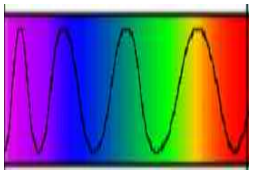
Opleiding Stralingsdeskundigheid niveau 3

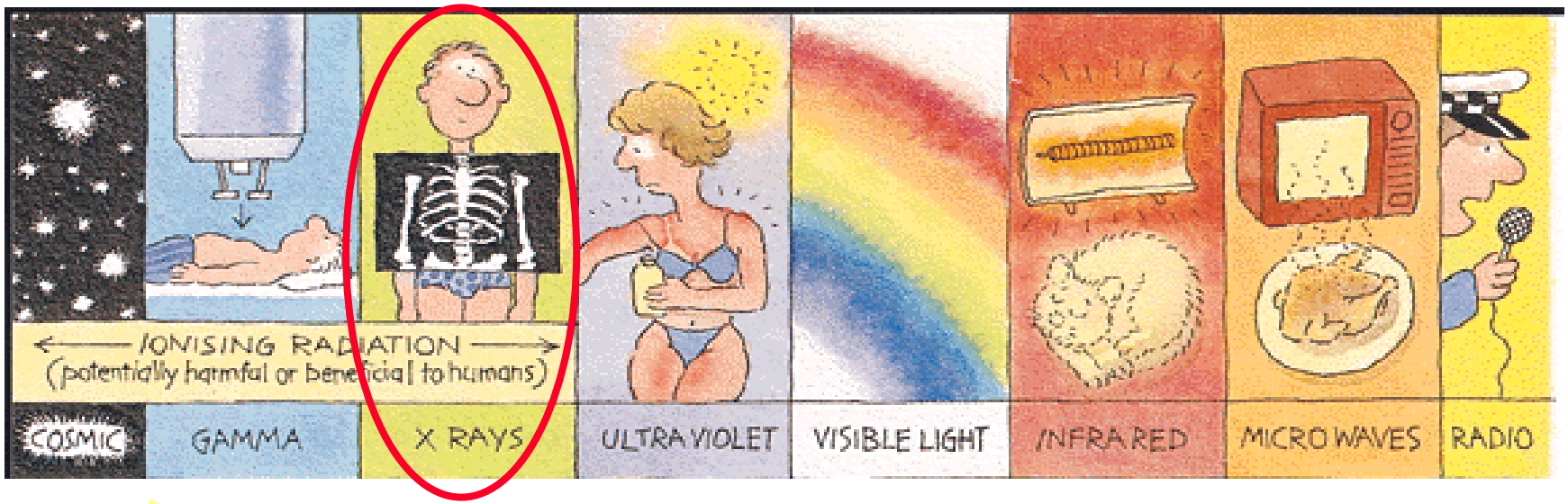
Biologische effecten fundamenten / overzicht

Paul Jonkergouw

Radboud Universiteit Nijmegen

Ioniserende straling





ioniserende straling:

Stralingsenergie = hoog → ionisatie van biomoleculen (DNA)

Wat is dosis?

$$D = \frac{d\bar{\varepsilon}}{dm}$$

$D = \Phi (S/\rho)_{el}$

$D = \Phi\, E\, \mu_{en}/\rho$

$D = 1{,}602 \cdot 10^{-10}\, \Phi\, (S/\rho)_{el}$

$D = 1{,}602 \cdot 10^{-10}\, \Phi\, E\, \mu_{en}/\rho$

$$\dot{D}_m \overset{\text{g.d.e.}}{=} D_{lucht} \frac{(\mu_{en}/\rho)_m}{(\mu_{en}/\rho)_{lucht}}$$

Wat is dosis?

in woorden:

Geabsorbeerde dosis ← Gedefiniëerd in een punt

energie die per eenheid

van massa wordt geabsorbe medium dat aan

ioniserende straling wordt bloo

← eenheid in J/kg (Gy)

En kunnen we nu D zien als maat voor:

- biologische effecten?
- risico's van straling? NEEN !

Vraag

1. Ioniserende straling is gevaarlijk; waar zijn we feitelijk ‘bang’ voor?

Antwoord:

- Stochastische effecten:
  - Kanker als manifestatie van stralingsschade
  - Schade aan DNA met als gevolg een verhoogde kans op kanker
- Deterministische effecten:
  - ‘Verbranding’ van de huid
  - Staarvorming
  - Orgaanfunctieverlies
  - Dood

← noemen we tegenwoordig ‘weefselreacties’ (ICRP-103)

Deterministische effecten (1)

Weefselreacties bij patiënt

Dit willen we niet !

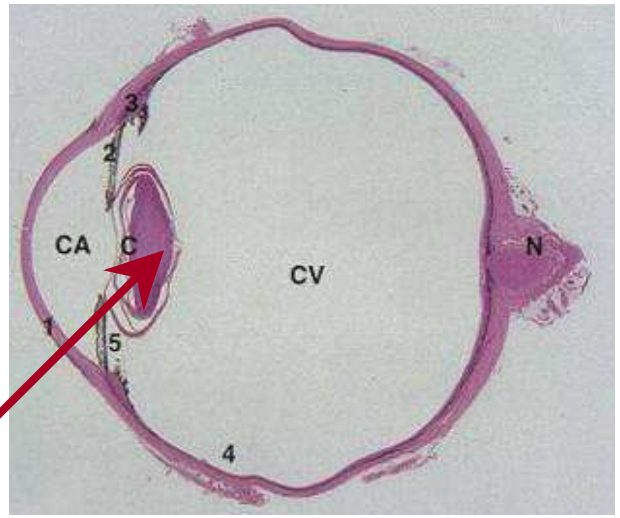
PTCA-procedure

Equivalente huiddosis = 22 Gy

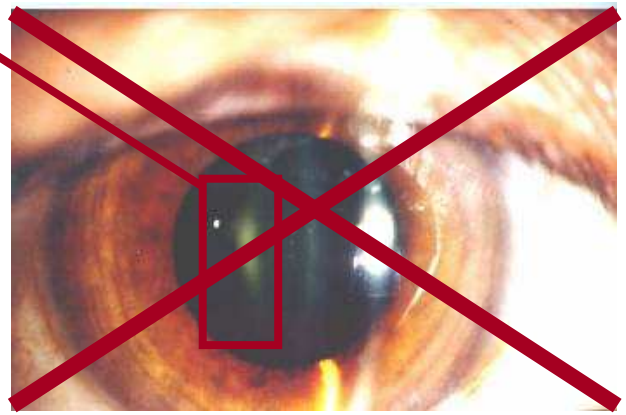
Huideffecten acute blootstelling: >3 Gy

Deterministische effecten (2)

Weefselreacties bij behandelaar



Posterior subcapsulair



Vano, E *et al.* (1998)

Interventieradiologie niet-optimaal

Equivalente ooglensdosis = ? Gy

Dit willen we ook niet !

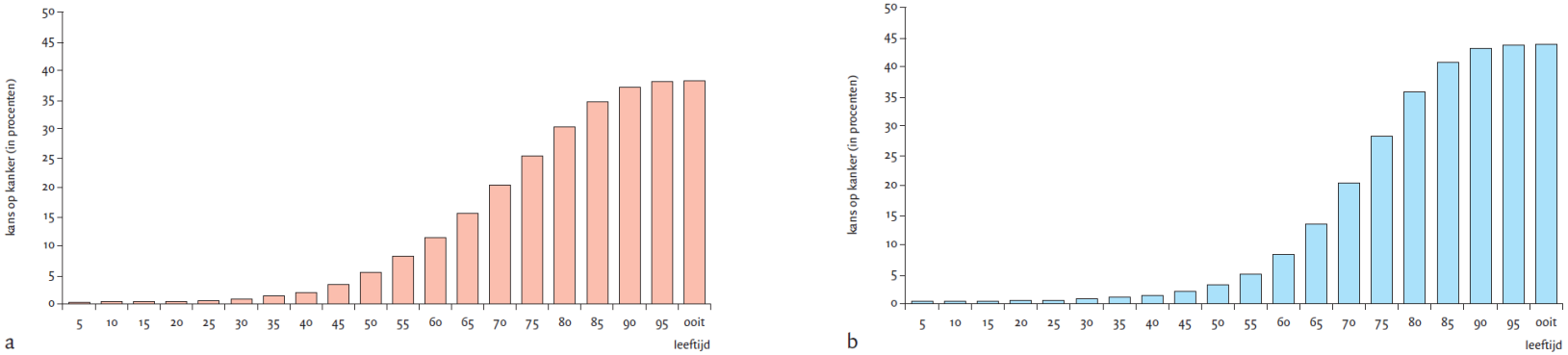
Cataract bij chronische blootstelling: >0,15 mGy/jaar

Drempeldoses voor gevoeligste organen

weefsel en effect			
	enkel	geprotaheerd	aanhoudend
testes • tijdelijke steriliteit • permanente steriliteit	 0,15 Gy 3,5 – 6 Gy	 - -	 0,4 Gy/j 2,0 Gy/j
eierstokken • permanente steriliteit	 2,5 – 6 Gy	 6 Gy	 > 0,2 Gy/j
ooglens • waarneembare schade • cataract	 0,5 – 2 Gy 5 Gy	 5 Gy > 8 Gy	 >0,1 Gy/j > 0,15 Gy/j
beenmerg • onderdrukking bloedcelvorming	 0,5 Gy	 -	 > 0,4 Gy/j

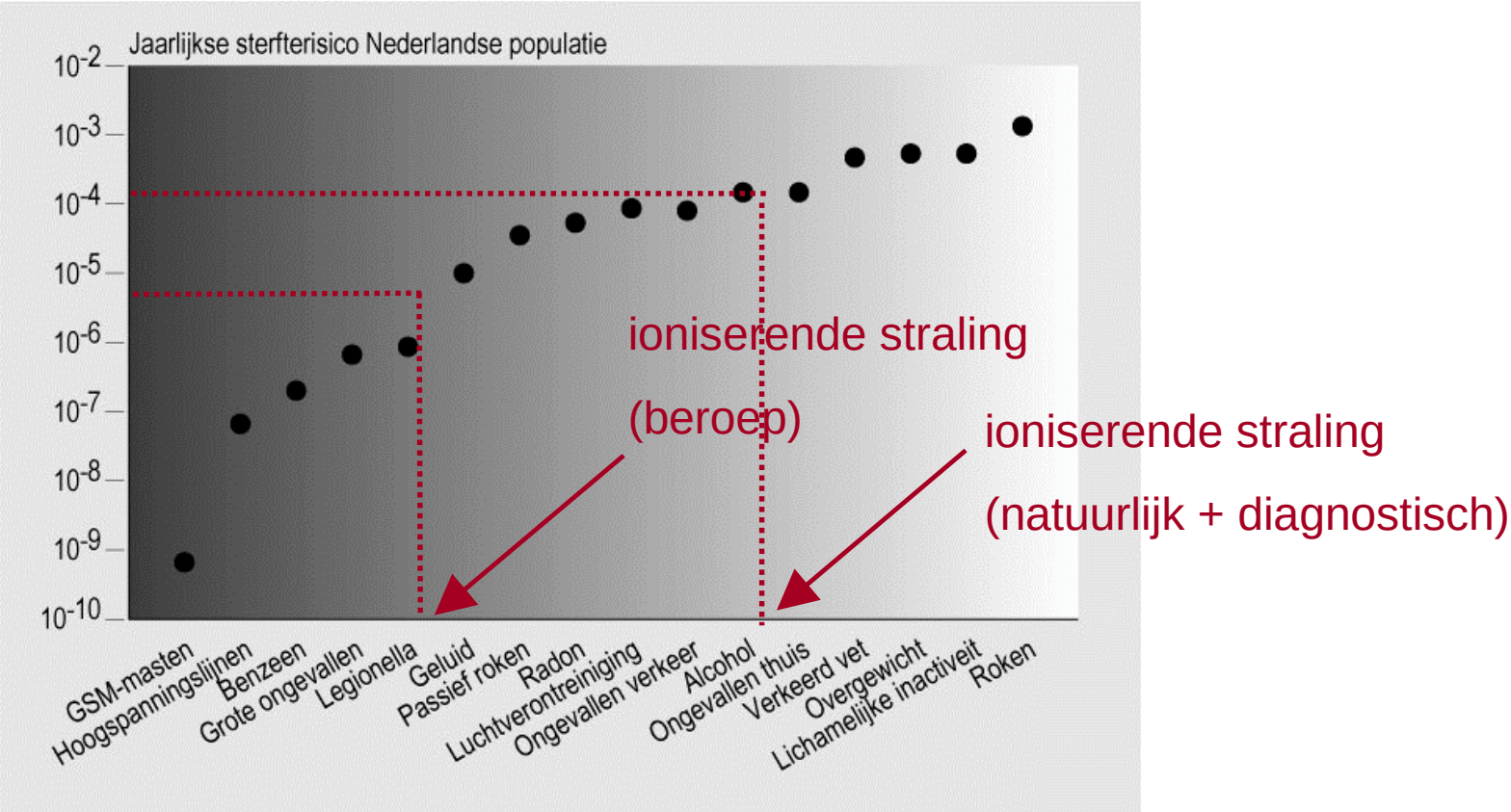
Stochastische effecten (1)

Kans op kanker in Nederland (2008)



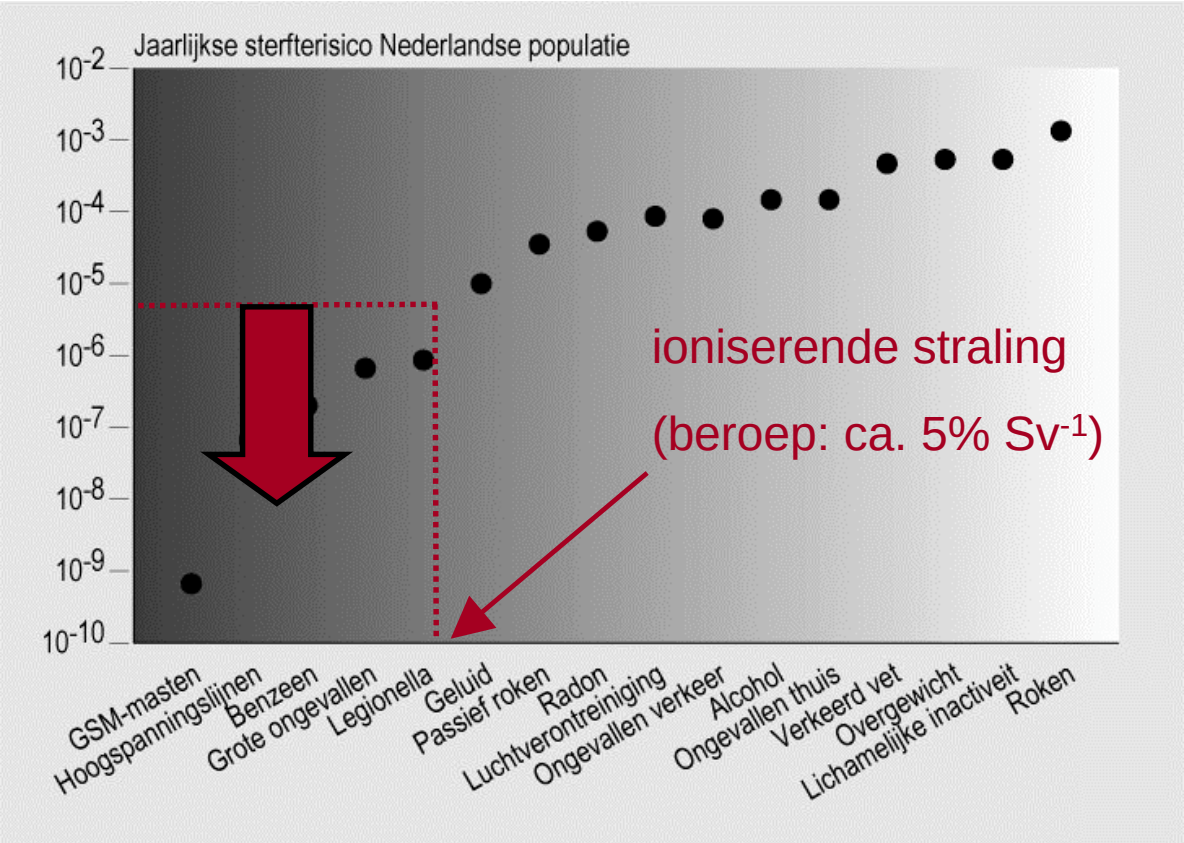
De kans dat een pasgeboren vrouw (a) of man (b) kanker krijgt vóór een bepaalde leeftijd.

Sterfterisico in Nederland



Bron: Nuchter omgaan met risico's (RIVM rapport 251701047/2003)

Stochastische effecten (2)



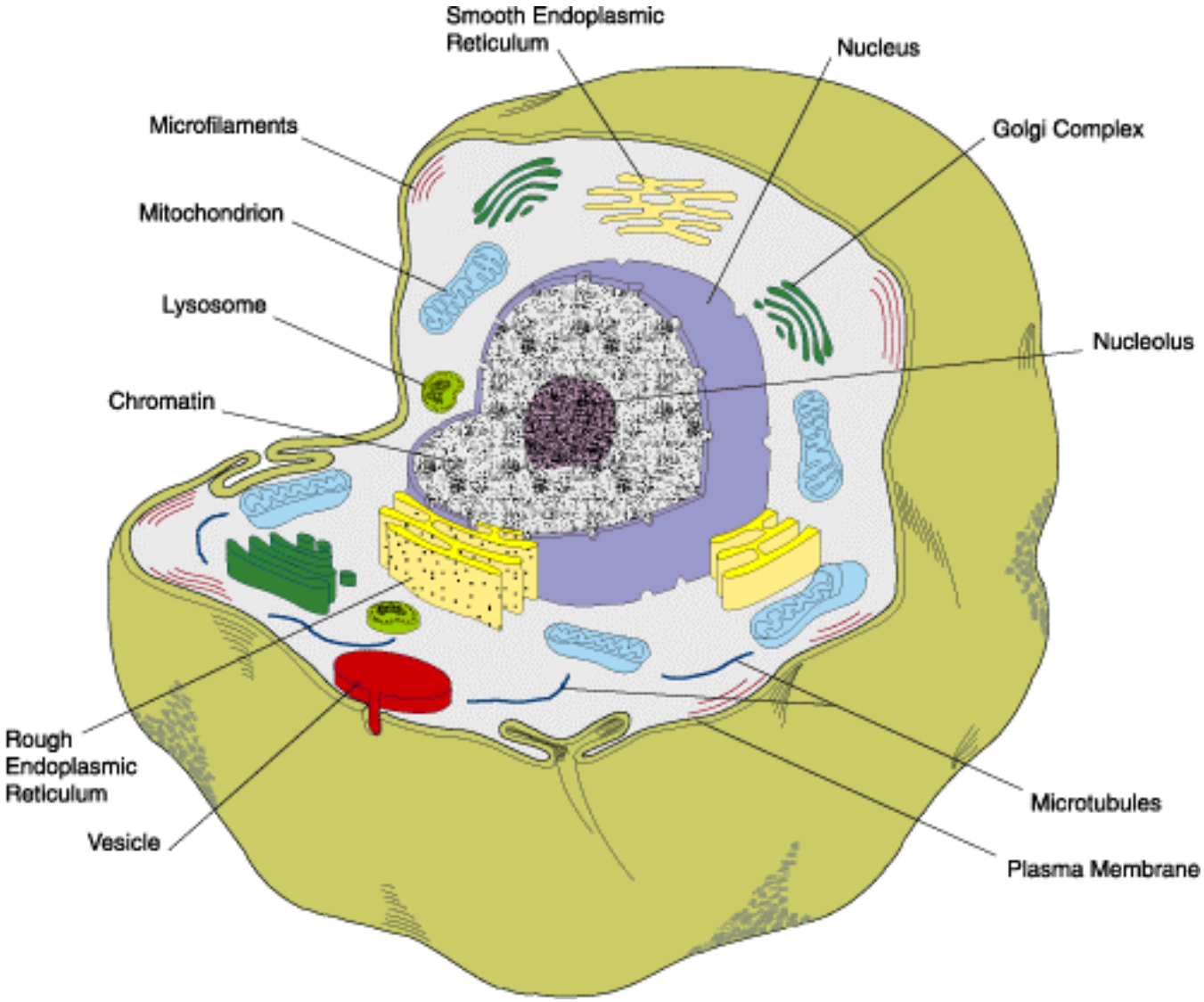
Bron: Nuchter omgaan met risico's (RIVM rapport 251701047/2003)

Samenvattend

Hoofddoelstellingen stralingsbescherming:

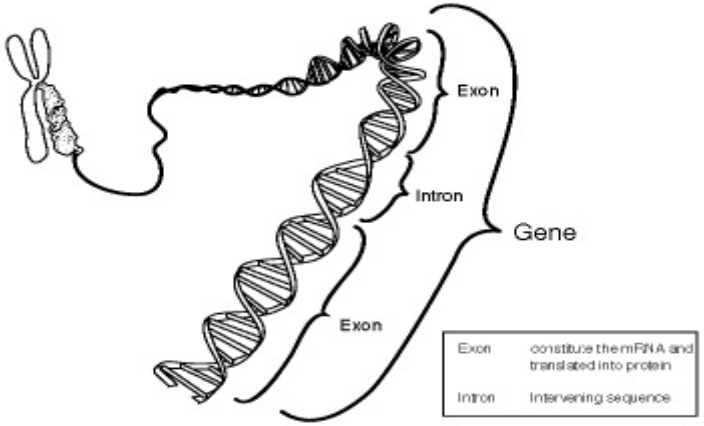
- Geen deterministische effecten
- Kans op stochastische effecten minimaliseren (binnen redelijke grenzen)

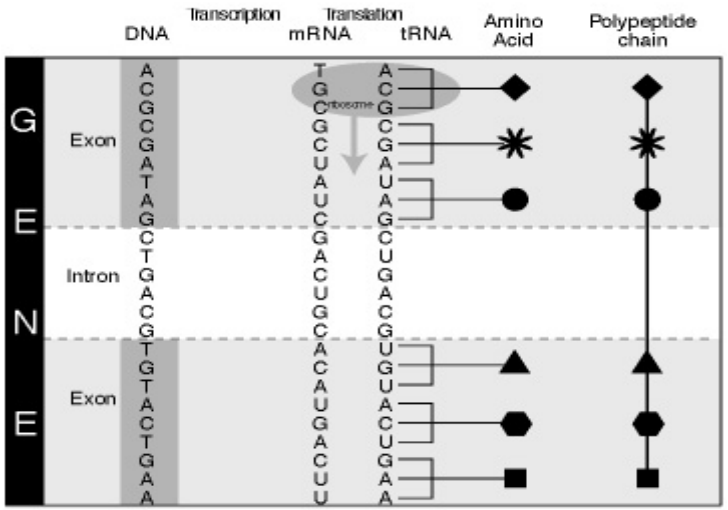
De cel


Smooth Endoplasmic Reticulum
Nucleus
Microfilaments
Golgi Complex
Mitochondrion
Lysosome
Nucleolus
Chromatin
Rough Endoplasmic Reticulum
Vesicle
Microtubules
Plasma Membrane

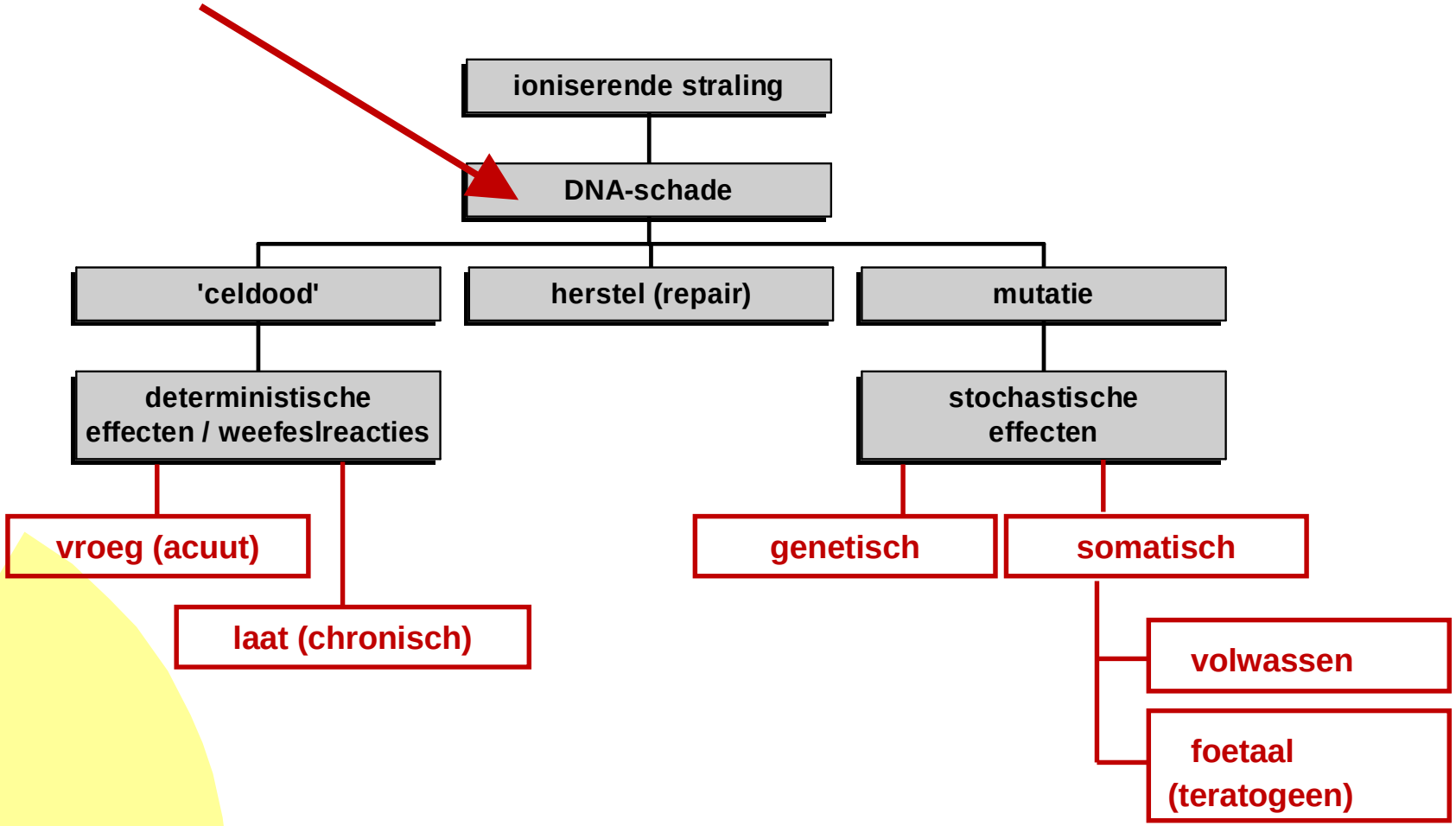
DNA

genfunctie





Indeling stralingsschade



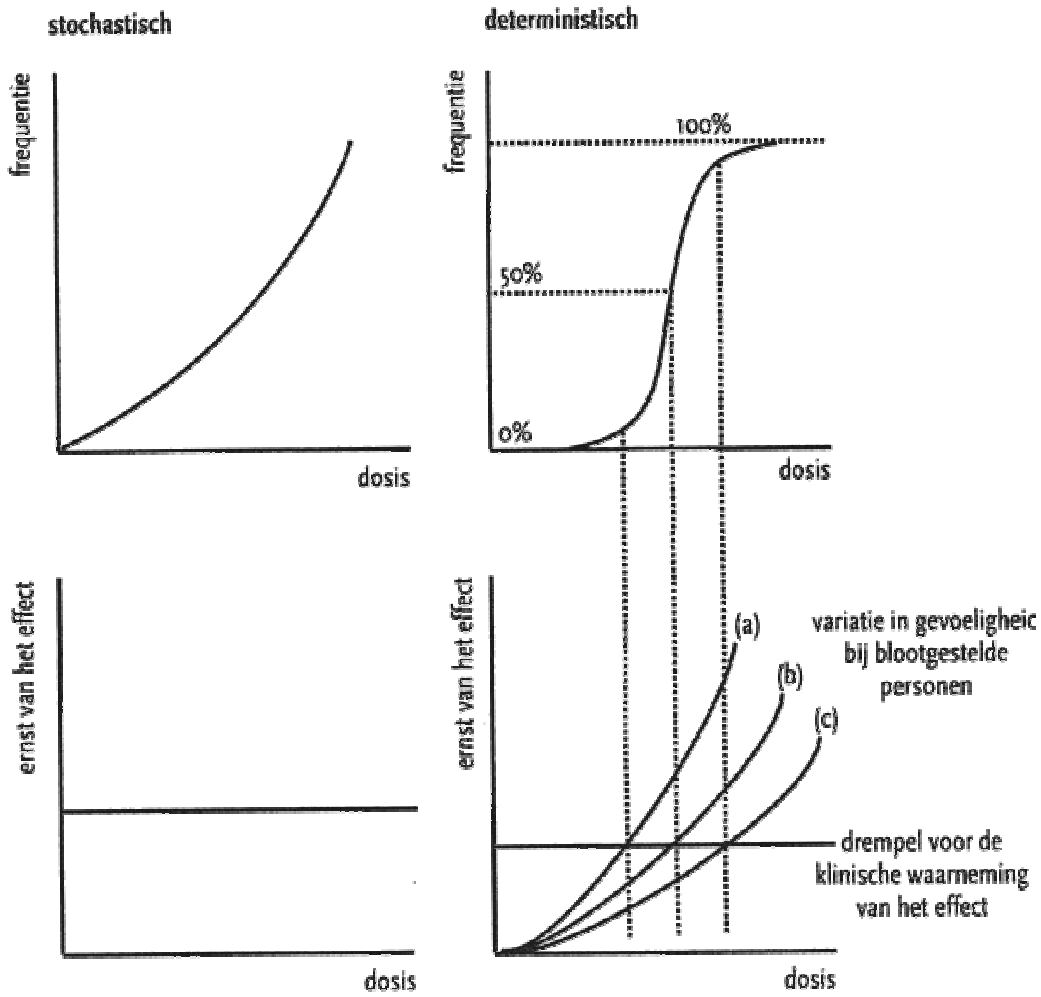
Deterministisch vs. stochastisch

stochastisch

- geen drempeldosis
- ernst is onafhankelijk van dosis

deterministisch

- wel drempeldosis
- ernst neemt toe met dosis



Life Span Study (1)

- gegevens Hiroshima en Nagasaki
  1950 – 1990
- 86.572 bestraalde personen
  0 – 5 Gy
- intussen 38.100 overleden

- controlegroep op 2,5 – 10 km afstand

Life Span Study (2)

	solide tumoren	leukemie
86 572 mensen	**7578**	**249**
controle groep	**7244**	**162**
extra	**334**	**87**

Lifespan studie

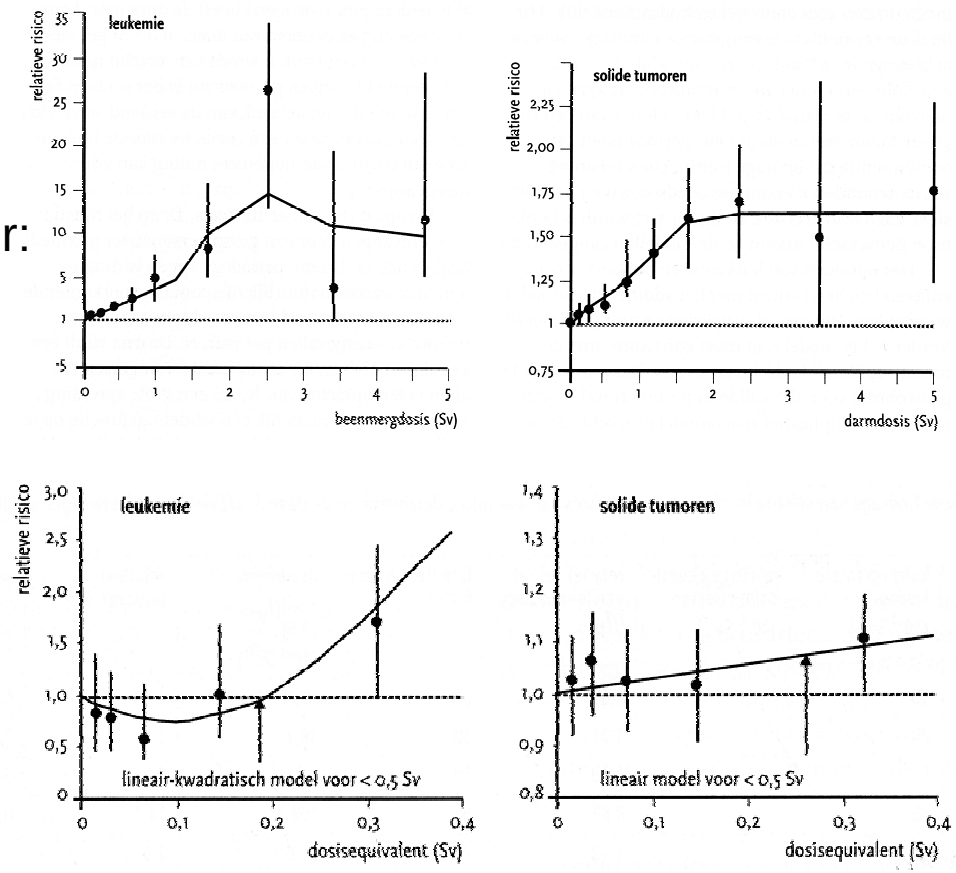
lifespan studie 1950-1990 atoombomslachtoffers Japan

(Pierce, 1996)

- cohort: 86.572 personen
- extra doden ten gevolge van kanker:

  solide tumoren: 334 doden

  leukemie: 87



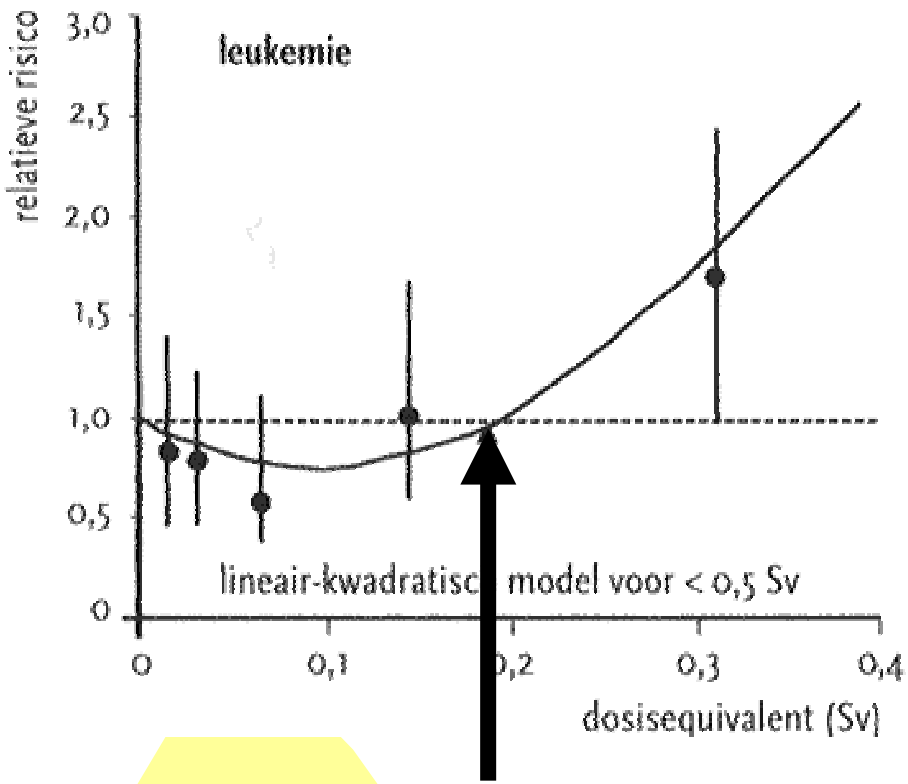
kans op kanker:

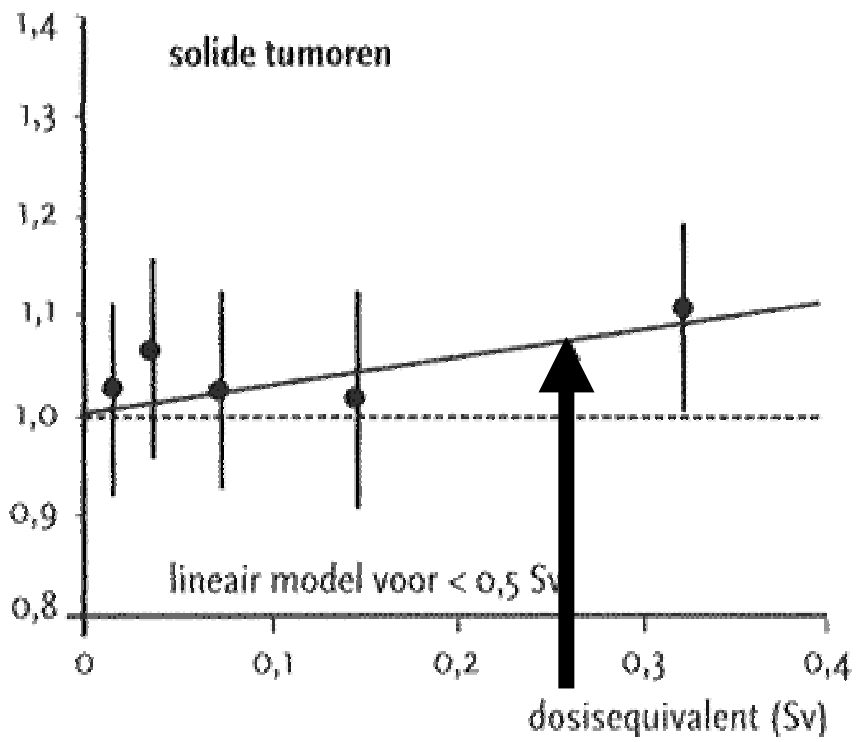
- ICRP, 1991:

  bevolking: 5% per Sv

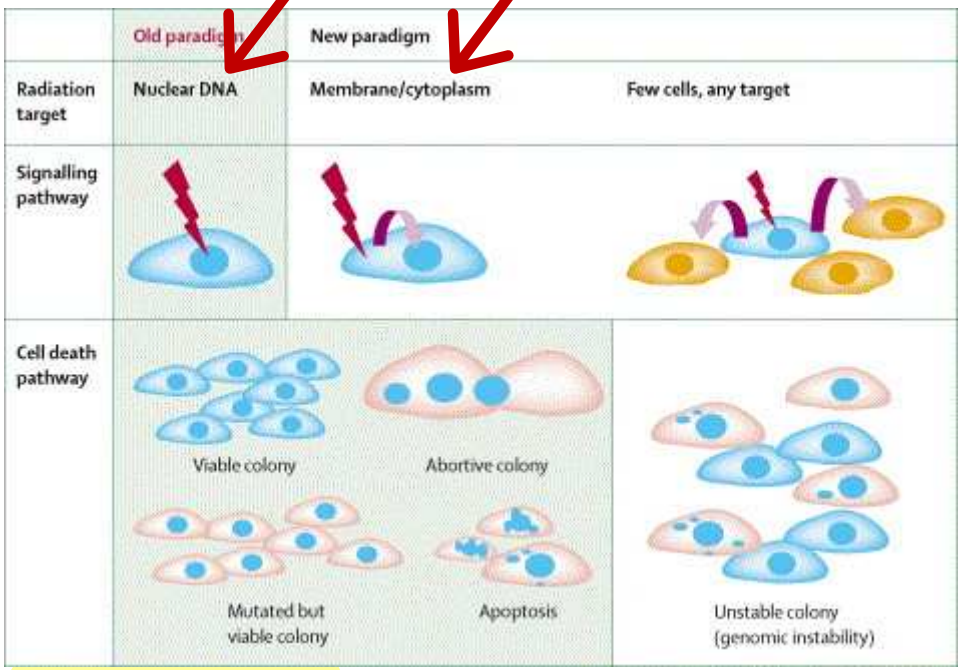
  werkers: 4% per Sv

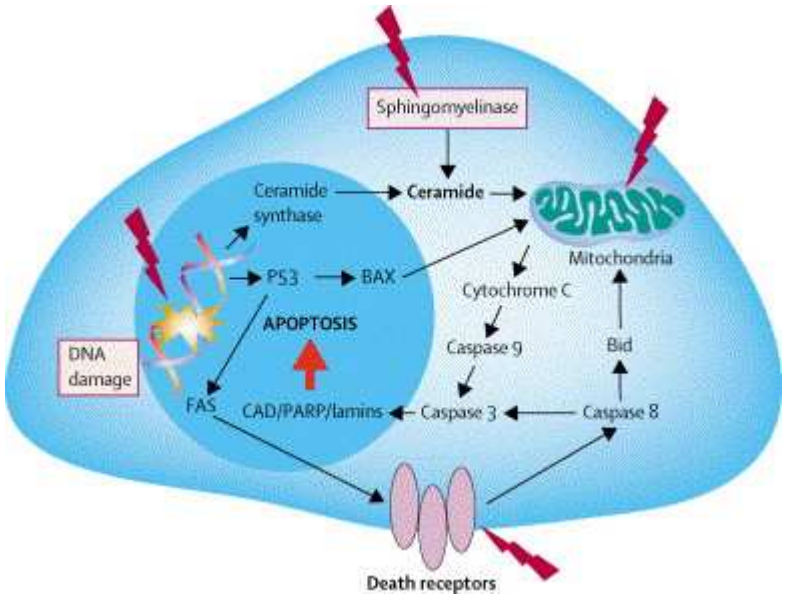
Life Span Study (3)





Cellulair niveau





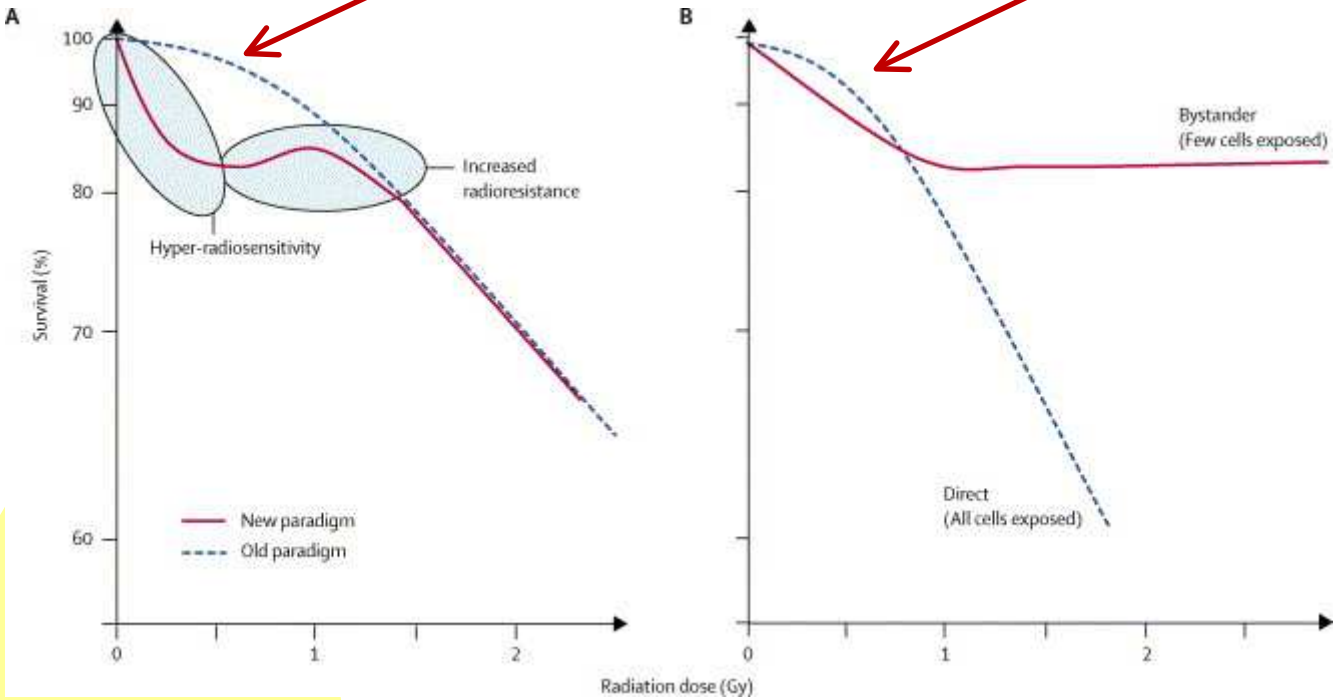
Prise *et al* (2005)

< 500 mSv

Cellulair niveau
hyperradiosensitiviteit / bystander effects

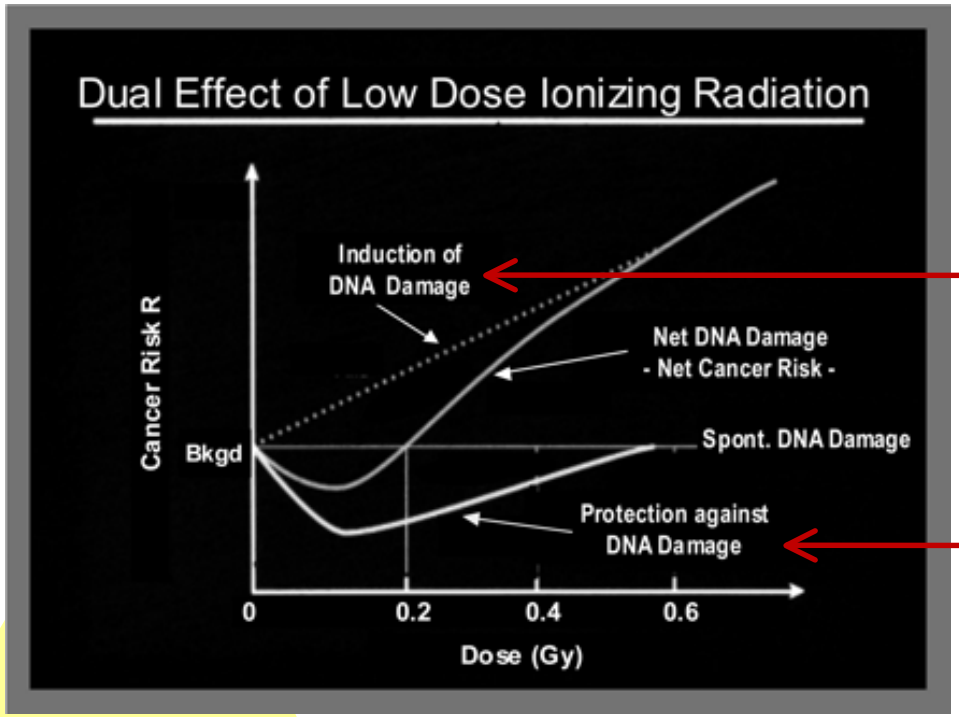
Hyperradiosensitiviteit

Bystander effect



Prise *et al* (2005)

Cellulair niveau
adaptieve respons (1)



Moleculair effect

Cellulair effect

Feinendegen (2005)

Overcompensatie mechanismen = ‘radiation hormesis’

Vraag

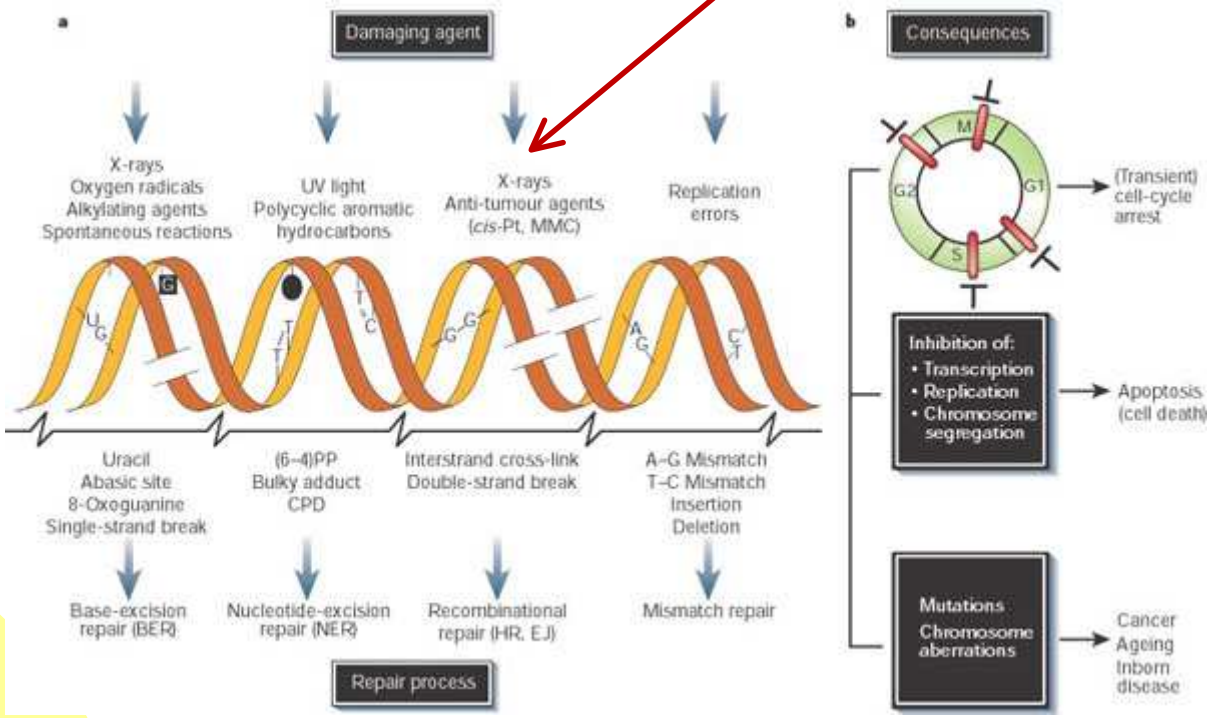
2. Schade aan DNA; waar praten we dan feitelijk over?
   Wat voor typen schade kunnen we onderscheiden?

Antwoord:

- Oxidatieve schade via directe of indirecte wisselwerking met stralingsdeeltjes (fotonen)
- Substitutie/modificatie, additie, deletie, verbreking H-bruggen; cross linkage (inter- en intrachain); strengbreuken (enkel- en dubbelstrengs)

Moleculair niveau
DNA

Ioniserende straling (röntgen)



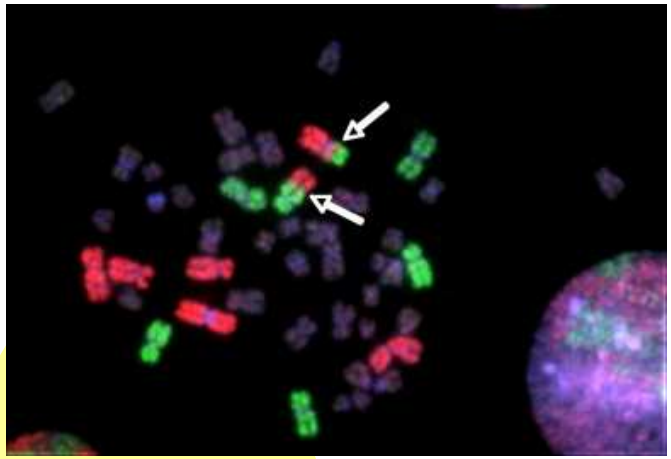
Hoeijmakers (2001)

m.n. geclusterde DNA-schade en DSB's met 'rafelige' einden

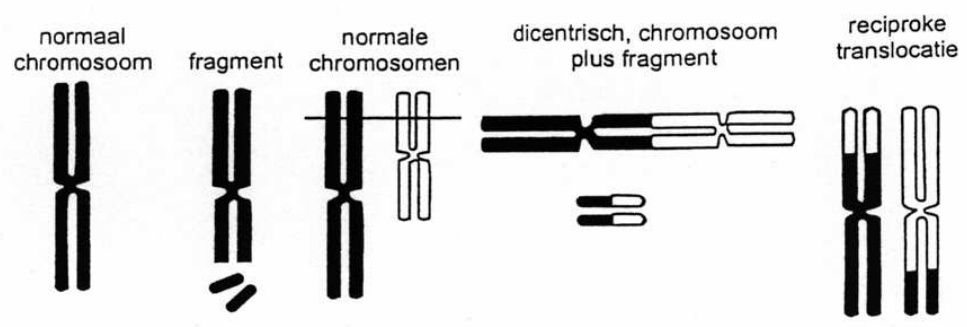
DNA-schade (1)

Chromosoomafwijkingen (aberraties):

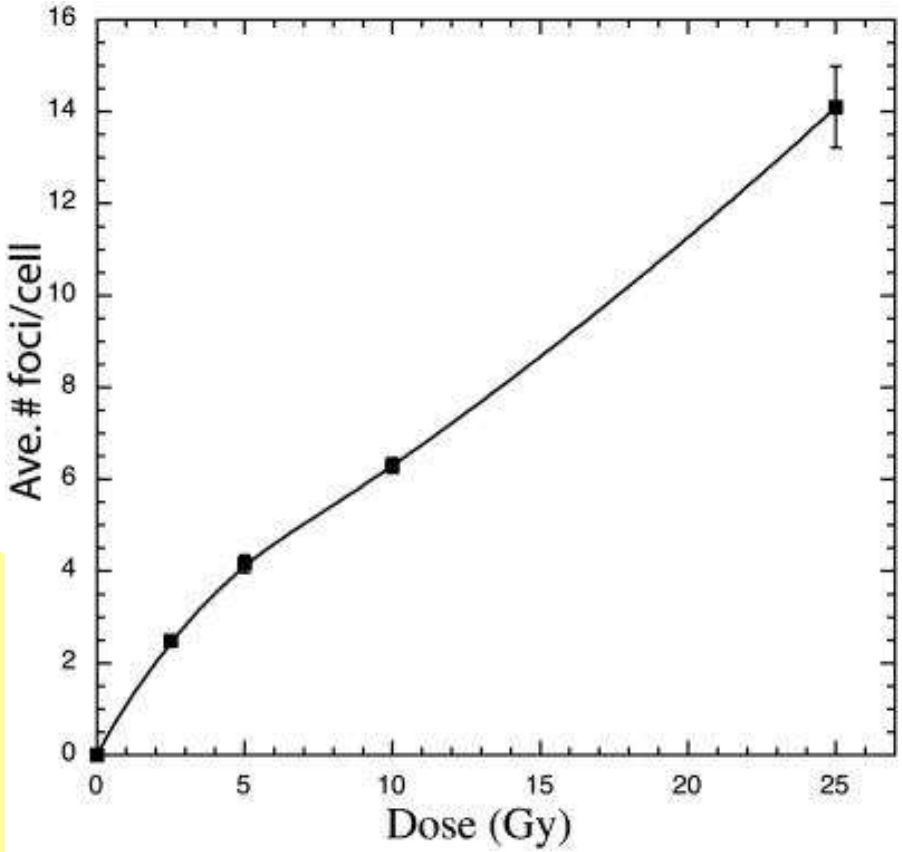
- stabiel: translokatie, deletie, insertie
- niet-stabiel: dicentrisch, acentrisch fragment



Sigurdson et al (2008)



DNA, dubbelstrengs breuken

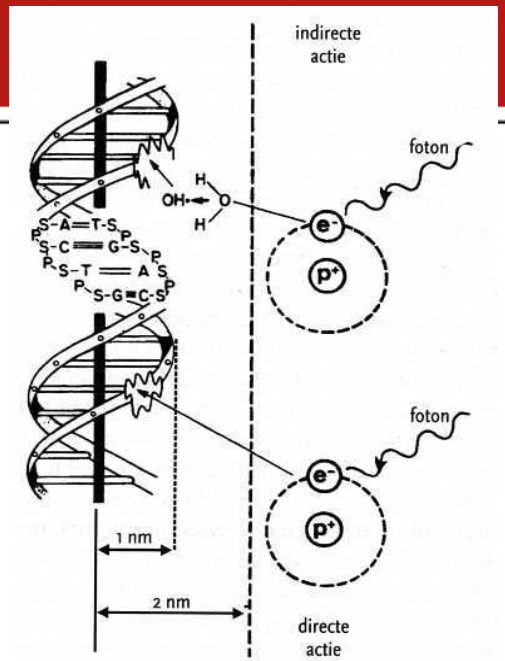


Geen drempeldosis

35 DSB's per cel Gy^{-1}

Friesner et al (2005)

DNA-schade (2)

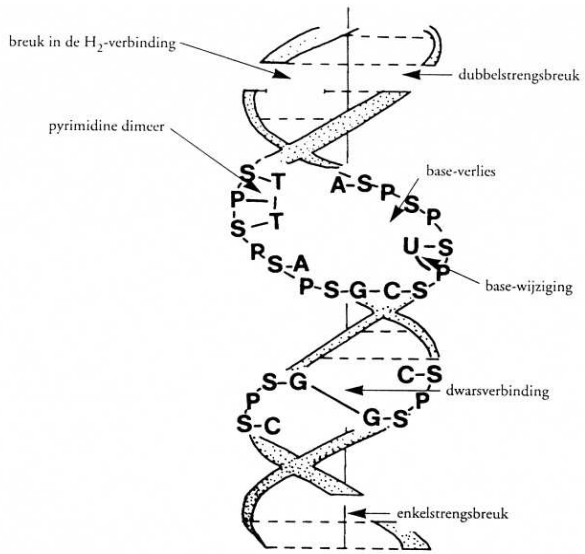


schade aan DNA (desoxyribosenucleïnezuur):

- directe schade (ionisatie), 1/3 deel
- indirecte schade (ionisatie) via radicalen, 2/3 deel

typen DNA-schade:

- enkelstrengsbreuk (500 - 1000 per Gy)
- dubbelstrengsbreuk (40 per Gy)
- DNA-DNA crosslinking (30 per Gy)
- DNA-eiwit crosslinking (150 per Gy)
- schade aan base (1000 – 2000 per Gy)
- schade aan suiker (800 -1600 per Gy)



Vraag

3. Hoe zit dat nu met die radicalen? Hoe onstaan die en wat doen ze dan?

Antwoord:

- Radicalen onstaan wanneer fotonen ‘botsen’ met (baan)elektronen, waarbij zo’n elektron verwijderd wordt (foto-elektrisch effect, compton effect);

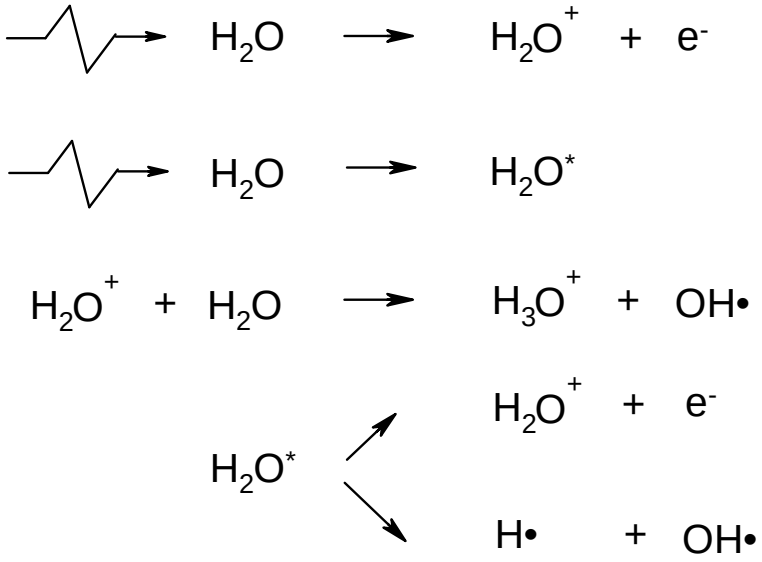
  er resteert dan een restmolekuul met een ‘ongepaard’ elektron, b.v. een OH-radicaal;

  deze zijn zeer reactief

Radicalen

indirecte schade (ionisatie):

- 50% via ionisatie van water (+)
- 50% via excitatie van water (*)



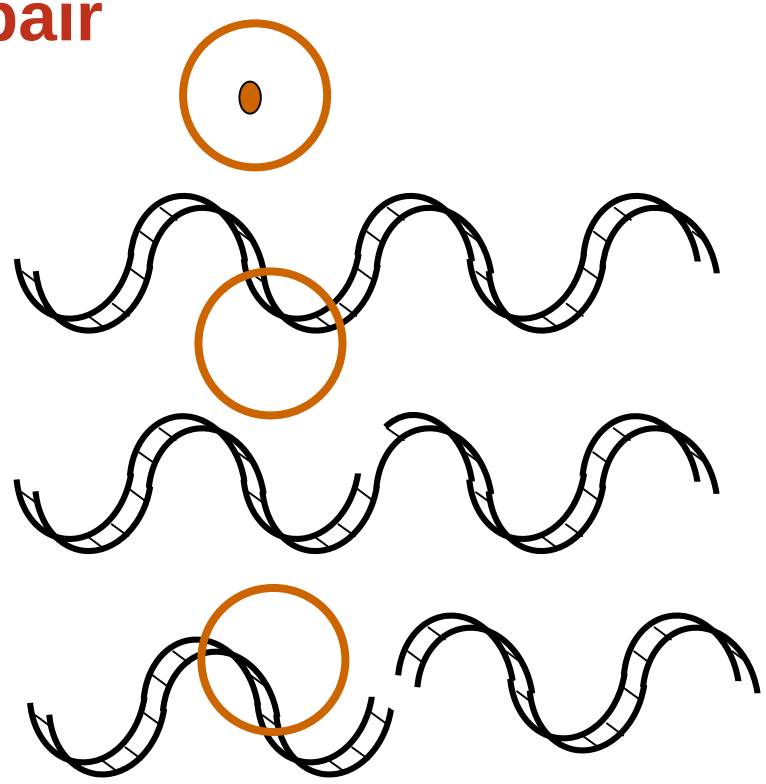
timescale:

- fysische fase (10^{-18} – 10^{-12} seconde)
- chemische fase (10^{-12} – 10^{-3} seconde)
- biologische fase (10^{-3} seconde – jaren)

De aanwezigheid van radicalen verhoogt de stralingsgevoeligheid; door radicalen weg te vangen, b.v. door antioxidanten als vitamine C en E, wordt de stralingsgevoeligheid gereduceerd.

Met zgn. sensitizers kunnen meer radicalen gevormd worden, waardoor de stralingsgevoeligheid toeneemt.

DNA-repair



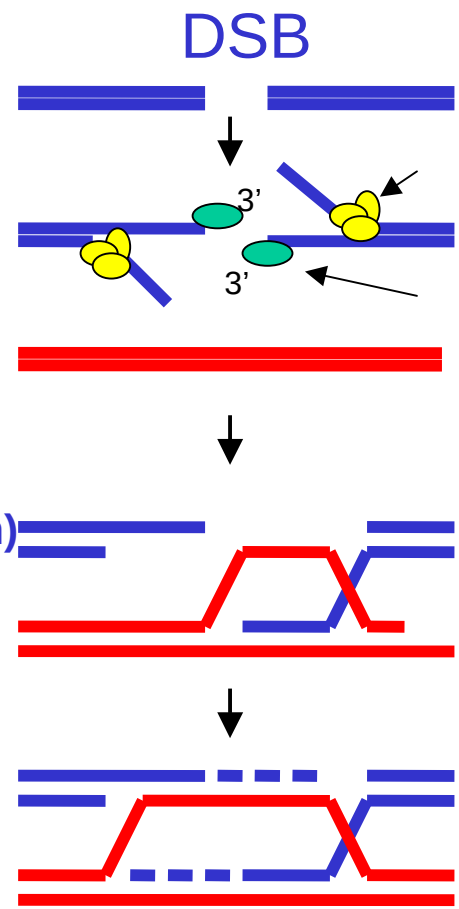
Base damage — Base excision repair

Single strand break — Single strand break repair

Double strand break — Homologous recombination; Non-homologous end-joining; Single strand annealing

DNA herstelmechanismen zijn altijd actief binnen een cel omdat schade aan DNA continu plaatsvindt, vnl. door het gewone celmetabolisme; hierbij worden veel radicalen gevormd; een gebrekkig DNA herstelsysteem verhoogt de stralingsgevoeligheid.

DNA-repair
voorbeeld



End processing

Rad50/Mre11/
NBS1

Rad52

Joint molecule formation (strand invasion)

RPA Rad52 Rad51
Rad51B Rad51C RAD51D
XRCC2

Repair DNA synthesis

DNA polymerases

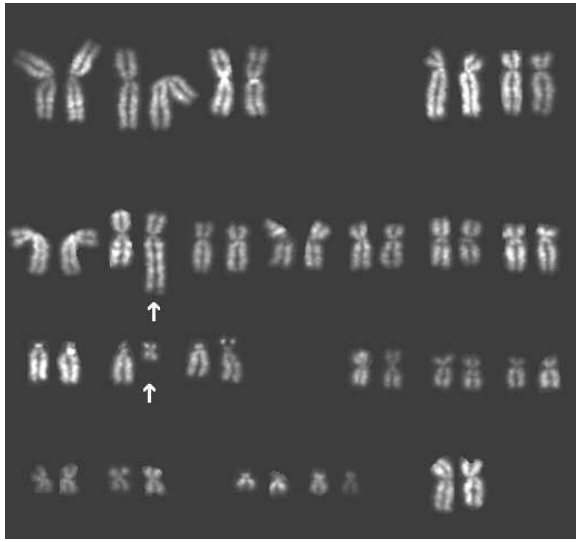
Resolution of intermediates
Ligation

Resolvases RAD51C
XRCC3 ligase

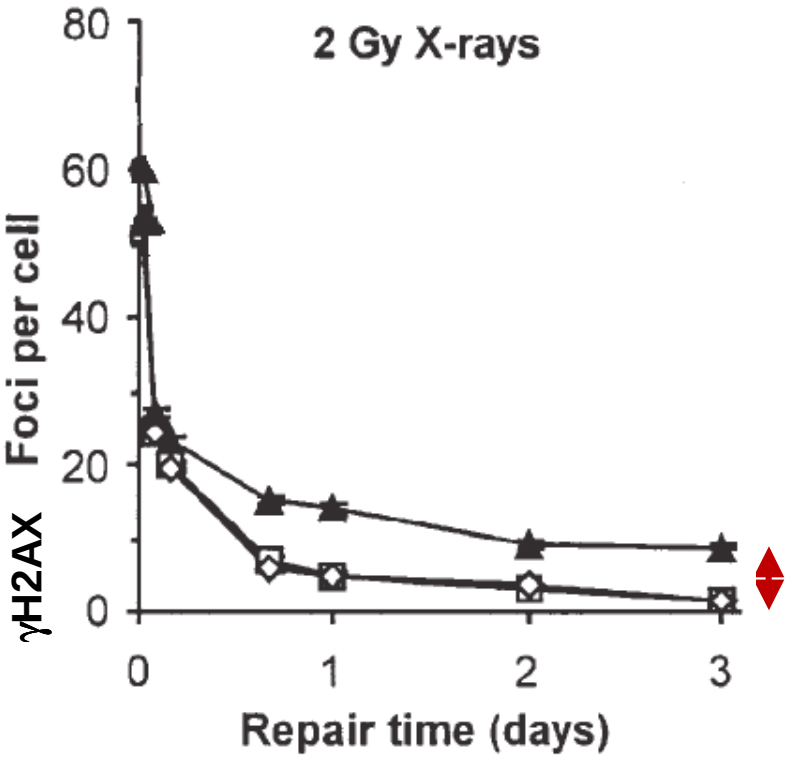
DNA-repair
defect

stralingsgevoeligheid syndromen

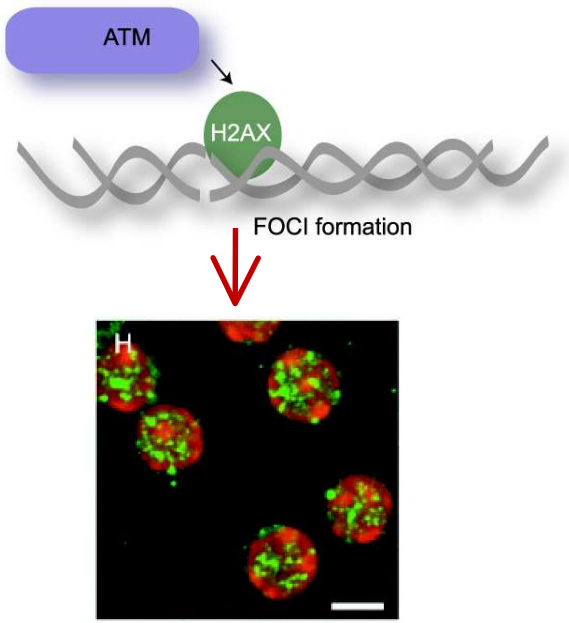
- ataxia telangiectasia: ATM-gen
  - translokaties bij chromosoom 7 and 14
  - autosomaal recessief overervend
  - frequentie: 1:40.000 geboorten
  - kankerincidentie: 38% van patiënten (lymphoma, leukemie)
  - duidelijk hogere stralingsgevoeligheid (1000x)



ATM-gendefect



Riballo *et al* (2004)



10% niet-gerepareerde breuken: geclusterde DNA-schade?

Vraag

4. Welke (f)actoren zijn van invloed op het uiteindelijke biologische effect c.q. biologische schade?

Antwoord:

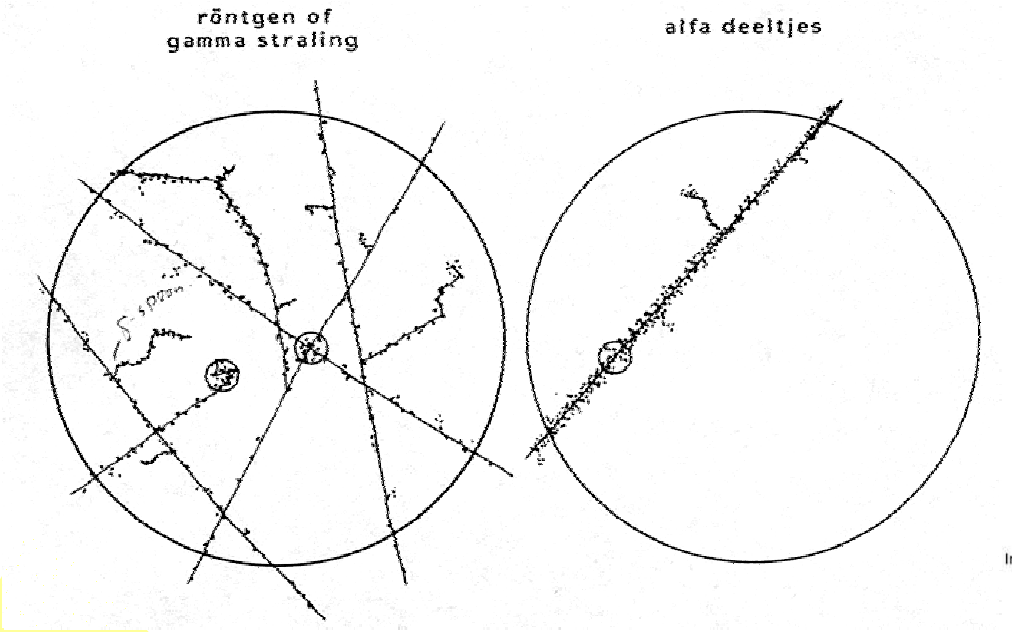
- Soort en energie stralingsdeeltje (foton) / stralingskwaliteit
- Dosistempo / fractionering

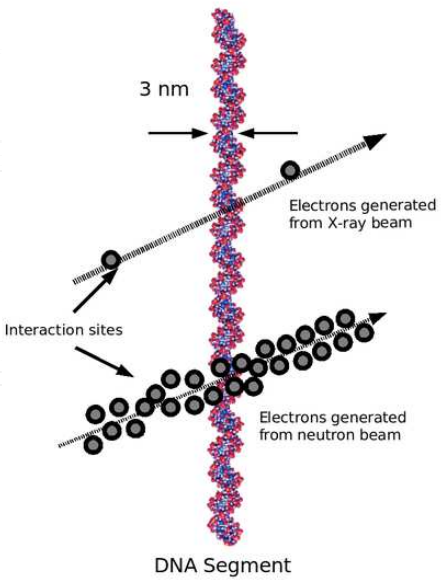
- Stralingsgevoeligheid van cellen/weefsels

weefselweegfactor, W_T

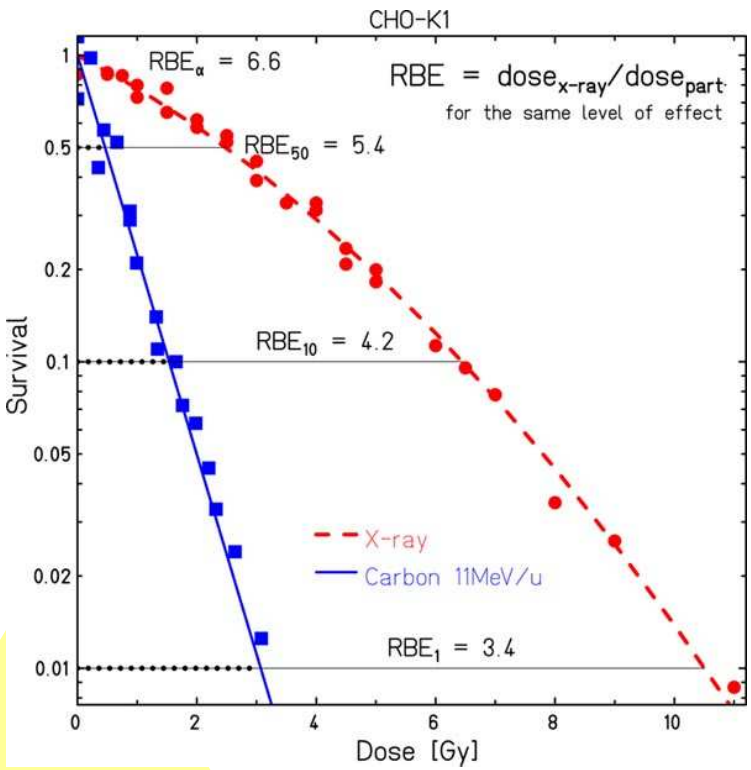
stralingsweegfactor, W_R

Stralingskwaliteit, LET



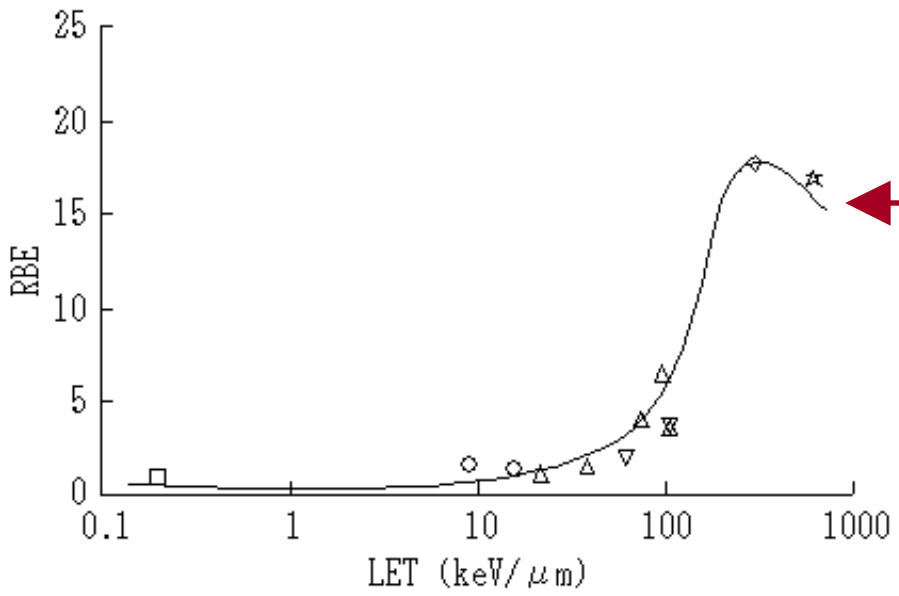


Relatief biologisch effect (RBE)

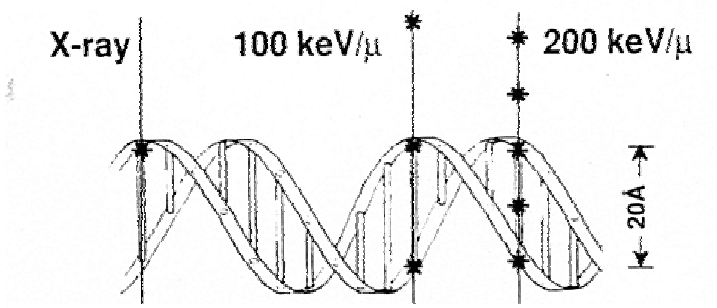


$$RBE = \frac{dosis\ referentiestraling}{stralingsdosis}$$

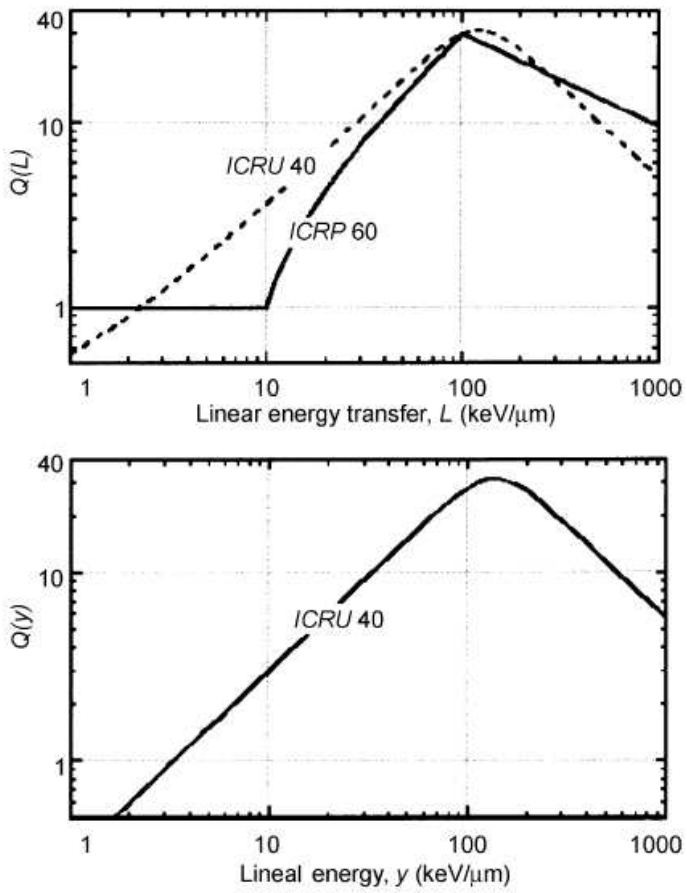
LET vs. Relatief biologisch effect (RBE)



'overkill'



LET vs. kwaliteitsfactor Q



ICRU

↓

$Q \equiv W_R$

↑

ICRP

Relatief biologisch effect, fotonenergie

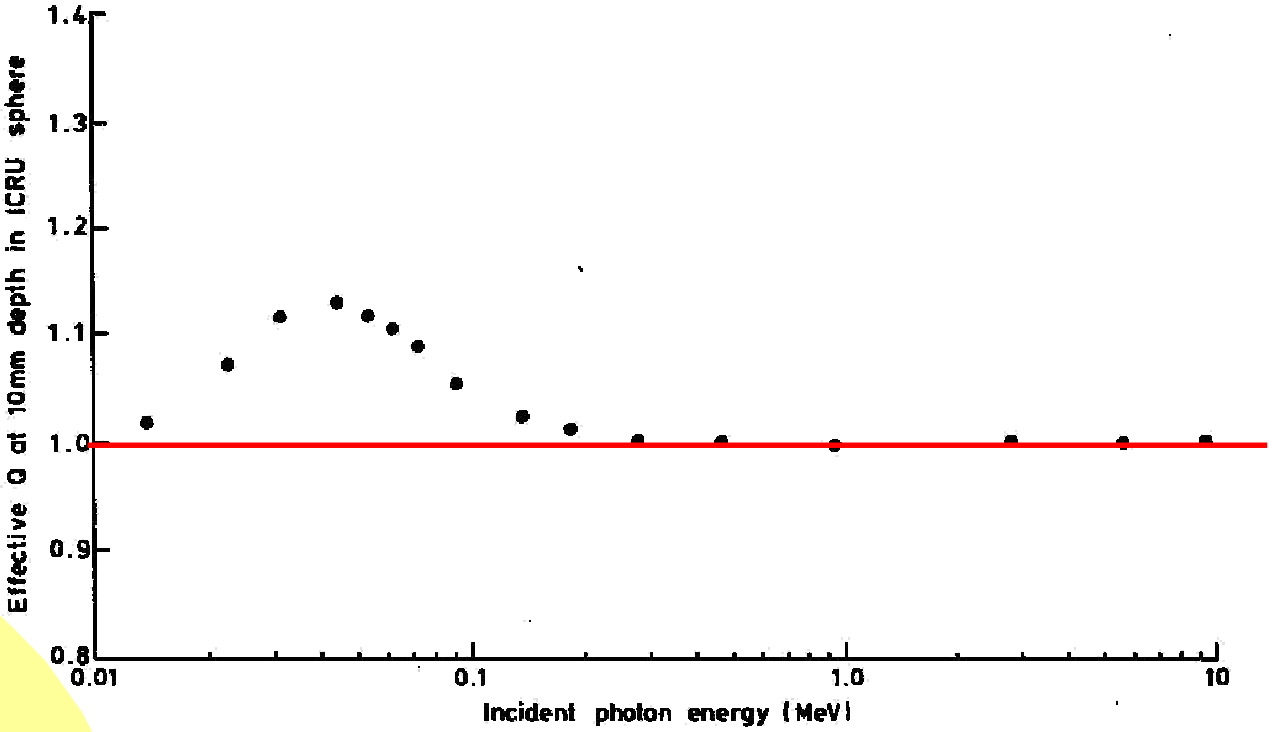
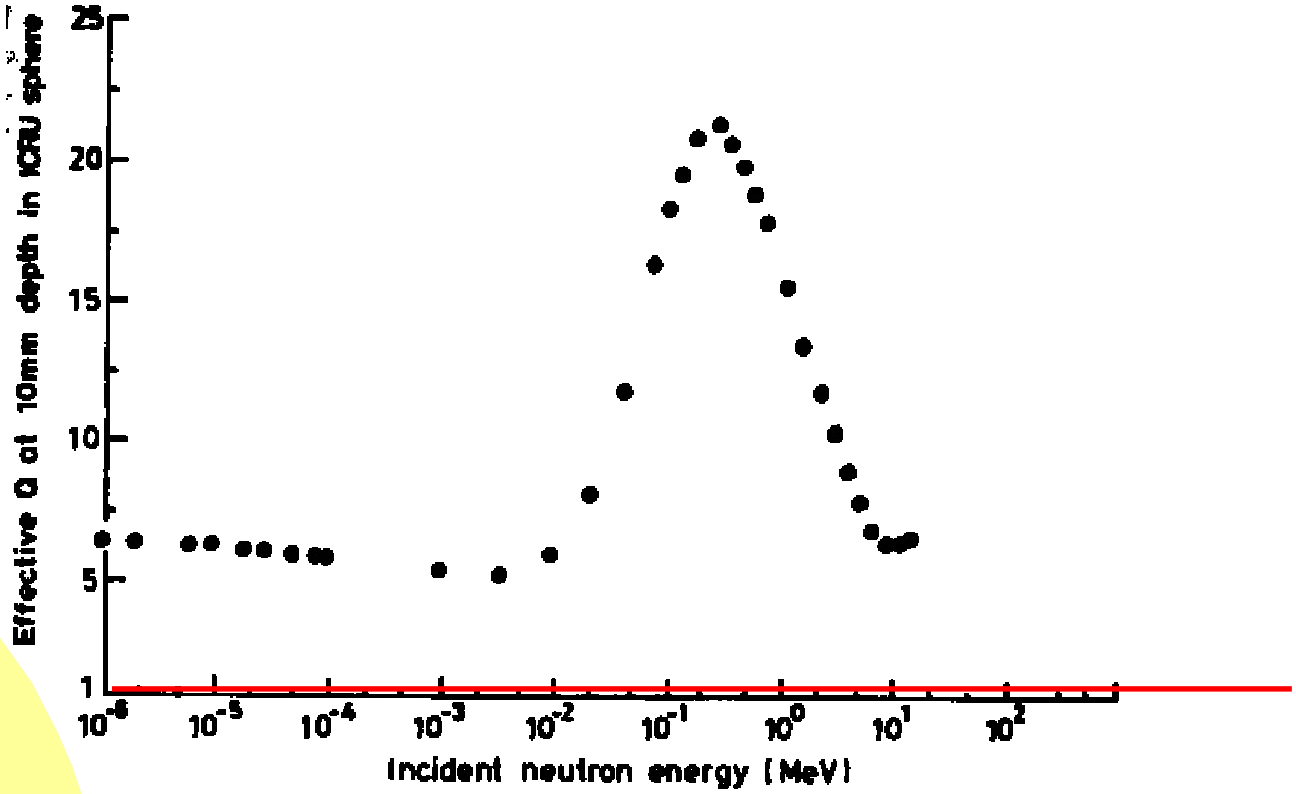


Fig. A-2. Effective Q, ($\bar{Q}$) as a function of photon energy. Reference: Drexler *et al.* (1990).

Relatief biologisch effect, stralingssoort (neutronen)



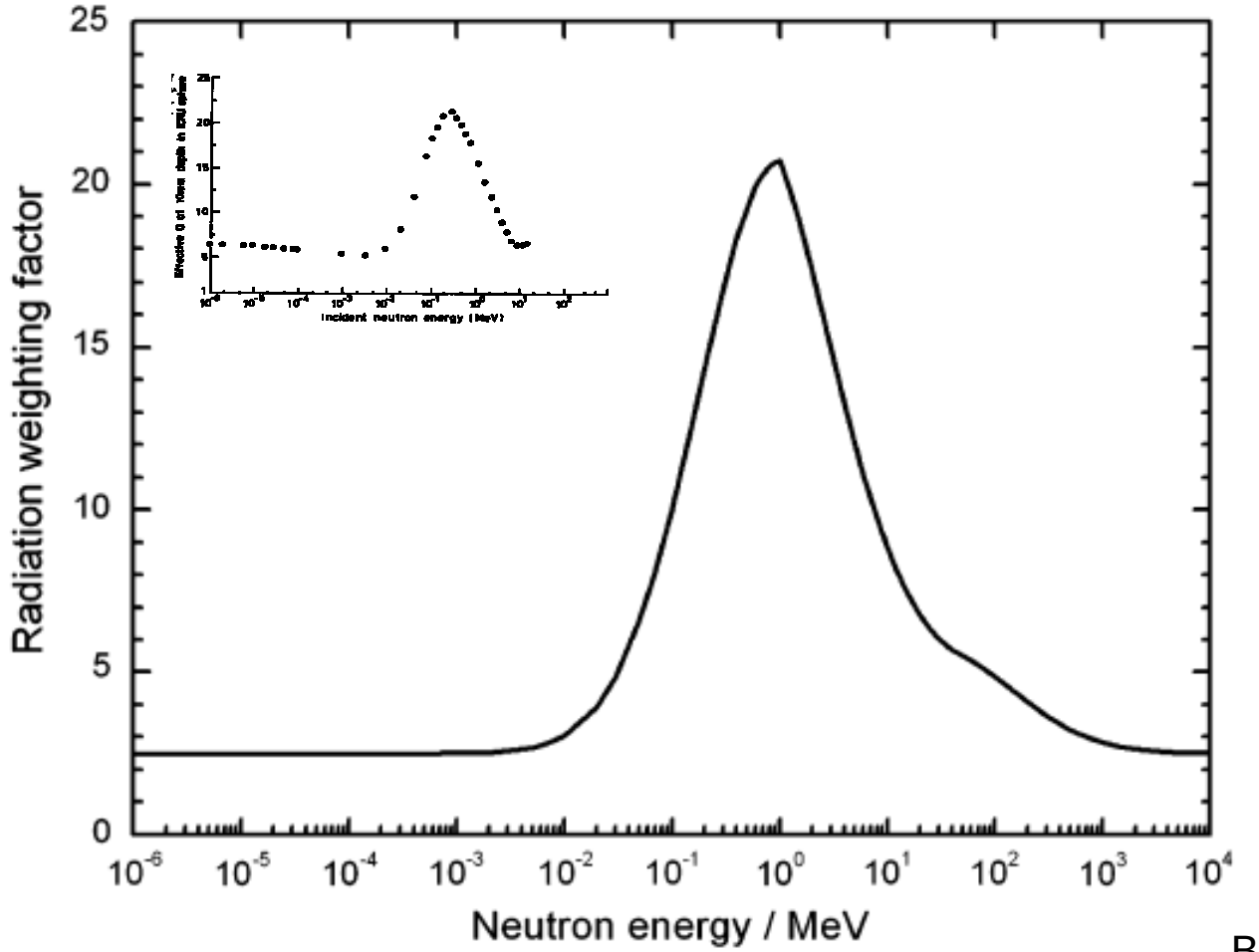
stralingsweegfactor

stralingsweegfactoren W_R:	ICRP 60	ICRP 103
• fotonen, alle energieën	1	1
• elektronen, alle energieën	1	1
• neutronen	5-20	curve
• protonen	5	2
• α-deeltjes	20	20

$$H_T = W_R * D_T$$

voor stralingsbescherming geldt: Sv = Gy

W_R neutronen (curve)



Bron: ICRP 103 (2007)

Weefselweegfactor, W_T

Table 3. Recommended tissue weighting factors.

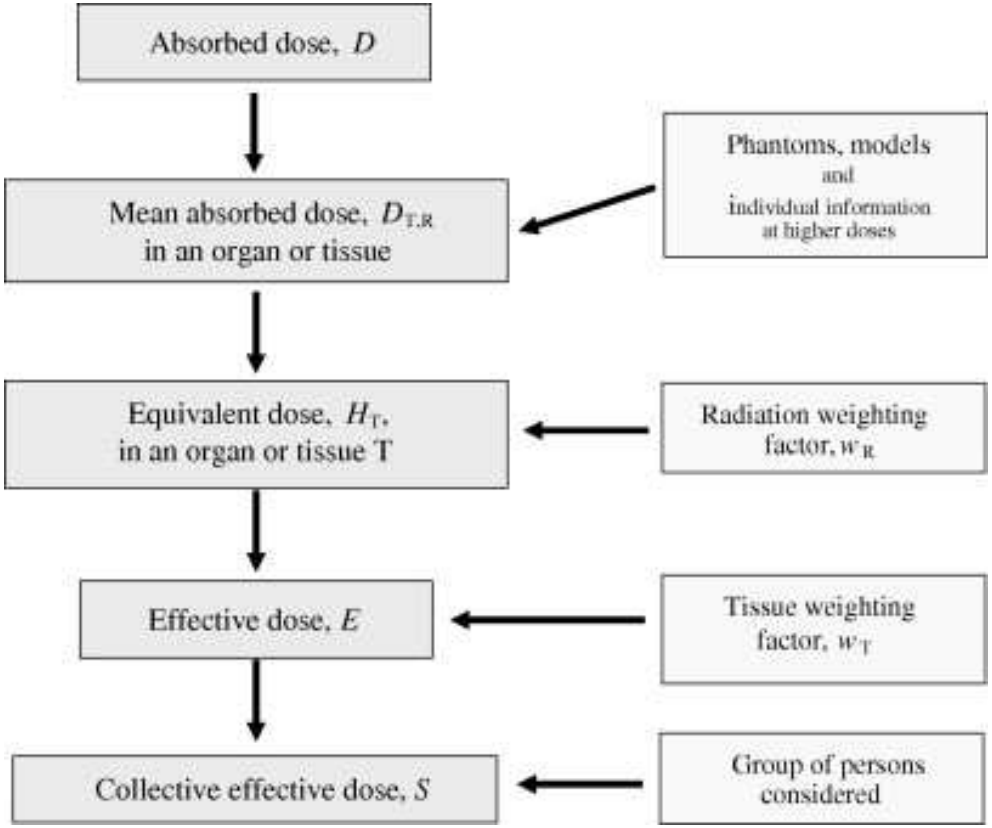
Tissue	w_T	$\sum w_T$
Bone-marrow (red), Colon, Lung, Stomach, Breast, Remainder tissues*	0.12	0.72
Gonads	0.08	0.08
Bladder, Oesophagus, Liver, Thyroid	0.04	0.16
Bone surface, Brain, Salivary glands, Skin	0.01	0.04
	Total	1.00

* Remainder tissues: Adrenals, Extrathoracic (ET) region, Gall bladder, Heart, Kidneys, Lymphatic nodes, Muscle, Oral mucosa, Pancreas, Prostate (♂), Small intestine, Spleen, Thymus, Uterus/cervix (♀).

$$E = W_T * H_T$$

Bron: ICRP 103 (2007)

Samenvattend (schema)



Sammenvattend (formule)

$$E \overset{def}{=} \sum_T W_T \sum_R D_{T,R} W_R$$

alleen voor stralingsrisico's (stochastische effecten)

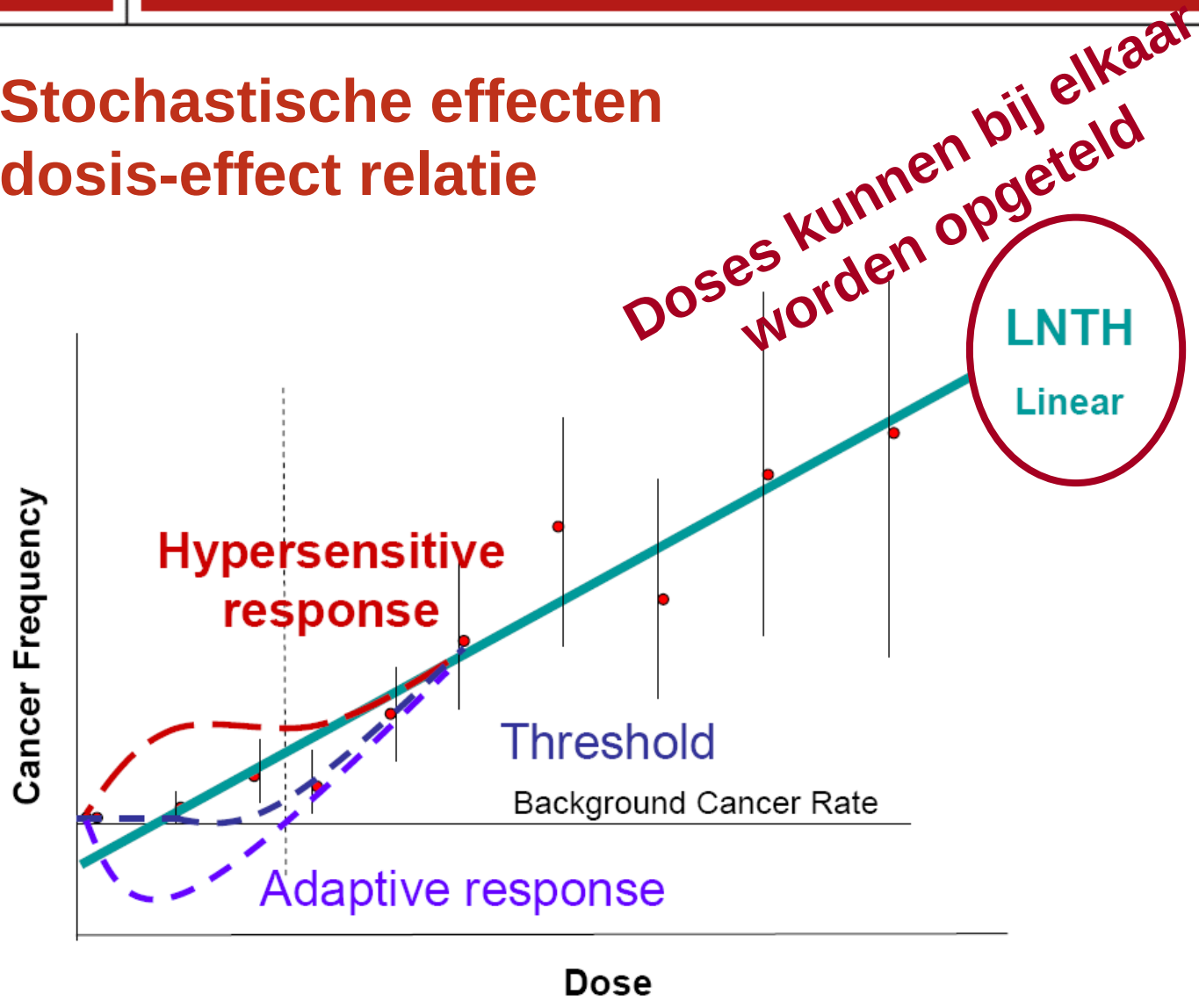
- kanker
- genetische effecten

<u>niet</u> voor deterministische effecten

$$E = H \times W_T$$

$$H = D \times W_R$$

Stochastische effecten dosis-effect relatie



Later meer (23 maart)