

Strålebiologisk grunnlag for strålevern. Del 1: Akutte, deterministiske effekter på vev og foster

Forelesning i FYSKJM4710

Eirik Malinen



Deterministiske effekter

- Celler kan miste sin reproduktive kapasitet (de kan dø) ved bestråling, hvilket kan føre til:
 - Nedbryting av vev og organer
 - Tap av organfunksjon
 - Skader på foster
- *Vil kun skje ved relativt høye doser*: finnes en terskeldose for at effekt skal inntreffe
- Alvorlighet kan øke med dose
- I kontrast til stokastiske effekter (neste forelesning)



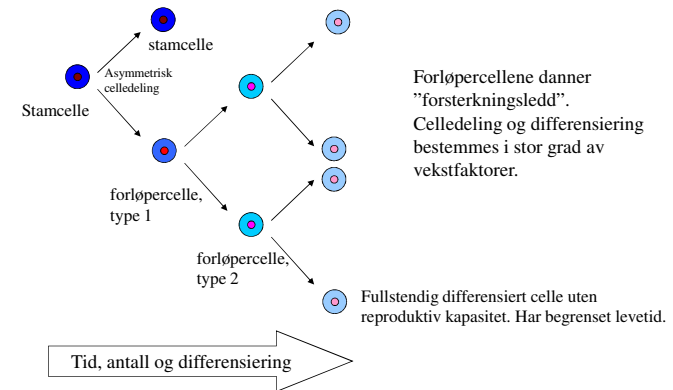
Stamceller

- Nyttig å se akutte deterministiske effekter i lys av *stamceller*
- (Omnipotente) stamceller er celler som er opphav til alle andre celler i et organ, men som selv ikke utfører vevsspesifikke oppgaver
- Stamceller deler seg og gir opphav til nye celler som gjør vevsspesifikke, spesialiserte oppgaver: *differensierte celler*
- Noen vevstyper har meget effektive stamceller (f.eks. bloddannende vev), mens andre ikke (f.eks. hjernevev)



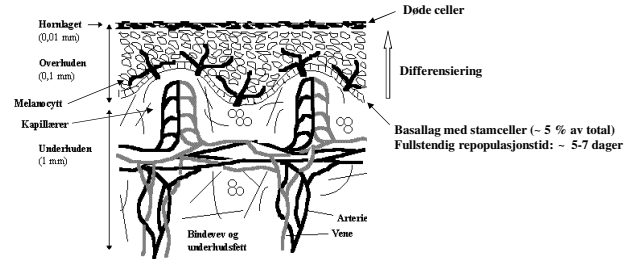
Stamceller 2)

- Hierarki av stamceller og differensierte celler:



Stamceller i hud

- Hud:



- Fra stamcelle til horncelle: ~ 21 dager
- Hvis basallag dør, vil det ta flere uker før celledød observeres på hudens overflate



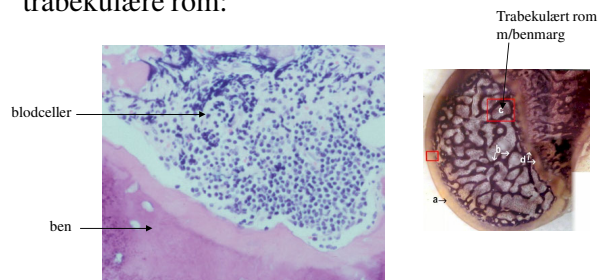
Stråleinduserte symptomer, hud

- Utvikling av symptomer etter en dose på ~ 10 Gy:
 - ~ 1 dag: Rød hud (erytem) som skyldes transient kapillærekspanjon
 - ~ 14 dager: Ny hudrespons (rødaktig) som skyldes at huden tynnes ut som følge av celledød
 - ≥ 21 dager: tørr deskvamering, hudavfall og tørrhet (p.g.a. redusert talgproduksjon)
- Ved høyere doser (> 15 Gy) kan også våt deskvamering forekomme (væskende sår)
- Hvis alle stamceller dør over et stort område, er ikke repopulasjon mulig



Stamceller i benmarg

- Benmarg (bloddannende vev) finnes i de trabekulære rom:

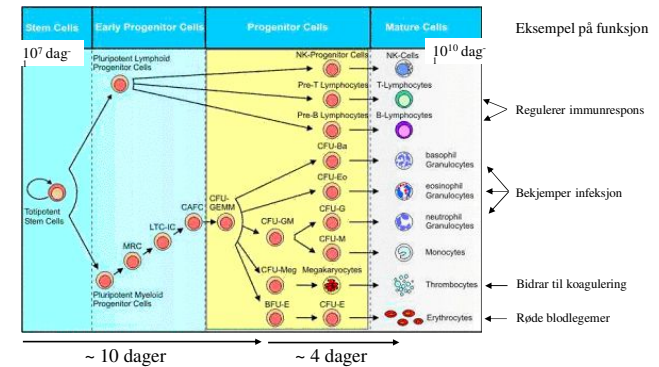


- Finnes mest i nedre del av overkropp hos voksne



Stamceller i benmarg 2)

- Kun en type stamcelle gir opphav til mange blodcelletyper:



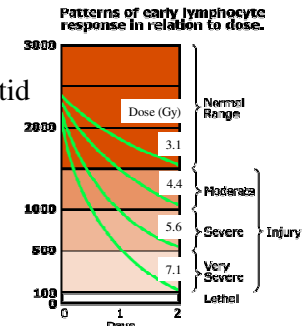
Effekter av stråling på benmarg

- Bestråling dreper stamceller, og hindrer celledeling
- Modningsprosess (differensiering) påvirkes mindre
- Overlevende stamceller starter å regenerere benmargen ved symmetrisk celledeling – ingen forløperceller produseres – fall i blodtall
- 6 Gy gir ~1 % overlevelse: 4-6 uker bruker benmargen på fullstendig regenerering
- Denne perioden er kritisk for bestrålt person

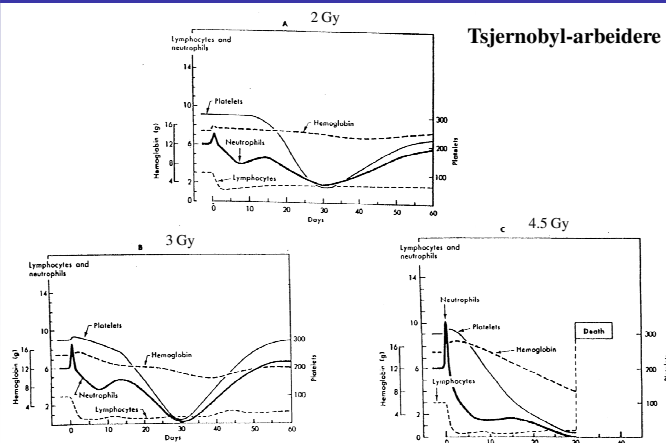


Kvantifisering og symptom

- Skader på bloddannende vev kan måles ved f.eks. å telle lymfocytter
- Lymfocytter er veldig strålefølsomme + kort levetid
- Granulocytter dør derimot langsomt – vil ha en forsinket effekt av stråling – minimum inntreffer 2-3 uker etter bestråling
- Infeksjoner, blødninger og redusert sårheling er resultat



Monitorering av blodceller



Gastro-intestinal effekter

- Bestråling av tarm fører til at stamceller dør
- Epitelceller som dekker indre del av tarm eksisterer i et utrivelig miljø → kort levetid
- 5-6 celledelinger fra stamcelle til fullstendig differensiert epitelcelle – tar 4-5 dager
- Hvis epitellag forsvinner, fås kvalme, diaré, blødninger og uttørking
- Fås typisk 3-7 dager etter bestråling
- Relativt høye doser nødvendig (> 7 Gy)
- Må ikke forveksles med *senskader* (fibrose etc.)



Effekter i sentralnervesystem

- Kan få en slags inflammatorisk respons med væskeansamling i hjerne og spinalkanal
- Vil oppleve nesten umiddelbar kvalme og svimmelhet, pusteproblemer, hjertefeil
- Vil kun opptre ved meget høye doser (~ 50 Gy), og døden inntreffer raskt (< 1 dag)



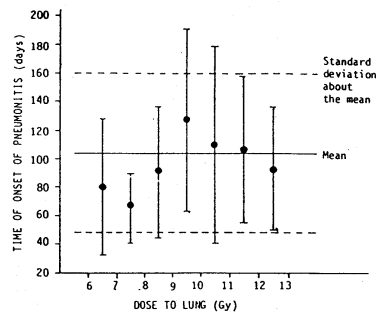
Effekter i lunge

- Lunge er et komplekst system av forskjellige celletyper (f.eks. type 1 og 2 epitelceller)
- Betennelse (pneumonitt) i lunge kan inntreffe etter bestråling, men usikker cellulær årsak
- Doser rundt 10 Gy gir 50 % sannsynlighet for alvorlig betennelse med død som utgang
- Inntreffer meget sent, 80-180 dager etter bestråling – kan kanskje ikke kalles ”akutt”



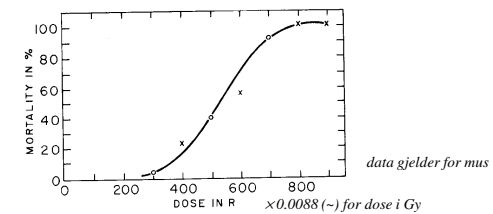
Effekter i lunge

- Tid fra bestråling til symptom lite doseavhengig:



Responsfunksjoner

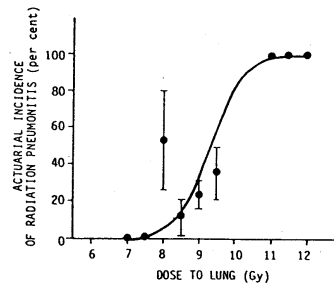
- Celle og -dyreforsøk og data fra mennesker har vist at den kumulative sannsynligheten for tap av vevsfunksjon følger en sigmoidal kurve:



- Tolkning: kurven viser kumulativ fordeling av strålefølsomhet innen en populasjon

Responsfunksjon, eksempel

- Pneumonitt:

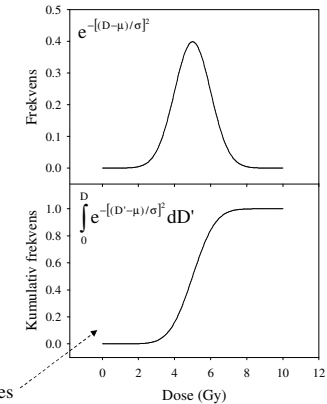


Data fra stråleterapi



Responsfunksjoner

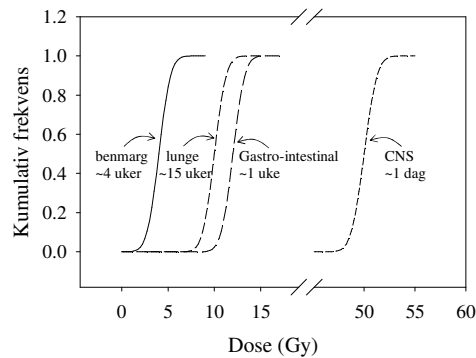
- Hvert individ har en viss sannsynlighet for å respondere på stråling
- Fordeling av strålefølsomhet kan være en Gauss-funksjon
 - μ er midlere toleransedose, mens σ er spredningen i denne



Observeres



Respons; dose og tid



Tid angir tidsrom mellom bestråling og respons



LD₅₀

- LD₅₀: dose som med 50 % sannsynlighet er dødelig
- Meget vanskelig å definere, ettersom behandling vil påvirke resultatet
- Uten behandling vil LD₅₀ svare til dose som gir 50 % benmargsyndrom (~ 4-5 Gy)
- Med behandling kan LD₅₀ bli kanskje 10 Gy
- **Viktig:** Fraksjonerte doser eller lavdosebehandling vil øke LD₅₀

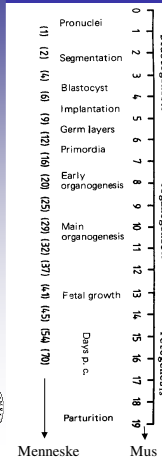


Effekter på foster

- Fosteret utvikler seg gjennom mange stadier, der strålefølsomheten endres
- Eksponering i forskjellige fosterstadier vil dermed gi forskjellige resultater
- Et foster er mye mer strålefølsomt enn en voksen
- Mye informasjon kommer fra studier av mus
- Terskeldose for at effekt skal inntreffe



Fosterutvikling



Befruktet egg (zygot) utvikles og deler seg – 128 celler definerer blastocyst (27)

Blastocyst fester seg i livmor

”Anlegg” for organer dannes: utgangspunkt for hvert organ initieres
Organutvikling

Vekst og modning – går fra å være embryo til foster
Viktig periode for utvikling av hjerne hos menneske

Fosterperiode: 84% av graviditet for menneske, 32% for mus



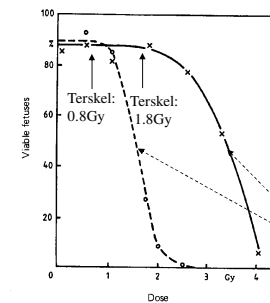
Effekter i celledelingsperiode

- Embryo en ansamling celler
- Små doser (> 0.05 Gy) kan gi en ”all-or-nothing” effekt: embryoet dør eller overlever
- Hvis overlevelse sees ingen effekter på avkommet
- Selv om noen celler dør, kan embryo overleve (pluripotente stamceller)
- Letal effekt kan skyldes at embryoet forstyrres nok til at det ikke fester seg i livmor
- Kan ikke utelukke andre effekter (misdannelser), som muligens inntreffer ved høye doser (>1 Gy)



Effekter i embryonalperiode

- Mindre kull (gjelder mus) sammen med fullstendig feilutviklede (døde) fostere; formløse klumper



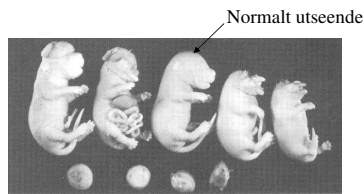
Effect of different radiation doses on the number of normally developed fetuses per litter in mice after irradiation on the 5th day of gestation (x) and on the 8th day of gestation (o) (according to Krieger, Langendorff and Shibata [1962a])

Kompleks tidsutvikling av strålefølsomhet



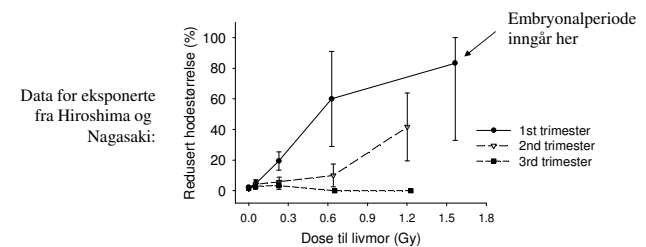
Effekter i embryonalperiode 2)

- Økt dødelighet etter fødsel ved høye doser (>1 Gy)
- Misdannelser; inkluderer anencephali (manglende hjerne), exencephali (forstørret hode/hjerne), spina bifida (misdannet ryggmarg)



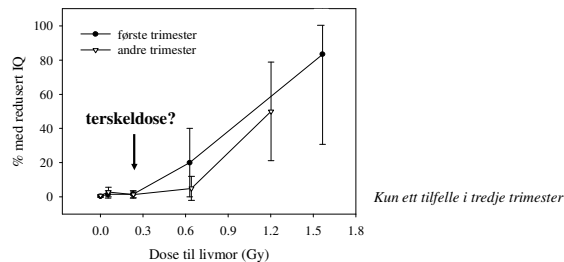
Effekter i embryonalperiode 3)

- Exencephali og andre misdannelser kan inntreffe for dose > 0.2 Gy (gjelder mus, sannsynligvis høyere for menneske)
- Misdannelser i øyet mulig
- Vekstreduksjon (> 0.5 Gy)



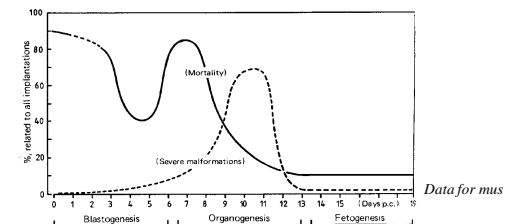
Hiroshima og Nagasaki

- 62 av 1473 bestrålt i livmor hadde redusert hodestørrelse (kriterium: $< \mu - 2\sigma$)
- 26 var mentalt tilbakestående (lav IQ)
- Avhengighet av trimester ikke så fremtredende:



Effekter i fosterperioden

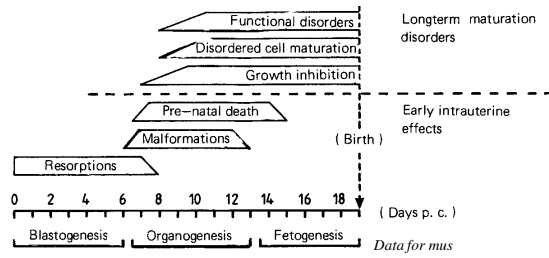
- Vekst- og modningsdefekter, men død og store misdannelser forekommer nesten ikke:



- Dosser på over 0.5 Gy må til for å se effekter
- Hjerne mest følsom, ettersom denne gjennomgår (relativt sett) størst forandringer i denne perioden



Oppsummering, embryo og foster



- Fraksjonerte doser eller lav doserate vil redusere forekomst av alle effekter

