

Strålebiologisk grunnlag for strålevern. Del 2: Stokastiske effekter

Forelesning i FYSKJM4710

Eirik Malinen

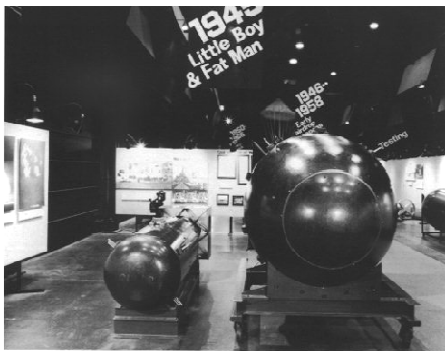


Stokastiske effekter

- *Stokastiske effekter:*
Forandring i celler som *kan* føre til:
 - Kreft
 - Genetiske effekter
 Kan skje uansett dosenivå, men sannsynlighet øker med dose
- Stråling er bevist å ha en karsinogen effekt, men er svakere assosiert til genetiske effekter
- *De overlevende etter Hiroshima og Nagasaki utgjør det viktigste materialet for studiet av slike effekter*



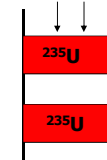
Atombombene



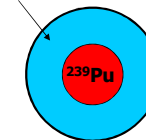
Atombombene

- **Hiroshima:**
 - ^{235}U
 - 15000 tonn TNT
- **Nagasaki:**
 - ^{239}Pu
 - 21000 tonn TNT

Trykk fra detonasjon



Eksploderer, implsjonsprinsipp



- Gammakvant og nøytroner gir stråledoser



Bombingen av H & N

- Befolkning: 330,000 and 250,000
- > 100,000 døde umiddelbart p.g.a. sjokkbølge fra bomber
- Gammakvant og nøytroner ga stråledoser til overlevende
- De overlevende har bl.a. vært undersøkt for:
 - Kreft og dødelighet
 - Genetiske effekter uttrykt i avkom



Kreft 1)

- Komplisert sykdom som avhenger av bl.a.:
 - Alder (sannsynlighet øker med alder⁵)
 - Kjønn
 - Kosthold
 - Gener
 - Inntak av (kreftfremkallende) stoffer
- Store forskjeller mellom Europa og Asia
- Kreft utvikler seg gjennom flere stadier (multi-trinn prosess)



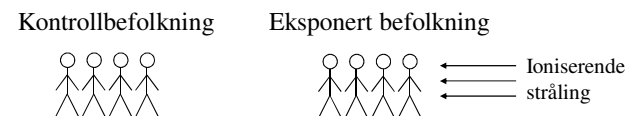
Kreft 2)

- Utvikling av kreft tar lang tid – ofte 20-30 år fra ”kime” til det kan stadfestes (kalles *latenstid*)
- Unntak: f.eks. leukemi (kreft i det bloddannende vev) og skjoldbruskkjertelkreft
- Studier av årsaker til kreft avhenger av gode historiske data
- Generelt vanskelig å skille ut enkeltfaktor ansvarlig for sykdom



Befolkningsstudier 1)

- Epidemiologi må benyttes for studier av befolkninger
- H & N: f.eks. *kohortstudium* av kreftforekomst



- Ved å sammenlikne eksponert befolkning med kontrollbefolkning fås risikoestimer



Befolkningsstudier 2)

- Modell for stråleindusert kreft (eksempel):

Risiko = bakgrunnsrisiko \times (1 + ekstra relativ risiko)

$$R = R_0 \times (1 + ERR)$$

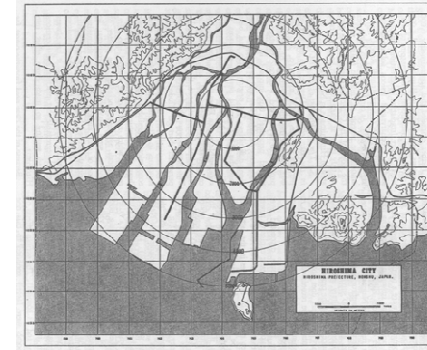
↑
↑
Avhenger av kjønn, alder og **stråledose**
Avhenger av kjønn og alder

$$ERR = a \times \text{dose}, a = \text{konstant}$$

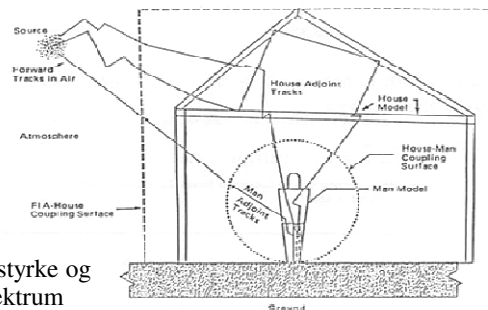
↑
tilleggsrisiko *antas* øke lineært med stråledose



Beregninger av stråledoser



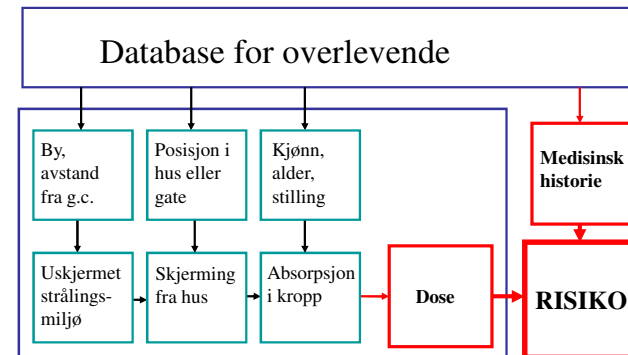
Beregninger av stråledoser



- Bombenes styrke og strålingsspektrum
- Strålingstransport i luft
- Skjerming fra bygninger
- Absorpsjon i organer



Dose og risiko



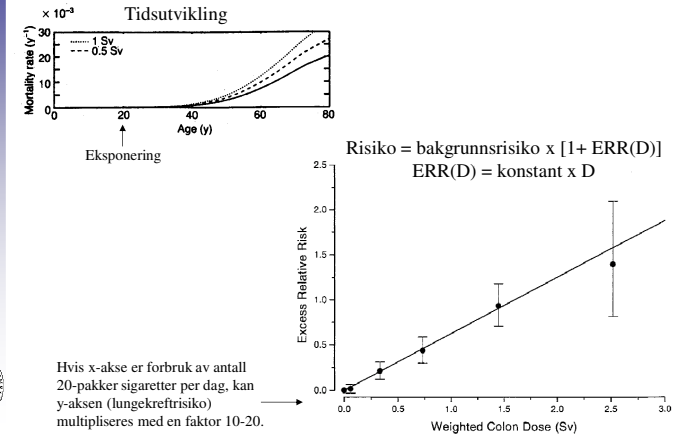
Kreft i H & N

	H & N (1950-1987)	Japan (Sammenliknbar befolkning)
Befolkning	80114	80114
Dødsfall som følge av kreft	5859	6343

- De overlevende etter H & N må evalueres statistisk som en isolert befolkning
- ”Kontroller” er overlevende som var > 2500 m fra hyposenteret under bombetonasjonen
- Dødsfall som følge av stråleindusert kreft (1950-1990): 420

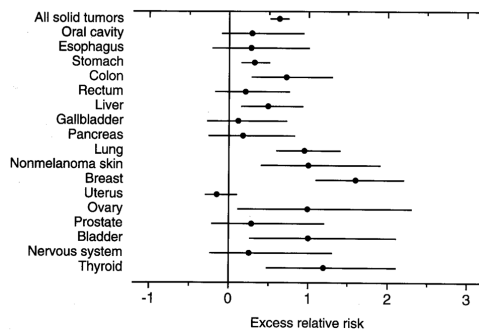


Kreftrisiko – faste tumorer 1)

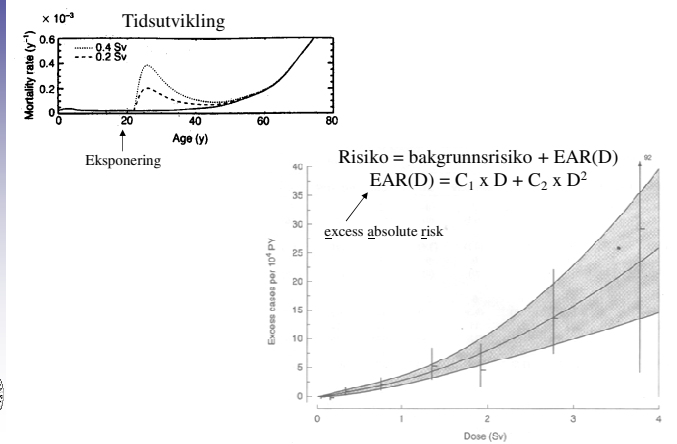


Kreftrisiko 2)

- Forskjellige typer kreft dannes ikke med like stor sannsynlighet som følge av stråling:

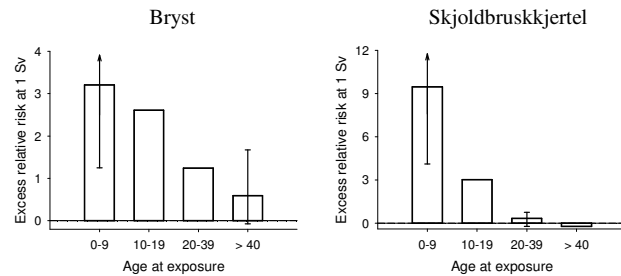


Kreftrisiko - leukemier 3)



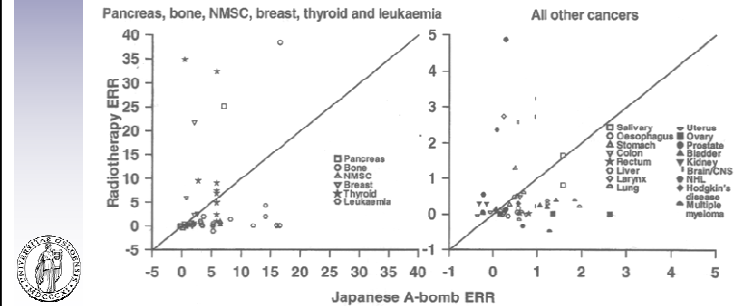
Kreftrisiko 4)

- Betydning av alder ved eksponering:



Kreftrisiko 5)

- Andre studier (fra stråleterapi o.l.) viser at data fra Hiroshima og Nagasaki muligens overestimerer risiko:



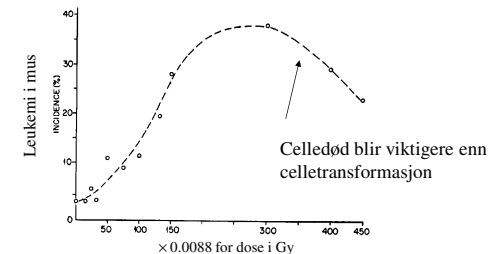
Kreftrisiko - usikkerheter

- Usikkerheter i risikofaktorer kommer blant annet fra:
 - Usikkerheter i stråledoseestimer, kreftforekomst og modeller fra H & N
 - Små kontra store stråledoser
 - Dose over tid kontra akutt bestråling
 - Alder og kjønn
 - Samspill mellom stråling og andre faktorer



Andre studier 1)

- Dyreforsøk har vist at kreftinduksjonsraten avtar hvis dosen blir høy:

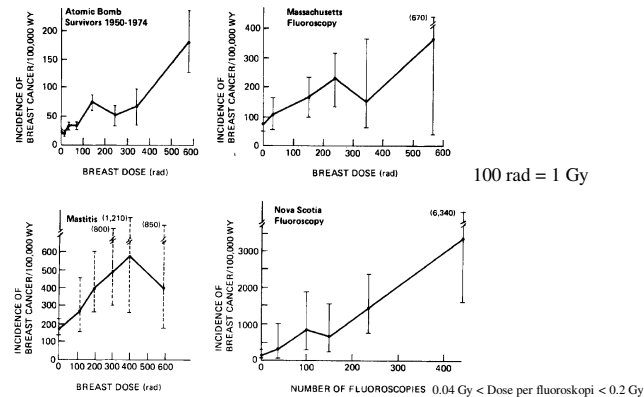


- Ser dermed ikke veldig mye stråleindusert kreft i f.eks. stråleterapi



Andre studier 2)

• Brystkreftstudier:



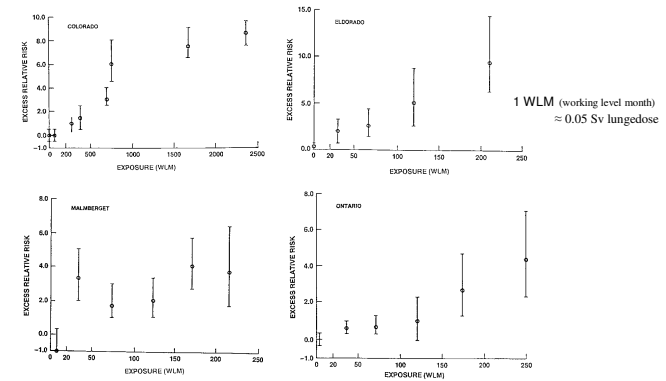
Genetiske effekter i avkom

- Søk etter genetisk uavhengige trekk i avkom som kan skyldes (stråleinduserte) mutasjoner i kjønnsceller
- Mutasjoner er forandringer i DNA
- Stråling kan antas øke forekomsten av naturlige forekommende mutasjoner (som generelt er lav) → forventes ikke at stråleinduserte mutasjoner opptrer hyppig



Andre studier 3)

• Lungekreft blant gruvearbeidere - radonnivåer:



Mendeliansk genetikk på ett ark

- Mennesket har rundt 50 000 par av gener, og hvert gen sitter i en bestemt posisjon (lokus) på et bestemt kromosom
- Forskjellige utgaver av et gen (på samme lokus) kalles alleler (f.eks. allelene for blå og brune øyne)
- Dominante alleler: trengs bare ett for at trekk skal vises i avkom
- Recessive (vikende) alleler: behøves to
- Kjønnrelatert recessiv: hvis X-kromosom mutert, vil menn få trekk (f.eks. rød-grønn fargeblindhet), mens kvinner kun hvis begge X mutert



Megamus-prosjektet 1)

- Millioner av mus brukt for å undersøke genetiske effekter av stråling
- Eksempel: Mus med 7 par av recessive alleler; gir 7 forskjellige trekk (6 gir spesiell farge, 1 korte ører)
- Normale mus bestråles, og pares med slike recessive mus:

$$\frac{N}{N} \times \frac{r}{r} = \frac{N}{r} = \frac{r}{N}$$

Normal mus med normale alleler bestråles Recessiv mus

a) uten mutasjon b) ett normalt allel blir mutert til r

Avkom ser normalt ut - ingen stråleindusert mutasjon har forekommet

Avkom får f.eks. korte ører - stråleindusert mutasjon påvist



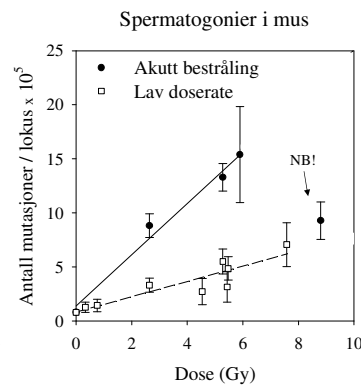
Megamus-prosjektet 2)

- Viktig: når i utviklingen av sæd- eller eggceller foretas eksponering?
- Mann: kontinuerlig spermatogenese; 40/70 døgn (mus/menneske) for å klargjøre sædcelle
- Kvinne: eggceller klare ved fødsel; "kun" modning
- Hvis mus bestråles og mutasjoner i sædstamceller (*spermatogonier*) skal undersøkes, må man vente minst 40 dager



Megamus-prosjektet 3)

- Antall mutasjoner observert i avkom øker nær lineært med dose, men ved høye doser avtar mutasjonsraten (jfr. kreftinduksjon)
- Redusert effekt ved lav doserate - indikerer reparasjon
- DREF ≈ 2
dose rate effectiveness factor



Megamus-prosjektet 4)

- Klargjort sæd er mer strålefølsomt (m.h.p. mutasjoner) enn spermatogonier
- Eggceller ikke like sensitive for mutasjoner
- Dominante mutasjoner har også vært undersøkt:
 - Deformasjoner i skjelett
 - Katarakt (uklar øyelinse)
- Problem: antall gener som bidrar til disse effektene er ikke kjent



Avkom etter H & N

- Avkom (over 30 000) bl. a. undersøkt for:
 - Spedbarnsdød (< 2 uker) og misdannelser (untoward pregnancy outcome, UPO)
 - Dødelighet (mellom 2 uker og 26 år etter fødsel)
 - Proteinmutasjoner
 - Kreft
 - XY aneuploidi (f.eks. XXY)
- Problem: effekter avhenger sannsynligvis ikke av mutasjoner i bare ett gen, men er multifaktorielle



Avkom etter H & N 2)

- Undersøkelsene viser en *doblingsdose* på ca. 2 Gy:

Trekk	Frekvens / dose (% / Sv)	Spontan frekvens
UPO	0.264 (± 0.277)	0.330-0.530
Dødelighet	0.076 (± 0.154)	
Proteinmutasjoner	0.001 (± 0.001)	
Kreft	-0.008 (± 0.028)	0.002-0.005
XY aneuploidi	0.044 (± 0.069)	0.0030
Total	0.375	0.632-0.835

- Stråling er et svakt mutagen

En dose på ca. 2 Gy må til for å skape like mange mutasjoner som bakgrunnsnivået

