sickness (Los Alamos 1945)

24 Days
Left Hand



510 rad Whole-Body Dose

24 Days
Right Hand



510 rad Whole-Body Dose

Radiation ulcers are wounds caused by the acute or chronic effects of ionizing radiation. The injury may involve the skin, underlying soft tissue, and even deep structures such as bone. The most common cause of radiation injury is an adverse effect of therapeutic radiation therapy. Other causes are occupational or environmental exposures. See the image below.



(POTENTIAL) CONSEQUENCES OF RADIOTHERAPY

Case A. Cutaneous injury caused by irradiation of the chest wall to treat advanced lung cancer with metastases to the head and spine. This patient was transferred to a burn unit for adequate care of the burns and ulcerations caused by the radiation treatments.

NUCLEAR WEAPONS

KOMBINOVANÉ RADIAČNÍ POŠKOZENÍ

- Ionizing radiation injury from atomic bomb
- Photograph of a woman's skin burned in the pattern of the kimono she was wearing at the time of her exposure to radiation from one of the atomic bombs dropped by the United States on Japan.

neradiační + radiační popáleniny + krváčení + zlomeniny + ...



Kimono pattern burned into skin

Around August 15, 1945 Photo by Gonichi Kimura

The heat-absorbing black or dark-colored portions of her *kimono* pattern were burned into her skin.

Whole-body Radiation Dose and Acute Symptoms



● mSv(ミリシーベルト)とは人が受けた放射線の量を表す単位
The mSv (millisievert) unit measures absorption of radiation by the human body.

● 矢印は「以上」または「以下」を示します。
The arrows indicate "this point or greater" or "this point or less."



飛び散ったガラス片で負傷した女性

1945年(昭和20年)10月上旬 爆心地から1,500m 千田町一丁目 広島赤十字病院
菊池俊吉撮影 田子はるみ提供

この女性は、広島赤十字病院で勤務中に被爆しました。割れたガラス片などによって数多くの人たちが傷つきました。大きな破片により、血管や神経を損傷することもありました。また、ガラス片が長い間体内に残り、後に手術で取り出されることもありました。

Woman pierced by glass fragments

Early October 1945 1,500 m from the hypocenter Senda-machi 1-chome Hiroshima Red Cross Hospital
Photo by Shunkichi Kikuchi Courtesy of Harumi Tago

This woman exposed to the bomb while working at Hiroshima Red Cross Hospital was among the many wounded by flying glass. Larger shards cut veins and nerves. Pieces of glass sometimes remained inside the body for years, until they were surgically removed.



Blast

爆風

原爆は空中で爆発し、高圧の空気の壁といえる衝撃波が発生しました。その圧力は、爆心地から500メートルの所では、1平方メートル当たり約11トンに達したと考えられています。吹き飛ばされて失神した人、負傷した人、倒壊した建物の下敷きになって圧死した人が相次ぎました。爆心地から半径2キロメートルまでの地域では、木造家屋はほとんどが倒壊、鉄筋コンクリート造の建物は崩壊を免れたものの、窓はすべて吹き飛ばされ、内部にいた人たちの体には無数のガラス片が突き刺さりました。

The bomb exploded in the air and generated a shock wave, that is, a fast-moving wall of high-pressure air. This blast pressure was immense. Even 500 meters from the hypocenter, it was about 11 tons per square meter. The blast lifted and hurled people, knocked them unconscious, injured them, trapped them under collapsed buildings, or crushed them to death. Most wooden houses within two kilometers of the hypocenter were destroyed. Although ferroconcrete structures remained standing, the blast shattered windows, blowing countless shards of glass into bodies.

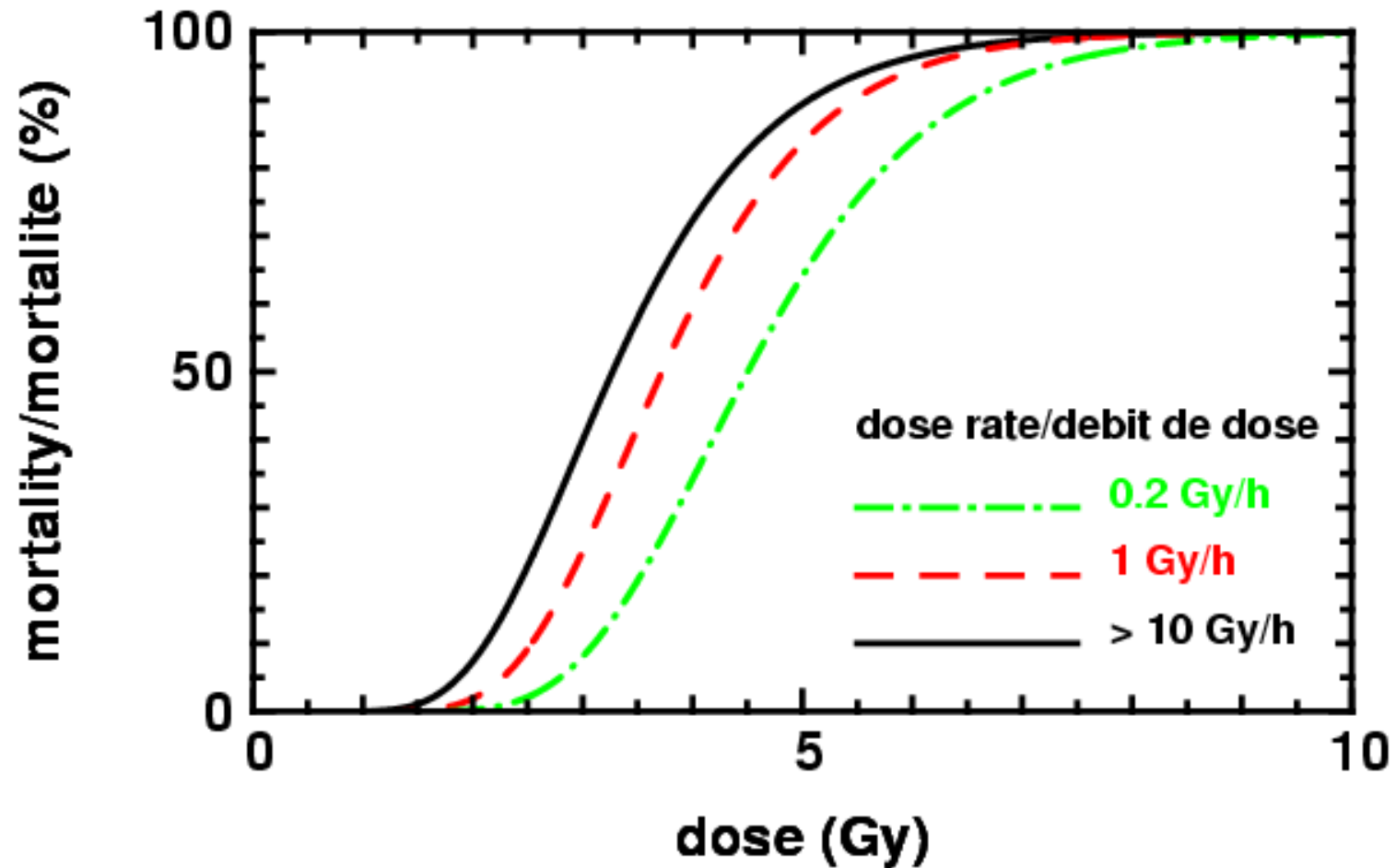
NUCLEAR REACTOR DISASTERS

To be detailed later

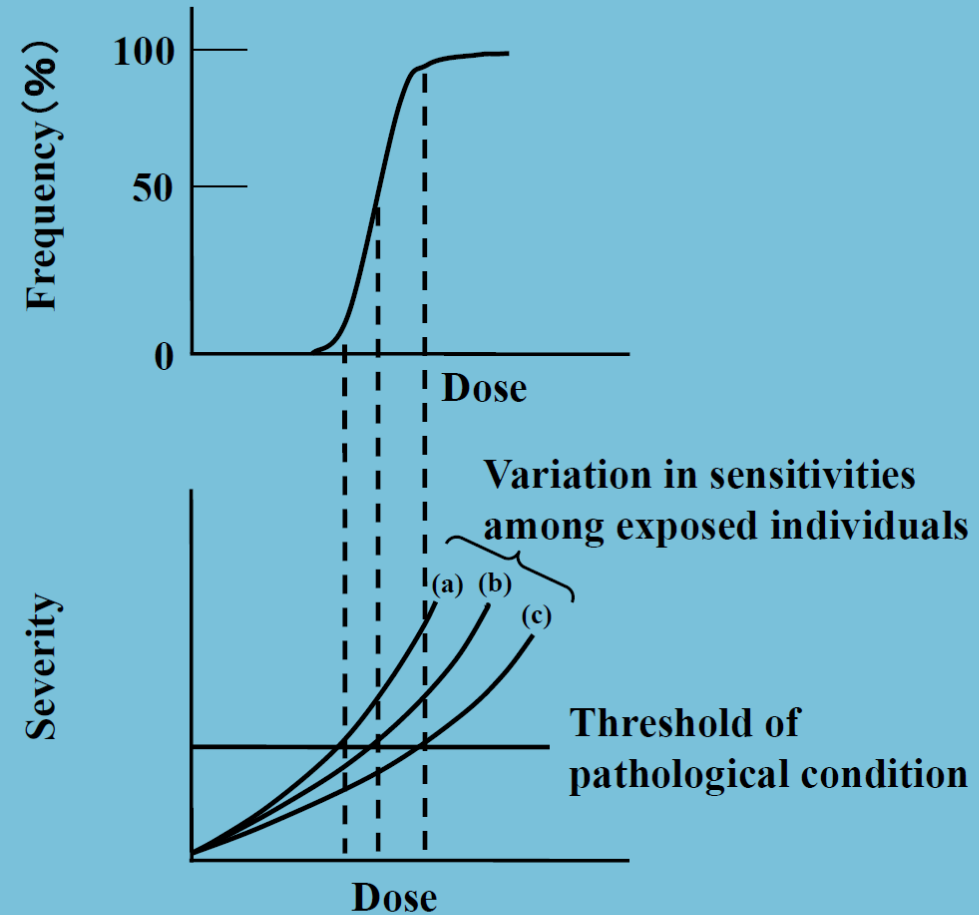
NUCLEAR REACTOR DISASTERS



Vliv dávkového příkonu



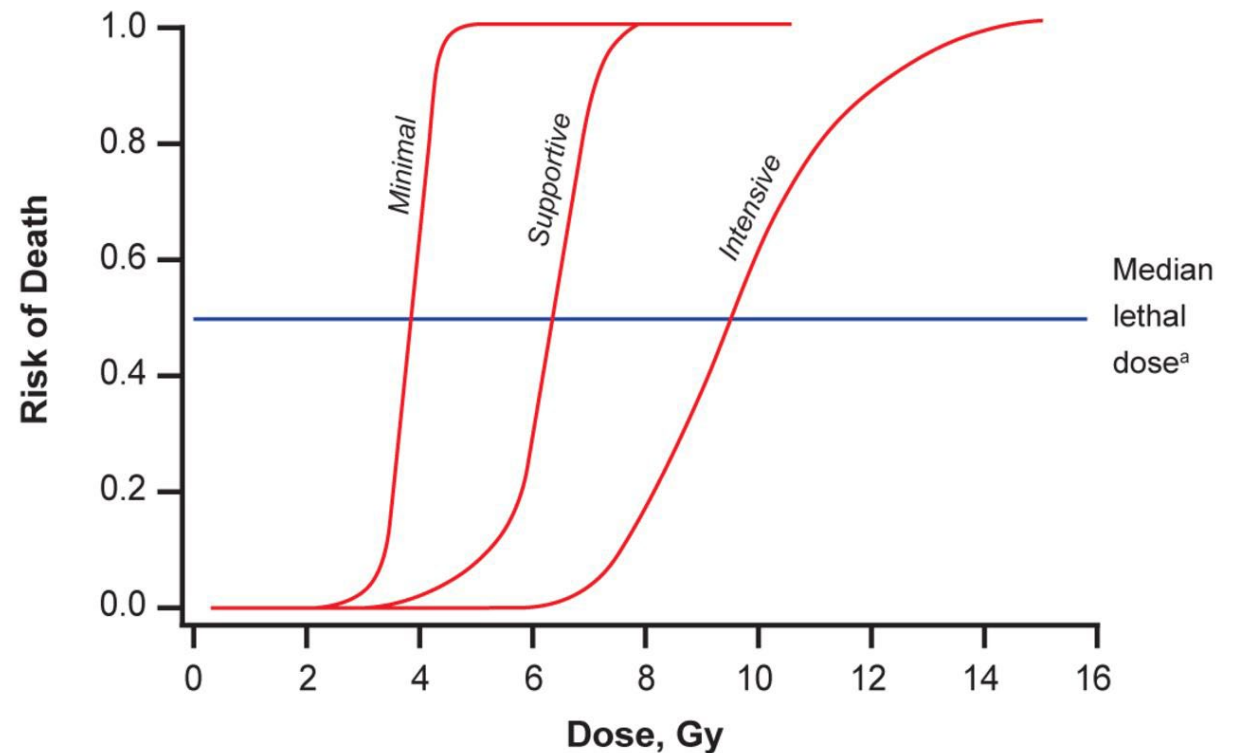
Individual radiosensitivity



Relationships between dose and the frequency and severity of tissue reactions (deterministic effects). Upper panel : expected sigmoidal increase in frequency in a population of individuals with varying sensitivities. Lower panel : expected dose-severity relationships for three individuals with different sensitivities. from ICRP (1991b).

EFFECT OF POST-IRRADIATION TREATMENT ON ARS SURVIVAL

- The median **LD_{50/60} ~ 4 Gy (400 rad)**
- Aggressive medical care, including the use of prophylactic antibiotics, antibiotics for specific foci of infection, and cytokines, can be expected to increase the median lethal dose, thereby pushing the survival curve to the right.
- Large body irradiation >8 – 9 Gy (800-900 rad) usually fatal, in some cases, aggressive treatment might allow the patient to survive.
- Large body irradiation >10 Gy (1000 rad) are almost universally fatal



Léčba nemoci z ozáření:

(úspěšná de facto jen u krevní formy)

- Prevence infekcí a jejich léčba
- Podávání hematologických růstových faktorů
- Transplantace kmenových buněk

Prevence infekcí – izolace, antibiotika (i preventivně), acyklovir (x Herpes),

Riziko krvácení při hluboké trombocytopenii lze redukovat transfúzí trombocytů

Růstové faktory – u vyšších dávek, G-CSF nebo GM-CSF, co nejdříve po ozáření a dlouhodobě (10-20 dní). Stimulují krvetvorbu – redukce neutropenie. Nežádoucí účinky – bolesti kostí, hlavy horečka.

Transplantace – nejlepší by byly autologní či syngenní kmenové buňky, ty jsou však obvykle nedostupné. Alogenní transplantace – reakce štěpu proti hostiteli a naopak. Vhodné pouze při dávkách 8-10 Gy v případě, že nejsou poškozeny další tkáně.

Při současném poranění člověka radiace dále zhoršuje vyhlídky na uzdravení.

RADIATION EFFECTS ON EMBRYO

- The tissues of the embryo, like others composed of rapidly proliferating cells, are **extremely sensitive** to ionizing radiation.
- Organs irradiated during the process of formation thus tend to be malformed.
- Many kinds of radiation-induced abnormalities have been observed in experimentally irradiated rodents.
- A large number of these are malformations of the nervous system, such as reduced **brain size** or the **failure of the eyes to develop**.
- Nervous system abnormalities in human infants have been found with higher-than-normal frequency among children born to women who were pregnant and living in Hiroshima and Nagasaki at the time of the atomic bomb explosions.
- The incidence of intellectual disability and reduced head size in such children increased substantially when exposure occurred **between the 8th and 15th weeks of gestation**, which has been determined to be **the age of greatest susceptibility to ionizing radiation**.

Pre-conception

- pre-conception radiation of either parents' gonads has not been shown to result in an increased risk of malformations or cancer in children

Pre-implantation stage

- fertilisation to day 9
- "all-or nothing" phenomenon, i.e. either intrauterine death and resorption (usually undetected) or normal fetal risk
- threshold dose \approx 100 mSv

Organogenesis stage

- 3rd-8th week after conception
- risk of fetal death decreases substantially, whereas the risk of congenital malformation coincides with the peak developmental periods of various organ systems
- growth retardation can also occur if irradiated >4 weeks gestation
- deterministic effect with a probable threshold of >100 mSv

Fetal growth stage

- begins after the end of organogenesis (>8 weeks) and continues until term
- poses little risk of congenital malformations, but CNS abnormalities (mental retardation is main risk at 8-25 weeks), growth retardation and risk of childhood cancer (main risk after 25 weeks) can be significant

**Table 1:
Potential Health Effects (Other Than Cancer) of Prenatal Radiation Exposure**

Acute Radiation Dose* to the Embryo/Fetus	Time Post Conception	Time Post Conception	Time Post Conception	Time Post Conception	Time Post Conception
	Up to 2 weeks	3 rd to 5 th weeks	6 th to 13 th weeks	14 th to 23 rd weeks	24 th week to term
< 0.10 Gy (10 rads)†	Non-cancer health effects NOT detectable				
0.10–0.50 Gy (10–50 rads)	Failure to implant may increase slightly, but surviving embryos will probably have no significant (non-cancer) health effects.	Growth restriction possible	Growth restriction possible	Non-cancer health effects unlikely	
> 0.50 Gy (50 rads) The expectant mother may be experiencing acute radiation syndrome in this range, depending on her whole-body dose.	Failure to implant will likely be high, depending on dose, but surviving embryos will probably have no significant (non-cancer) health effects.	Probability of miscarriage may increase, depending on dose. Probability of major malformations, such as neurological and motor deficiencies, increases. Growth restriction is likely	Probability of miscarriage may increase, depending on dose. Growth restriction is likely.	Probability of miscarriage may increase, depending on dose. Growth restriction is possible, depending on dose. (Less likely than during the 6th to 13th weeks post conception) Probability of major malformations may increase	Miscarriage and neonatal death may occur, depending on dose.

Russian Soldiers Suffer Acute Radiation Sickness In Ukraine

Several hundred Russian soldiers were forced to hastily withdraw from the Chernobyl nuclear power plant in Ukraine after suffering “acute radiation sickness” from contaminated soil, according to Ukrainian officials.

....



<https://9jaflaver.com/russian-soldiers-suffer-acute-radiation-sickness-in-ukraine/>

Deterministické účinky záření na organismy – LOKÁLNÍ OZÁŘENÍ

II. RADIČNÍ ZÁNĚT KŮŽE (RADIODERMATITIDA)

- Akutní a chronická forma, projevuje se lokálně v ozářené tkáni
- nejčastější poškození (u nás 150 případů za posledních 30 let)
- prahová dávka 2-4 Gy, pro chronickou formu desítky Gy během 15-30 let)
- kůže – 2 třída buněk co do citlivosti (viz dříve)
- 3 stupně (dle stupně poškození)



1. STUPEŇ (2-4 Gy)

První den po ozáření (PI) – časný **erytrém** (jako po opaření – červený flek, ale nebolí, do 24h zmizí)

Dva týdny doba LATENCE – nic není patrné ani nebolí

Manifestní fáze – místo zduří a znovu zčervená, velmi silně bolí, celkově připomíná popáleninu – „radiční popáleniny“. Objeví-li se pouze zčervenání bez puchýřů, jedná se o dobré znamení (2-3 Gy) a během několika týdnů dochází k úplnému zhojení. Po dávce 3 Gy dochází k depilaci, která je při vyšších dávkách trvalá

2. STUPEŇ (cca. 10 Gy)

Vzhledem k postižení i hlubokých vrstev kůže dochází v manifestní fázi též k **tvorbě velkých puchýřů** a hrozí značné riziko infekce. Doba latence je kratší.

3. STUPEŇ (desítky Gy)

Kromě výše uvedeného dochází i k postižení cév vyživujících tkáň – vytváří se **hluboký radiční vřed, dochází k sepsi**. I po léčbě se již tkáň nikdy zcela nezhojí – kůže je tenká, průsvitná, lámavá → recidivy vředu, po několika měsících většinou končí amputací

DETERMINISTICKÉ ÚČINKY IZ RADIOODERMATITIS



Radiační erytrém bez puchýřů
(chronická radiodermatitida)

Chronická radiodermatitida –
nádor ze skvamózních buněk



Radiační erytrém a puchýře, počáteční vřed
(2-3.st radiodermatitidy)



II. RADIČNÍ ZÁNĚT KŮŽE (RADIOODERMATITIDA)

Končetina amputovaná po neúspěšné léčbě radiačního vředu (černá oblast)

Výskyt radiodermatitidy:

dříve často u zubařů, kteří ručně přidržovali film přímo u rentgenované oblasti – mnoho z nich amputované prsty; dnes u chirurgů operujících přímo pod svazkem RTG paprsků, relativně vysoké dávky na prsty – např. některé operace srdce atd.

těž u pracovníků s málo aktivními uzavřenými zdroji IZ – podceňují nebezpečí a berou je přímo do rukou – i slabý zdroj však může vzhledem k nulové vzdálenosti od tkáně předat dávku (po součtu opakovaných expozic) pro vznik radiodermatitidy



Tab. 4.4 Závislost klinických projevů radiačního poškození kůže na absorbované dávce krátkodobého γ -ozáření s vysokým dávkovým příkonem

Perioda radiačního poškození	Stupeň závažnosti a orientační absorbovaná dávka (Gy)			
	I (lehký) 8–12	II (střední) 12–30	III (těžký) 30–50	IV (velmi těžký) nad 50
prvotní erytém	trvá několik hodin, může chybět	trvá několik hodin, maximálně do 2–3 dní	výrazný, trvá 2–6 dní	výrazný, slábne do manifestní fáze
latentní fáze	15–20 dní	10–15 dní	7–14 dní	chybí
manifestní fáze	sekundární erytém	sekundární erytém, otok kůže, puchýře	sekundární erytém, otok, bolest, puchýře, eroze, vředy, hnisavé komplikace	otok, bolest, lokální krvácení, nekróza
fáze odeznívání poškození	suchá dermatitida, 25. až 30. den	vlhká dermatitida, ke konci 2. měsíce	rozvoj a hojení vředů trvá pomalu (až měsíce), hluboké vředy se nehojí bez transplantace kůže	gangréna s celkovou intoxikací a sepsí, (3. až 6. týden), zachránit postiženého může pouze chirurgický zákrok
fáze přetrvávajících následků	suchá kůže, poruchy pigmentace	atrofie kůže a podkožního vaziva a svalů, pozdní vředy	jizvy, které se mohou samovolně rozpadat, hluboké trofické, degenerativní a sklerotické změny	amputační defekty, recidivy vředů, kontraktury

III. RADIČNÍ POŠKOZENÍ OČNÍ ČOČKY

- zákal čočky (katarakta) vyvolaný IZ
- prahová hodnota 3 Gy pro jednorázové ozáření,
- u nízkých opakovaných dávek dnes uváděno zhruba 10 Gy, ale možná mnohem citlivější (5-6 Gy)
 - např. u pracovníků často sledujících číselníky přístrojů osvětčované radionuklidy)
 - nebo chirurgů, kteří operují pod pojízdným rentgenem → záření se z těla pacienta poměrně intenzivně rozptyluje na všechny strany – nutno speciální ochranné brýle apod.
- projeví se až po delším čase (u protražovaných dávek až několik let)



Proton beam radiation therapy Eyelash loss, iris neovascularization, dry eye and cataract as can be seen after proton beam radiation therapy.

IV. POŠKOZENÍ FERTILITY

- týká se obou pohlaví, muži ale výrazně citlivější
 - prahová dávka (D_p) u mužů: 250 mGy (!) pro dočasnou sterilitu (přechodná aspermie), cca. 3 Gy pro trvalou
 - u žen je D_p 3-8 Gy, v závislosti na věku ženy – s věkem klesá počet vajíček a tedy i D_p

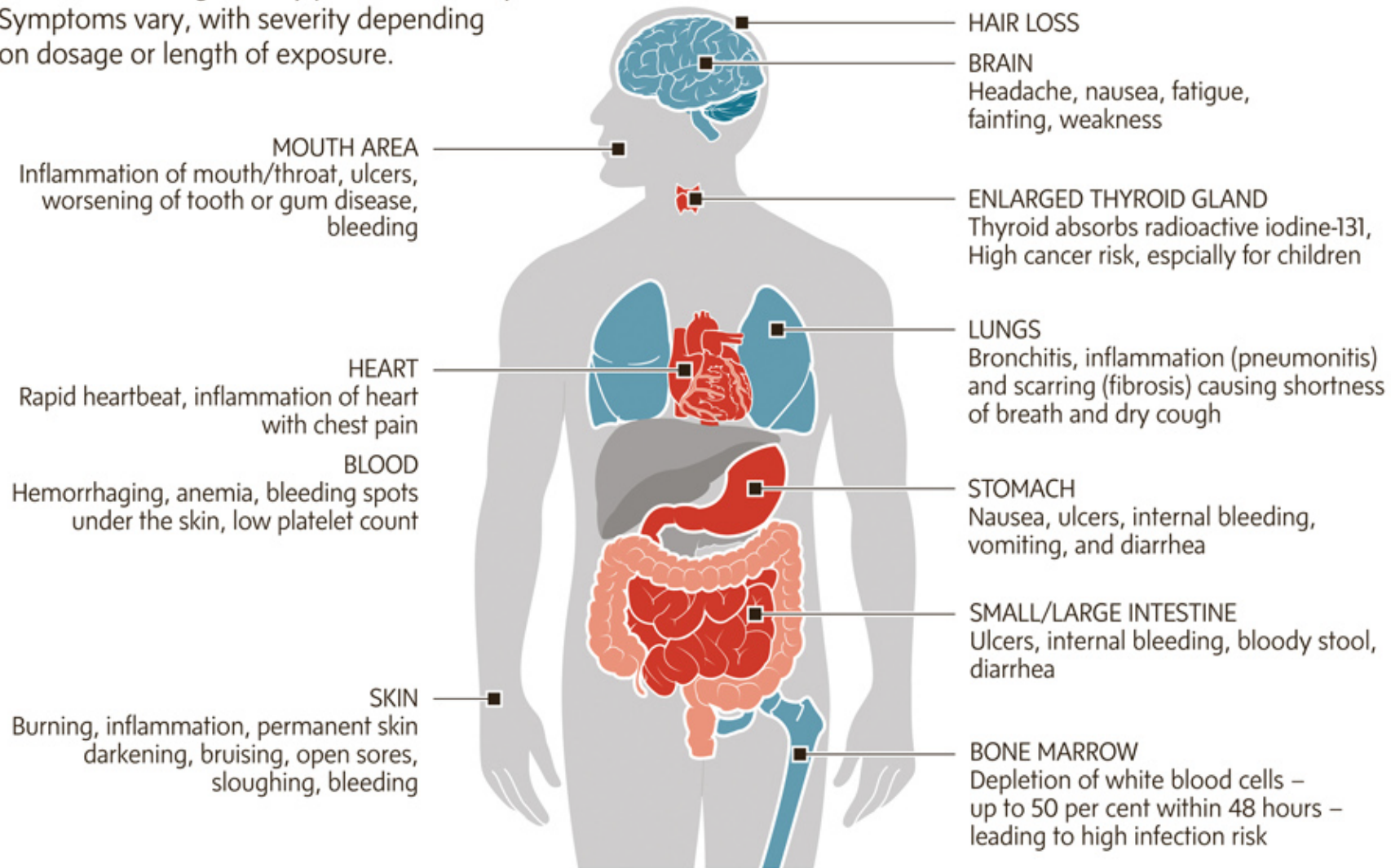
V. Radiační zápal plic

VI. Radiační zánět nosohltanu

atd.

» THE EFFECTS OF RADIATION ON THE BODY

Radiation can target many parts of the body. Symptoms vary, with severity depending on dosage or length of exposure.



Stochastické účinky

BIOLOGICAL RADIATION EFFECTS

	Deterministic effects	Stochastic effects
IR dose	High	high and low
IR dose threshold?	Yes	Not for the LNT model but could be
Cause of the effects	Cell death	Cell mutation(s)
Time of onset	Early or late	Late only
Heritable?	No	Yes or no (depending on the cell affected)
What parameter of the effect increases with dose?	Severity	Probability
Can the radiation origin of the effect be identified?	Yes	No