

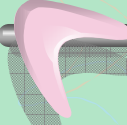
Biologické hľadiská radiačnej ochrany

Ing. Róbert Hinca PhD.



Biologické účinky žiarenia sa prejavujú:

1. v prvotných fyzikálnochemických procesoch vznikajúcich v molekulách buniek a v ich okolitom prostredí
2. sekundárnymi poruchami činnosti orgánov a celého organizmu ako následok prvotných procesov.



Prvotné poškodenie biologického tkaniva

V dôsledku ožiarenia biologického tkaniva (nakoniec aj ľubovoľnej látky) dochádza k pohlcovaniu energie a nastáva ionizácia a excitácia atómov a molekúl ožarovanej látky.

Prvotné procesy:

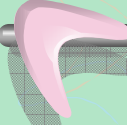
- ionizácia (potrebná prahová energia 13 eV)
- excitácia (potrebná prahová energia 7,4 eV)
- odovzdanie energie (transfer na energiu vibračnú, rotačnú...)



Biologické účinky žiarenia

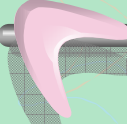
Celkové biologické reakcie po ožiarení sú súhrnom

- fyzikálnych, chemických a biologických procesov ako aj
 - fyzikálne procesy 10^{-16} s
 - chemické procesy 10^{-6} s
 - biologické procesy 10 s až desiatky rokov, bioradikály, voľné radikály poškodzujú makromolekuly
- zotavovacích procesov (reparačných, nápravných), ktoré smerujú k úprave vzniknutých poškodení do pôvodného stavu.



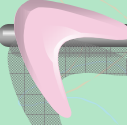
Teória priameho a nepriameho účinku

- **Teória nepriameho účinku** predpokladá, že miesto chemickej reakcie (ionizácia, excitácia, disociácia) nie je totožné s miestom primárnej absorpcie ionizujúceho žiarenia, ale prichádza k prenosu energie v rámci molekuly a medzi molekulami.
- Biologické systémy obsahujú vysoké percento **vody** (až 80%), v ktorej sú rozptýlené biologicky aktívne látky a preto veľká časť žiarenia sa absorbuje práve vo vode. To má za následok jej rádiolýzu, pri ktorej vznikajú vysoko reaktívne produkty, ako napr. hydroxyllový radikál OH^* , vodíkový radikál H^* , hydratovaný elektrón e_{aq} a za prítomnosti kyslíka vzniká aj značné množstvo peroxidu vodíka H_2O_2 .
- Všetky tieto produkty môžu vyvolať ďalšie (**sekundárne**) reakcie s biologickými molekulami. Nepriamy účinok žiarenia sa môže podieľať na celkovom poškodení až 80 %. Výsledkom je množstvo zmien, ktoré nepriamo ovplyvňujú metabolické procesy.



Teória priameho a nepriameho účinku

- **Nepriamy účinok** je charakteristický pre žiarenie s **nízkou hustotou ionizácie** (nízke LET, rtg. žiarenie, gama žiarenie).
- Priamy účinok žiarenia je dôsledkom prenosu energie žiarenia bezprostredne **na biologickú molekulu**, pri ktorej dochádza k lokálnej absorpcii energie, ionizácii a následnej chemickej zmene zasiahnutej štruktúry.
- Mechanizmus priameho účinku **má druhotný význam**, pretože pravdepodobnosť takýchto priamych zásahov je nízka.
- **Priamy účinok** sa môže významne prejavovať v prípade **husto** ionizujúceho žiarenia (vysoké LET, alfa častice, neutróny) a vedie k nereparovateľným biologickým poškodeniam.



Rádiolýza vody

- Prvotné poškodenie sa prejaví v najväčšej miere na základných stavebných látkach živej hmoty, ktorými sú **voda, bielkoviny, nukleové kyseliny (DNA), enzýmy** a i.
- Keďže podstatnú časť (viac ako 75%) ľudského tela (ako aj všetkých cicavcov) tvorí voda, prvotné procesy sú v značnej miere určované absorpciou žiarenia vodou nachádzajúcou sa v bunkách.



Rádiolýza vody

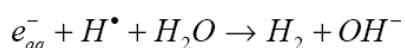
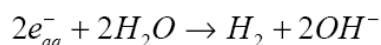
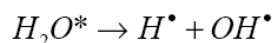
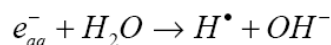
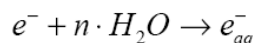
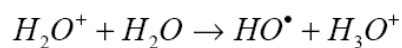
Keďže podstatnú časť (viac ako 75%) ľudského tela (ako aj všetkých cicavcov) tvorí voda, prvotné procesy sú v značnej miere určované absorpciou žiarenia vodou nachádzajúcou sa v bunkách.

V dôsledku ionizácie molekula vody disociuje, pričom vznikajú **agresívne radikály** a silné oxidanty.

vodík H^+ , hydroxylový radikál **OH^\cdot** , hydratovaný elektrón e^-_{aq} , radikál vody **H_2O^+** , peroxyd vodíka **H_2O_2 , HO_2** .

Radikál obsahuje nespárený elektrón pohybujúci sa na vonkajšej elektrónovej vrstve, ktorý vytvára páry s inými elektrónmi, čím vznikajú chemické väzby.

Rádiolýza vody



Chemický bordel:

* excitovná molekula resp.atóm

• radikál molekuly resp.atómu

^{- +} ión molekuly resp.atómu

Voľné radikály v biologických systémoch

Vodíkový atóm H^\bullet Najjednoduchší známy voľný radikál

Superoxid O_2^\bullet Na kyslíku centrováný radikál. Reaguje rýchlo len s niekoľko málo početnými molekulami (napr. oxid dusnatý), ale všeobecne málo reaktívny

Hydroxylový radikál OH^\bullet Na kyslíku centrováný radikál. Najreaktívnejší kyslíkový radikál, ktorý je známy. Keď sa vytvorí in vivo, reaguje na mieste vzniku.

Peroxid vodíka H_2O_2 Redukovaný stav kyslíka, vytvorí sa dismutáciou zo superoxidu

Tiolový radikál RS^\bullet Všeobecný názov pre skupinu radikálov s nespárenými elektrónmi centrovanými na síre. Reaktivita sa mení, často reaguje s kyslíkom a poskytuje škodlivé radikály síry.

Peroxyl, alkoxyl RO_2^\bullet , RO^\bullet Na kyslíku centrované radikály, ktoré sa vytvárajú pri rozklade organických peroxidov

Oxidy dusíka NO^\bullet , NO_2^\bullet Oba sú voľné radikály. NO^\bullet sa vytvára in vivo z aminokyseliny L-arginínu za katalýzy enzýmom NO syntáza. NO_2^\bullet sa vytvorí ak NO^\bullet reaguje so superoxidom. Nachádza sa vo vzduchu a v dyme z horiacich organických materiálov, ako aj v cigaretovom dyme

Trichlormetyl CCl_3^\bullet Na uhlíku centrováný radikál (nespárený elektrón uložený na uhlíku). Vytvára sa počas metabolizmu tetrachloridu uhličitého v pečeni a prispieva k toxickému efektom tohto rozpúšťadla.

Vznik bioradikálov

Radikály ďalej chemicky reagujú s biologickými látkami, napr. bielkovinami a spôsobujú vznik voľných **bioradikálov**, ktoré môžu migrovať následnými bežnými biochemickými procesmi a spôsobovať škody v tkanive.

Dôsledkom je vznik ďalších toxínov, narušenie činnosti biologických tkanív, zabrzdenie alebo zastavenie rastu tkanív, zmeny alebo zastavenie biochemických procesov, čo v konečnom dôsledku môže viesť k zlyhaniu životných funkcií jednotlivých orgánov až skolabovaniu celého organizmu.

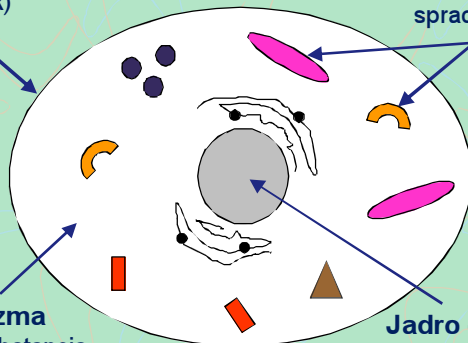
Ľudská bunka

Bunková membrána
(riadi výmenu rozpustných látok)

Organely
(rôznych typov a funkcií, spracovávajú živiny)

Cytoplazma
(rôsolovitá substancia obsahujúca bunkové štruktúry)

Jadro - Nucleus
(membránová organela obsahuje gény v 46 chromozómoch)



Zmeny na úrovni buniek

Výskumy preukázali zvýšenú rádiosenzitivitu bunkového jadra, ktoré obsahuje DNA.

Rozhodujúcou štruktúrou pre následku ožiarenia buniek je **chromozómová DNA nachádzajúca sa v bunkovom jadre**, ktorej poškodenie má kritický význam pre ďalší osud bunky vrátane indukcie nádorov vyvolaných génovými a chromozómovými mutáciami.

Poškodenie DNA je výsledkom pôsobenia:

- priamo žiarenia - ak je DNA v dráhe častice,
- sekundárnych elektrónov a
- reaktívnych radikálov.



Význam DNA v bunke

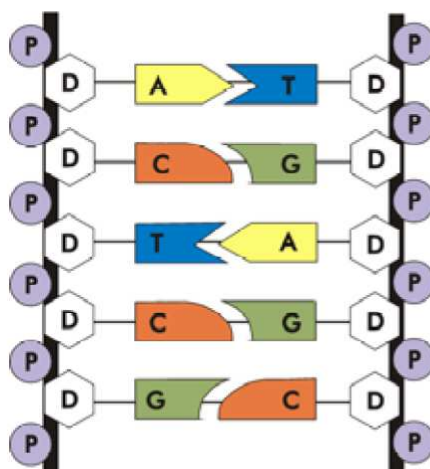
- Jednou zo základných zložiek bunky je DNA (dezoxiribonukleová kyselina), ktorá je najdôležitejšou biologickou molekulou, pretože obsahuje základné informácie o štruktúre a funkcii bunky.
- DNA je veľmi unikátna, pretože sa vyskytuje len obmedzený počet jej kópií (často len 1-2 kópie). Reťazec DNA je dvojitý a špirálovite stočený.
- Vo viacbunkových organizmoch molekula DNA obsahuje aj základné informácie o štruktúre a funkcii organizmu ako celku a to v každom okamihu jeho vývoja (od zárodočných buniek až po smrť dospelého jedinca).
- Obsahuje informácie o štruktúre bielkovín, zapísané pomocou genetického kódu v ktorom sa striedajú 4 nukleoidy (cytidin, guanosin, adenosin, thymidin).
- Pri ožiarení dochádza k poškodeniu aj iných molekúl, ako sú napr. proteíny a lipidy. Tieto molekuly sa však v organizme nachádzajú v mnohých kópiách, preto pozorovateľný účinok žiarenia možno očakávať až pri poškodení dostatočne veľkého percenta týchto molekúl.

DNA

- je unikátna a v bunke sa nachádza len jedna max. dve kópie,
- obsahuje gény. Gén je časť reťazca DNA, ktorá kóduje funkčný polypeptid (bielkovinu) alebo RNA.
- obsahuje informácie o štruktúre a funkcii buniek, tkanív a organizmu ako celku.
- ľudská DNA obsahuje 65 000 - 80 000 génov.
- DNA je rozdelená do niekoľkých makromolekúl, ktoré sú usporiadané do **chromozómov**.

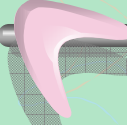
DNA

Desoxyribonucleic acid



D: Desoxyribose
P: Phosphoric Acid

A: Adenin
T: Thymin
G: Guanin
C: Cytosin



Bázy nukleových kyselín

- **Bázy nukleových kyselín** sú zásadité heterocyklické zložky nukleových kyselín. Delia sa na bázy purínové (**adenín, guanín**) a bázy pyrimidínové (**cytozín, tymín**).
- Vytvárajú doplnkové dvojice (komplementárne páry), v ktorých sa vždy 1 purínová a 1 pyrimidínová báza vzájomne viažu vodíkovými väzbami.
- Guanín sa viaže s cytozínom a adenín s tymínom alebo s uracilom. Tvoria kód na zápis genetickej informácie. Komplementárne párovanie potom umožňuje túto informáciu realizovať pri procesoch replikácie, transkripcie a translácie.



RNA

- RNA má podobnú štruktúru ako DNA. DNA vytvára dlhú dvojité špirálu, zloženú z dvoch komplementárnych vlákien. RNA vytvára relatívne kratšie jednovláknové reťazce.
- RNA v biológii plní niekoľko možných úloh:
 - mediátorová ribonukleová kyselina - je matricou pre syntézu proteínov
 - transferová ribonukleová kyselina - pomerne krátka RNA, ktorá prenáša jednotlivé aminokyseliny na miesto tvorby proteínov v ribozómov
 - ribozomálna ribonukleová kyselina - nachádza sa ako súčasť ribozómov
- RNA vzniká na jednom z dvoch vlákien DNA v procese, ktorý sa nazýva transkripcia. Prepisovaný reťazec sa nazýva matrica. Aby sa DNA mohla prepísať do RNA, musí byť najprv jej dvojzávitnica rozdelená a vodíkové väzby medzi purínovými a pyrimidínovými bázami prerušené. Na samotnej transkripcii sa podieľa enzým nazývaný RNA-polymeráza. Tá na základe princípu komplementarity pridáva na novovznikajúce vlákno RNA ribonukleotidy, ktoré vzájomne spája fosfodiesterovou väzbou. Pri raste sa RNA postupne oddeľuje od matrice a v mieste oddelenia sa obnovuje dvojitá štruktúra DNA.

Pôsobenie žiarenia na DNA

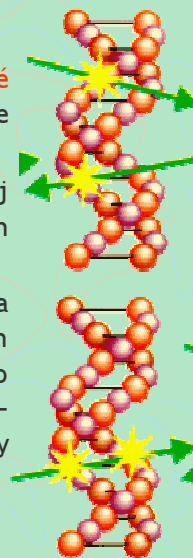
- Ionizujúce žiarenie, na rozdiel od iných chemických mutagénnych činiteľov je typické tým, že produkuje vo vysokej miere **jednoduché a dvojité zlomy DNA**. Často spolu so vznikom týchto jednoduchých (SSD) alebo dvojitých zlomov (DSB) dochádza aj k radiačnému poškodeniu báz (nukleotidov), priečnym väzbám vo vnútri DNA alebo medzi DNA a proteínmi.
- Keďže molekuly DNA sú v bunke usporiadané do chromozómov, zlomy DNA môžu viesť ku vzniku chromozomových aberácií, ktoré sú spravidla **dicentrické alebo prstencové**.
- Vznik chromozomových aberácií je typické poškodenie pre expozíciu ionizujúcim žiarením a podľa ich počtu v periférnej krvi môžeme pri znalosti zdroja žiarenia pomerne presne odhadnúť obdržanú dávku.

Poškodenie DNA

Priamym pôsobením žiarenia môžu vzniknúť **jednovláknové alebo dvojavláknové zlomy** (SSB a DSB - single and double strand breaks).

Niekedy sa vytvárajú zložité **zhluky** chemicky poškodenej DNA (complex clusters) z jednovláknových a dvojavláknových zlomov a poškodení glukózo-fosfátovej bázy DNA.

Tvorba **zhlukov** závisí na lineárnom prenose energie žiarenia (LET). Pre žiarenie s vysokým LET podiel komplexných zhlukov na poškodení DNA dosahuje 90%. Pre nízke LET je to 60%. Tento parameter je dôležitý z pohľadu opravných - reparačných mechanizmov. Pravdepodobnosť opravy zložitejších zhlukov je nižšia.

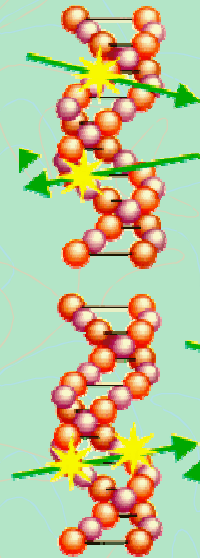


Zmeny na úrovni buniek

Bunka zasiahnutá určitou dávkou žiarenia je často schopná sa v krátkom čase zotaviť a odstrániť škody, ktoré v nej žiarenie spôsobilo. Hovoríme o **reverzibilných** (vratných) zmenách.

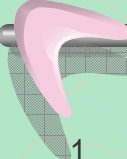
Niekedy sú však tieto zmeny trvalé. Bunka už nie je schopná zotaviť sa z nich, a tak hynie. Ide o zmeny ireverzibilné (nevratné). **Smrt'** bunky môže nastať po veľkom poškodení bezprostredne po ožiarení alebo bunka vydrží do mitózy a vtedy odumrie, lebo nebude schopná normálneho delenia.

Najhoršie sa reparujú dvojstranné zlomy DNA (DSB - double side break) a zložité zhluky.



Žiarenie spôsobuje v bunke zmeny

- **morfologické** (rozpad bunky, zastavenie mitotickej činnosti, chromozómové zmeny),
- **biochemické** (zastavenie syntézy nukleových kyselín, narušenie činnosti enzýmov) a
- **funkčné zmeny.**



Následky ožiarenia na úrovni bunky

1. Bunky zostanú nepoškodené.
2. Bunky s oneskoreným delením: tieto bunky sa určitú dobu zotavujú a potom pokračujú v pôvodnom správnom delení.
3. Bunky s chybným delením: tieto bunky sa začnú po zotavení deliť, ale odlišne od svojich predchodcov. Vznikajú zmutované bunky, z ktorých sa môže vyvinúť rakovina.
4. Agonálne bunky sú poškodené nenávratne: tieto bunky sa buď nedokážu deliť a tak zahynú alebo sú schopné niekoľkých delení ale napokon aj tak odumrú.
5. Mŕtve bunky. V dôsledku ožiarenia odumrú.



Mutácie v ľudskom tele

- Zdravý ľudský organizmus rozpozná a zlikviduje denne cca. 40 zmenených (zmutovaných, rakovinových) buniek.
- Za jeden rok v ľudskom organizme zomrie a nahradí sa novými také množstvo buniek, ktorých hmotnosť je rovnaká ako hmotnosť celého tela.

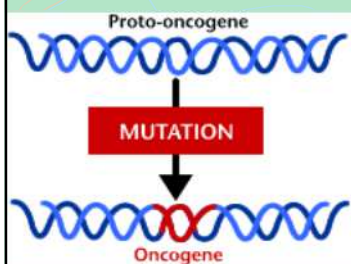
Mutácie chromozómov

- Pod mutáciou rozumieme zmenu genetickej informácie zakódovanej vo forme pozadia purínových a pyrimidínových zásad v DNA.
- Zmeny chromozómov (mutácie) môžu nastať prirodzenou cestou bez zásahu človeka (spontánne mutácie), alebo vplyvom vonkajšieho pôsobenia – teplom, niektorými chemikáliami, či ionizujúcim žiarením.
- Bunky majú schopnosť porušené chromozómové vlákna „zahojiť“ alebo opraviť. Reparačný mechanizmus naštartujú reparačné enzýmy.

Zmeny chromozómov pri ožiarení

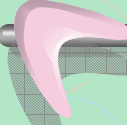
aberácie chromozómov - zmeny počtu a štruktúry chromozómov. Môžu spôsobiť zánik bunky pri mitóze.

mutácie chromozómov - zmeny genetickej informácie zakódovanej v DNA. Môžu spôsobiť poškodenia pri vývoji plodu (vedúce k potratom), ťažké poškodenia zdravia, zvýšený výskyt niektorých chorôb (obezita, hypertenzia, cukrovka...).



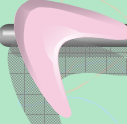
Chromozómy





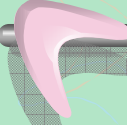
Aberácie a mutácie

- Zlomy DNA a následné chromozómové aberácie sú vo väčšine prípadov nezlučiteľné so životnými funkciami bunky. Najčastejšie prichádza k zániku bunky pri pokuse o delenie, kedy nie je úspešná separácia chromozómov do dcérskych buniek (zostáva len jedna bunka, ktorá následne zahynie).
- Niektoré typy aberácií zachovávajú v bunke prakticky všetky gény vo funkčnom stave (s výnimkou miesta zlomu) a tak sa môžu ďalej deliť, avšak ich vlastnosti môžu byť zmenené (**mutácie**). Bunky so zmenenými vlastnosťami sú nebezpečné pre organizmus, pretože **môžu viesť k nádorovému bujneniu**. Preto z tohto hľadiska platí pravidlo: „mŕtva bunka je dobrá bunka“.



Reparačné a regeneračné procesy

- Pri ožiarení tkaniva však nedochádza len k jednosmerným a nevratným zmenám vedúcim k poškodeniu bunčných štruktúr a ich funkcií. V biologickom štádiu radiačného poškodenia prebiehajú aj procesy **reparačné a regeneračné**, ktoré obnovujú schopnosť bunčného delenia a funkcií tkanív a orgánov.
- Prebiehajú v podstate dva druhy reparačných procesov a to na úrovni zasiahnutej **bunky** a na úrovni zasiahnutého **tkaniva**.
- Na úrovni zasiahnutej bunky pôsobia **antioxidanty**, ktoré chránia pred reaktívnymi radikálmi. Zároveň **vznikajú enzymatické procesy**, ktoré „opravujú“ poškodené štruktúry DNA a procesy odstraňujúce nereparovateľné poškodenia. Vplyvom týchto reparačných chromozómových mechanizmov môže bunka v priebehu **niekoľkých hodín** po ožiarení obnoviť svoju schopnosť delenia.



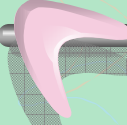
Reparačné a regeneračné procesy v tkanive

- Na úrovni poškodeného **tkaniva** sa reparácia uskutočňuje náhradou zničených buniek a to **pomocou delenia** prežívajúcich buniek, ktoré si zachovali normálnu schopnosť delenia.
- Tento proces trvá dni až **týždne**.
- Reparačné a regeneračné procesy vedú k zmierneniu biologických účinkov žiarenia a prejavujú sa na úrovni poškodenia DNA, chromozómových aberácií, prežitia bunky, mutagenézy a pod.
- Vo svojom dôsledku sa však vždy jedná o reparáciu len určitého typu poškodenia DNA.



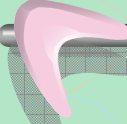
Stochastické následky

- zhubné nádory
- genetické poruchy u potomstva



Rakovina všeobecne

- Bunky, ktoré podľahli **mutácii**, pri ktorej sa prerušila regulácia ich delenia **sa delia bez ohľadu na potreby organizmu** sa nazývajú **tumorové bunky** a tvoria tumor alebo neoplazmu
- Pokiaľ je tumor intaktný (ohraničený a neporušený) a môže byť odstránený chirurgicky, nazýva sa **benígny**
- Ak však mutácia umožnila tumorovej bunke invadovať a kolonizovať iné tkanivá - šíri sa ako sekundárny tumor alebo metastáza, nazýva sa **malígny** tumor alebo **rakovina**



Rakovina všeobecne

- Tumory z epiteliálnych buniek sa nazývajú **karcinómy**, tumory z väzivových buniek **sarkómy**, tumory z hemopoetických buniek **leukémie**
- **90 % rakoviny vytvárajú karcinómy** - z nich najčastejších 5 tvoria karcinómy pľúc, žalúdka, prsníkov, rekta a krčku maternice.



Progresia tumoru

- Mutácia ako taká je pomerne častá, ale izolovaná mutácia nestačí na vývoj tumoru
- Na vývoj rakoviny je potrebná kumulácia niekoľkých mutácií naraz - koincidencia
- Incidencia mutácií stúpa exponenciálne s vekom
- Na progresiu tumoru je ďalej potrebné, aby tumorová bunka unikla z adhézie k okolným bunkám, mala možnosť invadovať do krvného alebo lymfatického systému a kolonizovať touto cestu nové tkanivá



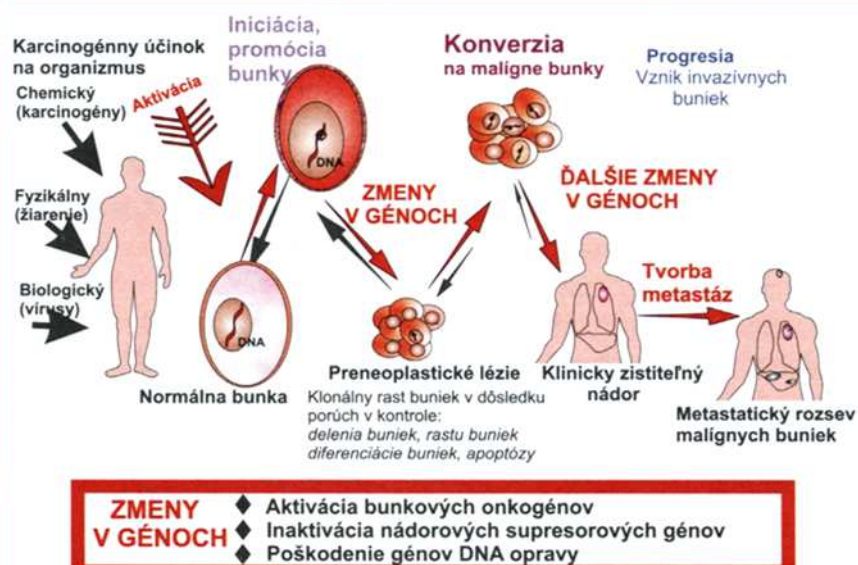
Onkogény

- Onkogény sú zmenené ľudské gény, ktoré môžu indukovať rakovinu.
- Onkogény boli spočiatku identifikované ako gény vírusov, ktoré infikovali normálne gény a tým bunky premenili na tumorové bunky.
- Väčšina ľudských tumorov však nie je vírusového pôvodu, ale vzniká na základe **spontánnych alebo indukovaných mutácií génov**. Gény, z ktorých mutáciou môžu vzniknúť onkogény sa nazývajú protoonkogény.
- Onkogén sa potom môže prejavovať zvýšenou alebo zmenenou činnosťou – produkuje viac alebo iné proteíny ako má.
- Aby sa u človeka vytvorila rakovina je potrebných niekoľko mutácií počas niekoľkých rokov.

Supresorické gény

- Supresorické gény **potláčajú delenie buniek**. Ich mutáciou môže prísť k odblokovaniu regulácie delenia, nádorovému rastu, poruche apoptózy (bunkovej smrti)
- Väčšina protoonkogénov a tumorsupresorických génov hrá rozhodujúcu úlohu pri prenose signálu v rámci normálnej stimulácie mitogenézy
- Porucha tohto mechanizmu vedie ku strate kontroly nad udržiavaním bunkovej genetickej rovnováhy

Radiačná tumorogénéza – viacstupňový proces

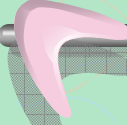


Dedičné účinky - Genetické mutácie

- Dedičné účinky vznikajú ako výsledok ožiarenia pohlavných orgánov dávkami, ktoré pre daný organizmus nie sú nebezpečné. Môžu sa však prejavovať v ďalších generáciách ako dôsledok chybného odovzdávania informácie chromozómov od jednej generácie k druhej.
- Mutácie geneticky rozhodujúcich častí majú potom za následok poškodenie vývoja tkanív a orgánov plodu s následným úmrtím alebo vznik jedinca s odlišnými vlastnosťami (mutant) ak je životaschopný.
- Génové mutácie sa delia na dominantné (prejavujú sa hneď v prvom pokolení) a recesívne (nemusia sa prejavovať vôbec, alebo sa prejavujú v ďalších pokoleniach, alebo vtedy, keď obaja rodičia majú rovnaké genetické mutácie).

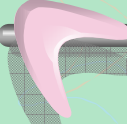
Teratogénne faktory - zapríčiňujúce genetické poruchy zárodka

Predpokladaná príčina	% zo všetkých porúch
Genetická	
Génové mutácie	15-20
Cytogenetické odchýlky	5
Environmentálna	
Poškodenie materského organizmu	4
Infekcie (vírusy, baktérie, parazity)	3
Mechanické problémy (deformácie)	1-2
Chemikálie (ortuť, PCB, dioxíny), liečivá, antibiotiká, vitamíny, radiácia , hypertermia, hormóny,	<1
Prekoncepčná expozícia (pred oplodnením) alkoholizmus, fajčenie, diabetes, kretenizmus	?
Neznáme (polygénne)	65



Deterministické a stochastické účinky

- **deterministické** - keď pri dosiahnutí určitej dávky efekt zákonite nastane. Účinky sú prejavom bunkových strát v dôležitých bunkových populáciách a týkajú sa poškodenia veľkého množstva buniek (polycystický účinok).
- **stochastické** - keď so stúpajúcou dávkou stúpa aj pravdepodobnosť poškodenia. Patogenetickým impulzom môže byť mutácia jednej bunky (monocystický účinok).



Deterministické prejavy ožiarenia

- **Deterministické prejavy ožiarenia** - sú také, keď pri dosiahnutí určitej dávky efekt zákonite nastane. Účinky sú prejavom bunkových strát v dôležitých bunkových populáciách a týkajú sa poškodenia veľkého množstva buniek (polycystický účinok). Prejavujú sa teda na úrovni tkanív a sú dôsledkom ožiarenia tkaniva vysokou dávkou.
- Deterministické účinky sa makroskopicky navonok prejavujú zistiteľným tzv. **klinickým príznakom**. Na bunkovej úrovni však tieto deterministické prejavy majú stochastické zákonitosti.

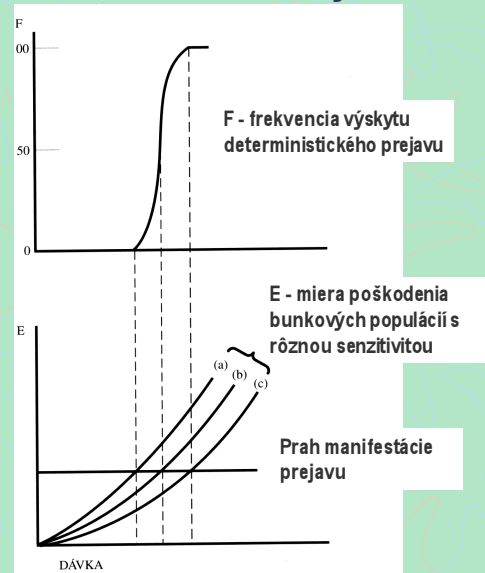
Deterministické a stochastické účinky

Deterministické účinky sa makroskopicky navonok prejavujú zistiteľným tzv. klinickým príznakom.

Na bunkovej úrovni však tieto deterministické prejavy majú stochastické zákonitosti.

Malé bunkové straty organizmus toleruje a funkčnosť nie je poškodená.

Po prekročení kritickej hodnoty - prahu, prejaví sa deterministický účinok.



Poškodenie tkanív a orgánov Deterministické následky ožiarenia

- Ľudský organizmus si môžeme predstaviť ako súbor samoobnoviteľných bunkových populácií.
- **Reparačné mechanizmy** existujú nielen na úrovni buniek ale aj na úrovni bunkových populácií - orgánov. Sú iniciované extracelulárnymi regulátormi (rastové faktory).
- Zdravý ľudský organizmus rozpozná a zlikviduje denne cca. 40 zmenených (zmutovaných, rakovinových) buniek.
- Niektoré orgány sú schopné po poškodení začať mitózu aj keď sa normálne neobnovujú (pečeň, ľadviny).

Rádiosenzitivita orgánov a tkanív u človeka

Rádiosenzitivita orgánov a tkanív u človeka

kostná dreň, pohlavné orgány, črevná výstelka

koža, hltan, žalúdok, močový mechúr, očná šošovka

jemné cievy, rastúca chrupavka, rastúca kosť

zrelá chrupavka, zrelá kosť

svaly, nervy

Bunka je citlivejšia na účinok IŽ v štádiu delenia.

Rádiosenzitivita stúpa s mitotickou aktivitou tkanív.

Medzi rádiosenzitívne patria: krvotvorné orgány, pohlavné orgány, lymfatické tkanivo, črevná výstelka koža a očná šošovka.

Medzi rádioresistentné patria: svalové bunky, periférne nervy a CNS (mozog dospelého človeka).

Deterministické prejavy ožiarenia

• Skoré deterministické poškodenie

- Akútna choroba z ožiarenia
- Akútne poškodenie kože
- Poškodenie plodnosti

• Neskoré deterministické poškodenie

- radiačná dermatitída
- zákal očnej šošovky - katarakta
- chronická choroba z ožiarenia
- skrátenie života a urýchlené starnutie

Účinky IŽ na ľudský organizmus

Účinky ionizujúceho žiarenia			
Okamžité	Oneskorené		
	Somatické		Genetické
akútna choroba z ožiarenia	nenádorové oneskorené poškodenia:	zhubné nádory	genetické poruchy u potomstva
akútne lokálne zmeny	chronický zápal kože		
poškodenie plodnosti	zákal očnej šošovky		
poškodenie vývoja plodu			
Deterministické, nestochastické, prahové		Stochastické, bezprahové	

Klinické prejavy poškodenia kože

Obdobie nástupu klinických prejavov v akútnej fáze					Doba rozvoja vzdialených účinkov [dní]	Neskoré účinky	Odhad dávkového rozpätia [Gy] na celú ruku
Primárny erytém	Druhový erytém	Pluzgiera	Erózia a vredy	Nekróza			
žiadny alebo 12-24 h	12-20 d				30-35, suché olupovanie	nevyskytujú sa	3-10
6-12 h	6-14 d	8-15 d			40-50, mokvajúce plochy	žiadne alebo mierna atrofia (slabý vývoj)	18-25
4-6 h	3-7 d	5-10 d	10-18 d		50-70, epitelizácia	atrofia, depigmentácia, teleangiektázia	30-70
1-2 h	0-4 d	3-5 d	6-7 d	6-10 d	60-80, tvorba jaziev, potreba chirurgického zákroku	atrofia, depigmentácia, teleangiektázia, druhotný vred, narušená funkčnosť	80

Akútne poškodenie kože



- 1. Erytematózny dermatitis** (radiačný dermatitis prvého stupňa), sčervenanie, zápal kože, potných žliaz, upchávanie potných a mazových žliaz, zastavenie delenia vo vlasových a mazových žľazách, odchlpenie hlavne rýchlo rastúcich oblastí - vlasy, fúzy... Prejavuje sa pri lokálnych dávkach ~ **5-6 Gy** na 100 cm² (50% postihnutie do 30 dní).
- 2. Deskvamatívny dermatitis** (druhý stupeň) niekoľko hodín po ožiarení sa objavuje skorý erytém a môže do 24 hodín zmiznúť. Po 2-4 týždňoch latencie sa rozvíjajú plné príznaky - zápalové lôžka sa postupne vyvíjajú do pluzgierov, ktoré sa odlupujú (deskvamácia), čím sa ďalej stav komplikuje, objavujú sa infekcie a plošné mokvanie.
- 3. Nekrotická forma dermatitídy** je dôsledkom poškodenia hlbších vrstiev kože a podkožných vrstiev. Spravidla sa naruší cievny systém a príslušná oblasť odumiera, odlučuje sa a vytvára sa vred.

Odhady prahových hodnôt absorbovanej dávky

Účinnok	Orgán/tkanivo	Doba rozvoja účinku	Absorbovaná dávka (Gy)
Ochorenie	1% incidencia		
Prechodná sterilita	semenníky	3÷9 týždňov	~0,1
Trvalá sterilita	semenníky	3 týždne	~6
Trvalá sterilita	vaječníky	<1 týždeň	~3
Útlm krvotvorby	kostná dreň	3÷7 dní	~0,5
Ščervenanie pokožky	koža veľká plocha	1÷4 týždne	<3÷6
Kožné popáleniny	koža veľká plocha	2÷3 týždne	5÷10
Prechodná epilácia	koža	1÷3 týždne	~4
Zákal očnej šošovky	oko	niekoľko rokov	~1,5
Úmrtie	1% incidencia		
Syndróm kostnej drene			
- bez lekárskej terapie	kostná dreň	30÷60 dní	~1
- s dobrou lekárskou terapiou	kostná dreň	30÷60 dní	2÷3
Gastrointestinálny syndróm			
- bez lekárskej terapie	tenké črevo	6÷9 dní	~6
- s dobrou lekárskou terapiou	tenké črevo	6÷9 dní	>6
Pneumonitis (neinfekčný zápal)	pľúca	1÷7 mesiacov	6

Neskoršie následky ožiarenia kože - pl'uzgiere a vredy a uznané ochorenie z ožiarenia (ARS)



FIG. 1.8. Late radiation ulcers complicated by microbial infection leading to amputation of this leg in 1987.

TABLE 1.2. HOSPITALS WHERE ARS WAS DIAGNOSED AND VERIFIED

ARS	MOSCOW	KIEV	KHARKOV
Diagnosed in 1986	118	118	1
Confirmed in 1989	108	25	1

Smrteľné prípady ako následok Černobyľu

No	INITIALS	DEGREE OF ARS SEVERITY	YEAR OF DEATH	AGE AT DEATH	CAUSE OF DEATH
1	P.V.A.	1	1993	42	Sudden coronary death
2	V.O.E.	1	1995	51	Lung tuberculosis
3	K.A.P.	1	1995	53	Adipose embolism due to trauma
4	S.M.A.	1	1995	27	Sudden coronary death
5	V.V.Ya.	2	1987	80	Gangrene of lung
6	K.Ya.F.	2	1990	68	Sudden coronary death
7	B.V.I.	2	1995	46	Liver cirrhosis
8	G.M.U.	2	1998	45	Liver cirrhosis
9	S.V.K.	2	1998	50	Acute myelomonoblastic leukaemia
10	B.V.M.	2	1998	80	Sudden coronary death
11	V.M.P.	3	1992	67	Sudden coronary death
12	B.G.V.	3	1993	52	Myelodysplastic syndrome
13	D.A.S.	3	1995	64	Myelodysplastic syndrome
14	B.I.Z.	3	2001	88	Sudden coronary death
15	N.G.F.	NOARS	1986	48	Accident
16	G.R.A.	NOARS	1987	48	Hypoplasia of haematopoiesis
17	E.V.A.	NOARS	1988	31	Encephalitis and encephalomyelitis
18	K.M.F.	NOARS	1993	35	Sarcoma of thigh
19	T.V.V.	NOARS	1994	57	Sudden coronary death
20	F.V.P.	NOARS	1995	64	Accident
21	U.V.A.	NOARS	2001	60	Laryngeal carcinoma

Neskoré deterministické poškodenie

Chronická radiačná dermatitída:

atrofický typ - tenká hladká suchá pokožka, lomivé nechty, poruchy pigmentácie, chorobné rozšírenie ciev (teleangiektázia)

hypertrofický typ - zhrubnutá zvráskavená pokožka, neskorší karcinóm

Chronická choroba z ožiarenia - neurovegetatívne poruchy pri dlhodobom ožiarení dávkou 1Gy/rok.

Skrátenie strednej doby života a urýchlené starnutie - nie je preukázateľné, uznáva sa skrátenie vplyvom radiačne indukovaných nádorových ochorení.

Degeneratívne a jazvové zmeny kože a iných orgánov - boli pozorované lokálne zmeny po rádioterapeutických výkonoch.

Zákal očnej šošovky (katarakta)

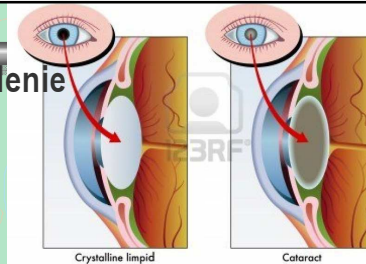
Neskoré deterministické poškodenie radiačná katarakta

- Zákal očnej šošovky (šedý zákal)
- Očná šošovka je nesvalové tkanivo, ktoré tvorí neštruktúrne jadro v kapsule.

Výživu, rast a obnovu zabezpečujú

epiteliálne bunky na povrchu šošovky, ktorých poškodenie môže prejsť do kataraktu. Presný mechanizmus vzniku nie je známy, ale usudzuje sa o zasiahnutí DNA epiteliálnych buniek žiarením, vedúce k poškodeniu alebo nesprávnemu deleniu a strate pôvodnej funkcie.

- **Pôvodné odporúčania:** Prahová dávka jednorazového ožiarenia je 1,5 - 2 Gy. Doba latencie je min. 6 mesiacov a môže trvať roky. Pri dlhodobom ožarovaní sa ráta s prahom 2 - 8 Gy a dobou latencie 2 roky.
- Limit ožiarenia pre profesionálnych pracovníkov bol 150 mSv/rok.
- **Nové odporúčania (2012)** - Prahová dávka ožiarenia je stanovená na 0,5 Gy (jednorazové alebo kumulované ožiarenie) a limit ožiarenia očnej šošovky je stanovený na priemer 20 mSv/rok z 5 rokov, pričom v žiadnom nesmie prekročiť 50 mSv.



Akútny postiradiačný syndróm – choroba z ožiarenia

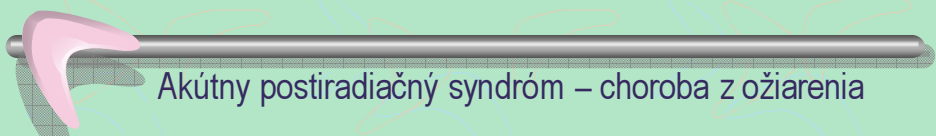
Je následkom ožiarenia celého tela alebo jeho podstatnej časti veľkou dávkou žiarenia. Podľa veľkosti absorbovanej dávky rozlišujeme tri formy, ktoré sa líšia klinicky i mortalitou.

1. Neurovaskulárny syndróm
2. Gastrointestinálny syndróm
3. Hemopoetický syndróm

Akútny postiradiačný syndróm – choroba z ožiarenia

Mortalita pri dávke 1 Gy a menej je zanedbateľná. Pri dávke 15 a viac Gy je takmer 100 %. Mnoho chorých po expozícií 7-10 Gy prežíva po transplantácii kostnej drene a podaní rastových faktorov.

Nepoznáme žiadne liečenie, ktoré by bolo schopné ovplyvniť neskoré následky iradiácie.

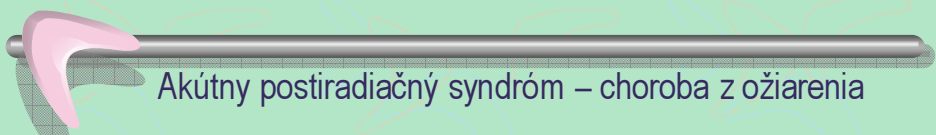


Akútny postiradiačný syndróm – choroba z ožiarenia

Neurovaskulárny syndróm - vzniká pri dávke vyššej ako 50 Gy.

Po krátkej prodromálnej fáze s nauzeou a vracaním je charakterizovaný rýchlym nástupom letargie, apatie, ataxie a svalových kŕčov, z kardiovaskulárneho systému rezistentnou hypotenziou, arytmiami, šokom a smrťou v rozmedzí 24-48 h.

Liečba sa obmedzuje na sedatíva, lieky proti kŕčom - antikonvulzíva, tlmenie bolesti a úzkosti.



Akútny postiradiačný syndróm – choroba z ožiarenia

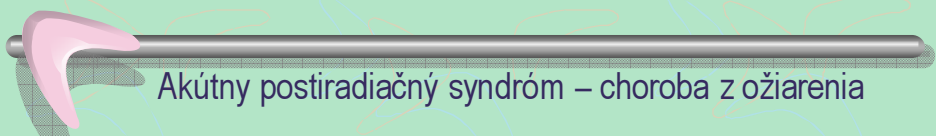
Gastrointestinálny syndróm - sa vyskytuje pri dávke 10-30 Gy.

Prodrómy sú anorexia, nauzea a zvracanie už v prvých hodinách po expozícii. Latentná perióda je 3-7 dní.

Potom nastupuje úporné vracanie, hnačky, známky dehydratácie, zmenšenie plazmatického volumu, obehové zlyhávanie.

Gastrointestinálne príznaky sú dané úvodnou toxémiou z nekroz tkaniva a pokračuje atrofiou **črevnej sliznice**. Je prítomná aj bakteriémia.

Terminálne **dochádza k nekróze črevnej sliznice**, masívnym stratám plazmy do čreva a smrť. Pokiaľ chorý prežije, je šanca na reparáciu črevnej sliznice, ale s odstupom 2-3 týždňov sa objavuje poškodenie hemopoetických tkanív.



Akútny postiradiačný syndróm – choroba z ožiarenia

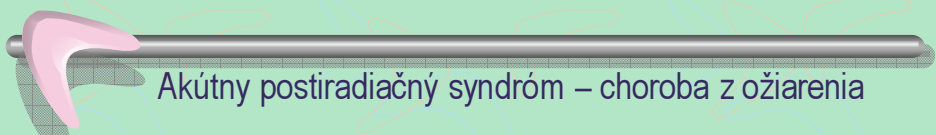
Hemopoetický syndróm - nastáva po dávkach 2-10 Gy. Prodromálne príznaky majú maximum medzi 6.-12. hodín po expozícii. Patria medzi ne anorexia, nauzea, meningeálne dráždenia, zvracanie, začervenanie kože a spojiviek.

Symptómy väčšinou úplne miznú do 36 hodín. Potom nastupujú známky porušenej obranyschopnosti a krvácavé prejavy. Lymfatické uzliny, slezina a kostná dreň vykazujú známky atrofie. Atrofia je daná smrtiacim účinkom žiarenia na radiosenzitívne bunky a inhibíciou krvotvorby.

Ako prvá nastupuje lymfopénia s maximom 24-36 h. po ožiarení.

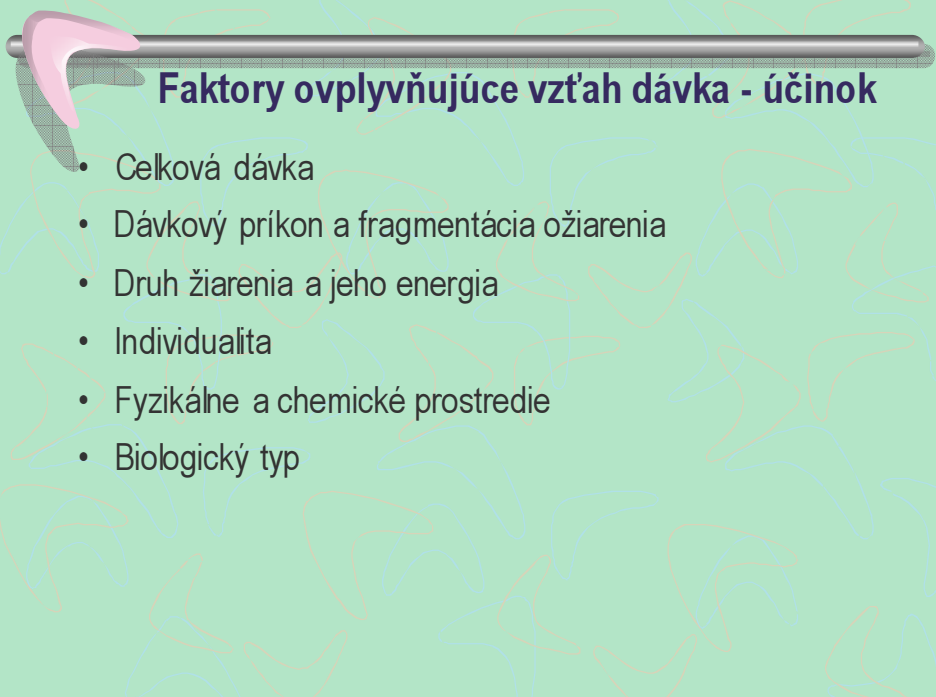
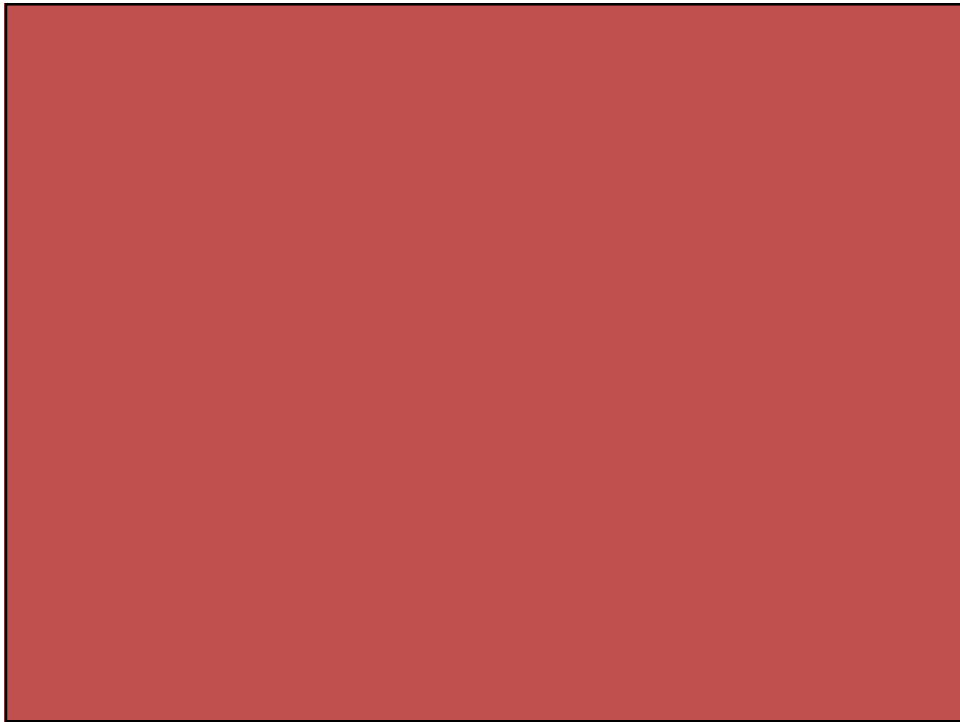
Neutropénia sa vyvíja pozvoľne, trombocytopénia je najväčšia v 3.-4. týždni. Teplota stúpa, sú ulcerácie (vredovitosť) v ústach a na koži, epilácia, krvácanie z úst, čreva, tvoria sa abscesy, klesá telesná hmotnosť.

Fáza rekonvalescencie nastupuje v 4.-8. týždni po ožiarení. Kompletná úprava je väčšinou do 1 roka.



Akútny postiradiačný syndróm – choroba z ožiarenia

1. **Akútny neuropsychický syndróm** je infaustný a liečba sa obmedzuje na sedatíva, antikonvulzíva, tlmenie bolesti a úzkosti.
2. **Pri gastrointestinálnom syndróme** podávame antiemetiká a sedatíva, dbáme o náhradu tekutín, elektrolytov a plazmy.
3. **Pri hemopoetickom syndróme** je potrebná zvláštna starostlivosť o ústnu hygienu a sterilizáciu črevného obsahu. Podávame antibiotiká a mrazenú plazmu. Zásadné je ovplyvnenie supresie kostnej drene, robí sa infúzia krvi. Pri ožiarení dávkou viac ako 2 Gy prichádza do úvahy transplantácia kostnej drene.



Faktory ovplyvňujúce vzťah dávka - účinok

- Celková dávka
- Dávkový príkon a fragmentácia ožiarenia
- Druh žiarenia a jeho energia
- Individualita
- Fyzikálne a chemické prostredie
- Biologický typ

Fragmentácia ožiarenia

Napríklad v rádioterapii je voľba počtu a dĺžky intervalov jednotlivých frakcií ožarovania kľúčová pre efekt liečby.

Ožarované miesto treba ožiarit' potrebnou dávkou, ktorá sa pri fragmentácii na F frakcií a T dní ožarovania určuje ako nominálna jednotlivá dávka NSD (Nominal Single Dose):

$$NSD = D \cdot F^{-0,24} \cdot T^{0,11}$$

F	T	D [Gy]	NSD [Gy]
1	1	10	10
2	2	10	9,138315
3	3	10	8,669104
4	4	10	8,350879
5	5	10	8,112111
10	5	10	6,868892
15	5	10	6,231962

Odolnosť rôznych biologických druhov

Druh	$LD_{50/30}$ Gy	Druh	$LD_{50/30}$ Gy
KOZA	3,5	KRÁLIK	8
MORSKÉ PRASA	4	ŠKREČOK	9
OŠÍPANÁ	4	ŽABA	10
PES	4	HAD	200
ČLOVEK	4,5	KVASINKY	400
OPICA	5,5	ŠKORPIÓN	1000
MYŠ	5,5	PRVOK, AMÉBA	1000
POTKAN	6	MIKROCOCCUS RADIODURANS	7500
MUL	6,5		

$LD_{50/30}$ Je dávka pri ktorej zomrie 50% ožiarených jedincov do 30 dní.

Kritický orgán - po určitej dobe sa v ňom nahromadí najväčšie množstvo rádioaktívnej látky.

Nuklid	$T_{1/2}$	Žiarenie	Kritický orgán	Skupina nebezpečnosti
^{210}Bi	5,0 d	α, β	obličky	4
^{137}Cs	30 r	β, γ	celé telo, svaly	2
^3H	12,3 r	β	celé telo	1
^{42}K	12,5 h	β, γ	svaly	2
^{210}Pb	21 r	β, γ	kosti, obličky	4
^{210}Po	138 d	α, γ	pľúca, slezina	4
^{239}Pu	$2,4 \cdot 10^4$ r	α, γ	kosti	4
^{226}Ra	1620 r	α, γ	kosti	4
^{90}Sr	28 r	β	kosti	4
^{131}I	8,04 d	β, γ	štítna žľaza	2
^{238}U	$4,5 \cdot 10^9$ r	α, γ	kosti, obličky	3

TOXICITA RÁDIONUKLIDOV

- Radiotoxicita je súbor fyzikálnych, chemických a biologických vlastností rádioaktívneho nuklidu. V hodnotení celkového rizika sa potom radiotoxicita kombinuje s potenciálnym rizikom vonkajšieho ožiarovania z ďalších rádioaktívnych nuklidov. Hlavný rozdiel medzi chemicky toxickými a rádioaktívnymi látkami je v tom, že rádioaktívne látky sú toxické aj vo veľmi malých koncentráciách. Radiotoxicita jednotlivých rádionuklidov závisí najmä od doby polpremeny, druhu a energie žiarenia, metabolizmu prvku a biologickej rýchlosti vylučovania rádionuklidu z organizmu.
- Všeobecne platí, že rádionuklid je tým nebezpečnejší
 - čím má dlhšiu dobu polpremeny (efektívny polčas vylučovania),
 - čím má žiarenie vyššiu ionizačnú schopnosť (závisí od druhu žiarenia a energie vyžarovaných častíc),
 - čím selektívnejšie sa ukladá v určitej časti organizmu,
 - čím ťažšie sa z organizmu odstráni (toxicita závisí od metabolizmu rádionuklidu).
- V literatúre sa používajú na zaradenie rádionuklidov do tried podľa radiotoxicity rôzne kritériá, no ich zaradenie sa často mení v súvislosti s novými poznatkami. Napr. rozdelenie rádioaktívnych nuklidov podľa radiotoxicity, alebo rozdelenie rádioaktívnych nuklidov podľa celkového rizika do piatich tried.

Ožiarenie a následky

Predbežné stanovenie ožiarenia podľa príznakov

Poškodenie	Nálezy	Čas prejavu	Odhad ožiarenia [Gy]
Celotelové poškodenie			
klinické príznaky	nevoľnosť, zvracanie	do 24 hod.	~ 1
krvný obraz	počet lymfocytov < 10 ⁹ /l	24 - 72 hod	~ 0,5
cytogenetika	chromozómové aberácie, (dicentrické ch., fragmenty, ringy)	niekoľko hodín	~ 0,2
Lokálne poškodenie			
klinický nález	erytém	dni až týždne	~ 3
	epilácia	2 - 3 týždne	~ 3

Radiačné efekty

Radiačné efekty pri ožiarení dávok H [Sv]

0,001 Limitná dávka pre obyvateľstvo za rok - 1 mSv

0,002 Prirodzené pozadie za rok $\sim 2 \pm 1$ mSv

Priemerná limitná dávka pre profesionálov za rok - 20 mSv.

0,02 Podľa Vyhlášky MZ SR 12/2001 je to 100 mSv za 5 rokov, efektívna dávka v žiadnom kalendárnom roku nesmie presiahnuť 50 mSv

0,05 Vyšetrenie hlavy počítačovou tomografiou

0,10 Hladina zdvojenia frekvencie mutácií

0,5 Limitná úroveň pre osoby vykonávajúce záchranné práce

1,00 Hladina krátkodobej sterilizácie pri lokálnom ožiarení

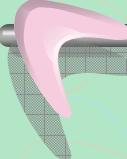
1,50 Prvé príznaky choroby z ožiarenia

2,00 Sterilizácia u žien pri lokálnom ožiarení

4,00 Erytém (sčervenanie) kože pri lokálnom ožiarení
LD50 - letálna dávka pre 50% ožiarených $\sim 4,5$ Sv

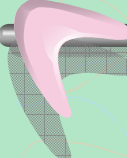
6,00 Úplná sterilizácia u mužov
Absolútne smrteľná dávka

10,00 Nekróza kože



LNT model a nové poznatky

- The risks of detrimental effects from exposure to low-dose radiation are estimated by extrapolating from data obtained after exposure to high-dose radiation, using a **linear model without a threshold** (LNT, ICRP, 1990; NCRP, 1993).
- Although this model is used **carefully and conservatively**, there are concerns about the validity of these low dose risk estimates because a number of findings have accumulated which suggest that living organisms, including human beings, might respond differently to low-dose radiation than they do to high-dose radiation.



Zásahová teória a nepriame účinky

- In other words, findings have accumulated which cannot be explained by the classical "**target theory**" of radiation biology. **Specific cellular mechanisms** or effects observed in response to low-dose and/or low-dose rate radiation, such as:
 - the **radiation adaptive response**,
 - radiation-induced **bystander effects**,
 - low-dose **radio-hypersensitivity**, and
 - **genomic instability**,
- all of which are considered to be responses involving **non-targeted** molecules.

In Radiation Biology:

- when cells are exposed to a high challenging dose (1 Gy) after pretreatment with a low adapting or conditioning dose (10 mGy); the produced effect may be:
 - less than the individual effects of the adapting and challenging doses (**adaptive response**).
 - equal to the individual effects of the adapting and challenging doses (**additivity**).
 - greater than the individual effects of the adapting and challenging doses (**synergic effect**).

Very High Background Radiation Area

Area	Mean Dose (mGy/year)	Maximum Dose (mGy/year)
Ramsar, Iran	10,2	260
Guarapari, Brazil	5,5	35
Kerala, India	3,8	35
Yangjiang, China	3,51	5,4
Hong Kong, China	0,67	1,00
Norway	0,63	10,5
France	0,6	2,2
China	0,54	3,0
Italy	0,50	4,38
World Average	0,50	
India	0,48	9,6
Germany	0,48	3,8
Japan	0,43	1,26
USA	0,40	0,88
Austria	0,37	1,34
Ireland	0,36	1,58
Denmark	0,33	0,45



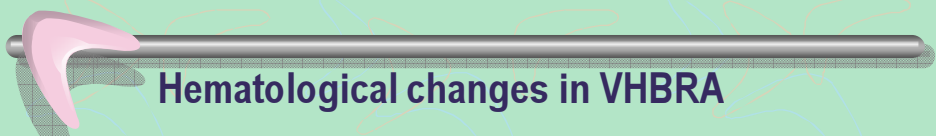
VHBRA Ramsar, Irán

- The radioactivity of the high background radiation areas (HBRAs) of Ramsar is due to ^{226}Ra and its decay products, which have been brought up to earth surface by hot springs.
- There are more than 9 hot springs with different concentrations of radium around the city. These springs are usually used as spas by the visitors as well as residents.



Radioadaptation of inhabitants of Ramsar

- Epidemiological evidences have indicated that the natural radiation in HBRAs **is not harmful to residents**. Furthermore, **cancer mortality rate is significantly lower** in the high background areas than in the control areas (Ikushima 1999). This is one of typical examples of radiation **hormesis**, but if we want to claim that high background radiation act as an adapting dose, we should study the radio-resistance of residents in these areas after receiving a high dose.
- Experiments showed that when the lymphocytes of the inhabitants of HBRAs and a neighboring **NBRA (normal background radiation area)** are exposed to 1.5 Gy gamma rays, the **frequency of chromosome aberrations** in the lymphocytes of the inhabitants of HBRAs is **significantly lower** than that of the **NBRA**.



Hematological changes in VHBRA

- Hematological parameters such as counts of leukocytes WBQ, lymphocytes, monocytes, granulocytes, red blood cells (RBC), hemoglobin (Hb), hematocrit (Ht), MCV, MCH, MCHC, RDW, PLT, and MPV were studied in all of the individuals.
- Results indicated that there is no any statistically significant alteration in **hematological parameters** of the inhabitants of VHBRA of Ramsar and the neighboring control area.



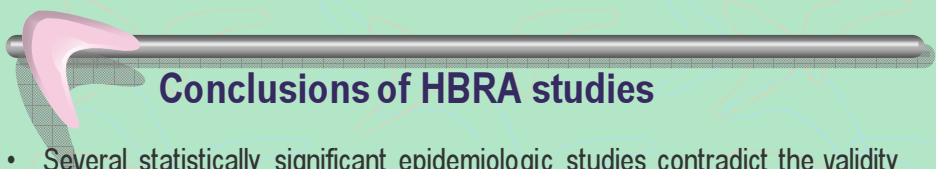
Immunological Changes

- It is a well-known fact that ionizing radiation can suppress the activity of the immune system. On the other hand low-level whole body irradiation (WBI) can induce immuno-enhancement. To assess whether relatively high doses of natural radiation can alter humoral immune parameters, an experiment was conducted on the inhabitants of VHBRA of Ramsar, who consistently living in houses with elevated levels of natural radiation.
- Immunological factors of the complement system in healthy donors from VHBRA and a neighboring area with a normal background radiation (NBRA) were studied.
- It can be concluded that relatively **high doses** of natural radiation are **not immunosuppressive**.



HBRA, LNT and Problems of Policy Makers

- Current radiation protection recommendations are based on the predictions of linear, no-threshold theory (LNT). The health effects of low levels of ionizing radiation or prolonged exposure to high levels of natural radiation such as the beneficial effects or lack of detrimental effects in the inhabitants of HBRA are **inconsistent with this theory**.
- In 1996 it was reported that based on the substantive data as cancer mortality, hereditary disease, congenital malformations, chromosome aberrations and immune functions of the inhabitants of the Yangjiang county HBRA, no harmful impact induced by natural radiation. These effects contradict the linear no-threshold theory and indicate the existence of hormetic effects in HBRA.



Conclusions of HBRA studies

- Several statistically significant epidemiologic studies contradict the validity of LNT concept by showing risk decrements, i.e., **hormesis**, of cancer mortality and mortality from all causes in populations exposed to low-dose radiation.
- Populations in areas with high background radiation rates show no adverse health effects when compared to low-dose populations.
- Several studies of large populations with significant differences in doses **indicate beneficial health effects**, i.e., lower mortality and disease rates.
- Biological effects of prolonged exposure to high levels of natural radiation in the inhabitants of VHBRA of Ramsar showed **no harmful bio-effects**.



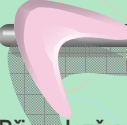
Conclusions of HBRA studies

- In spite of the lack of (napriek neexistencii) any data on harmful effects of natural radiation in HBRAs of Ramsar, as the annual dose of the inhabitants is much higher than other HBRAs in the world, we recommend that whenever it is reasonable (e.g. the construction of new schools or any other public places in the VHBRAs) the unnecessary irradiation of the inhabitants should be **decreased**.



Conclusions of HBRA studies

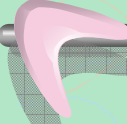
- In this regard it can be concluded that the Iranian Nuclear Regulatory Authority (INRA) should control the construction of any new **buildings**, especially public places in the VHBRAs of Ramsar in the future.
- In addition, **special medical care** as well as periodical **clinical examinations** should be provided for **all of the inhabitants**. Other measures, such as relocating large populations or taking action to dramatically reduce population exposure do not seem to be warranted because of the apparent lack of observable health effects on the current population, in the absence of such measures.



Metódy biodozimetrie

Při podezření na expozici ionizujícím zářením se u osob provádí vyšetření pomocí biodozimetrických metod. Změny v chromozomech umožňují detekovat míru expozice, předvídat stupeň poškození a rozhodnout o léčení. Kromě toho byla prokázána korelace mezi zvýšenou hladinou chromozomálních aberací po expozici genotoxickým faktorům a zvýšeným rizikem rakoviny.

Chromozomové aberace jsou mutace na chromozomální úrovni. Dělí se na strukturní nebo numerické. K numerickým aberacím se řadí euploidie, kdy je znásobena celá chromozomová výbava (triploidie, tetraploidie), nebo aneuploidie, kdy se početní odchylka týká pouze některého chromozomu (trisomie, monosomie). Numerické aberace naopak vznikají chybou při rozdělení chromozomů do dceřiných buněk během buněčného dělení (tzv. nondisjunkce). Strukturní aberace jsou důsledkem chromozomových zlomů, po nichž následuje určitá přestavba. Mohou vznikat spontánně nebo jako následek působení různých vnějších faktorů. Dělí se na balancované (kdy je zachováno původní množství genetického materiálu) a nebalancované (kdy část genetického materiálu chybí, či přebývá). Přesnost detekce dávky je uváděna 0,2 Gy, nicméně u modifikovaného mikrojaderně-centromerového testu lze zpřesnit dávku až na 0,1 Gy.



Vybrané biodozimetrické metody

- Cytogenetická analýza periferních lymfocytů – CAPL
- Metoda cytogenetické analýzy periferních lymfocytů umožňuje detekci, kvalitativní a kvantitativní analýzu chromozomových abnormalit (strukturálních a numerických aberací) v lidských somatických buňkách in vitro v optickém mikroskopu.