

# Sugárbiológia

Az ábrák alatti magyarázó szöveget írta

**Szöllősi János**

2019

Ezt az oktatási anyagot a

**Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,  
Biofizikai és Sejtbiológiai Intézete**

készítette.

<https://biophys.med.unideb.hu>



**DEBRECENI  
EGYETEM**

## **Sugárbiológia:**

**Dozimetria, találat- és molekuláris elmélet, direkt és indirekt sugárhatás, sugárérzékenység**

**Szöllősi János**

**Debreceni Egyetem, ÁOK, Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet**

- Dózis fogalmak (II/4.1)
- Sugárhatás dóziszfüggése, találat elmélet (Poisson eloszlás), molekuláris elmélet (II/4.4-4.5)
- Sugárérzékenységet befolyásoló tényezők (II/4.6)
- Indirekt sugárhatás, vízaktiválási elmélet, hígítási effektus (182. o.)
- Sugárbetegség (II/4.5-4.6)

## Hogyan segít minket a sugárbiológia tudománya?

Milyen biológiai hatásai vannak a sugárzásoknak?

- Csak a sugárzás elnyelt részének van biológiai hatása.
- A sugárzások hatással vannak az élő sejtekre valamint oldatban illetve szilárd állapotban lévő molekulákra is.
- Élő sejtek esetén figyelembe kell vennünk a sejtek javítóképességét is.

Mit tanulunk ma?

- A fizikai és biológiai dózisok definícióját.
- Hogyan értelmezhetjük dózishatás görbéket molekulák esetén a találat elmélettel, élő sejtek esetén pedig a molekuláris elmélettel.
- Az indirekt sugárhatás jelenségét és értelmezését.
- A sugárzások biológiai hatását befolyásoló tényezőket.

Milyen hatással lenne a sugárzások hiánya?

- Az orvos-diagnosztikai eszköztár beszűkülne.
- A sugárzásokon alapuló terápiás eljárások hiányoznának az orvostudományban.

Cél: Az elektromágneses és részecske sugárzások biológiai hatásának megismerése, hogy

- össze tudjuk hasonlítani a különböző sugárzások biológiai hatásait
- értelmezni tudjuk a dózishatás görbéket molekulákra és élő sejtekre
- értékelni tudjuk a **különböző sugárzások alkalmazásán alapuló terápiák hasznosságát és korlátait**

- Ez a dia összefoglalja az előadás fő témáit és célkitűzéseit.
- **A SUGÁRZÁSOK ESETÉN CSAK AZ ELYELT ENERGIA HÁNYAD OKOZ FIZIKAI, KÉMIAI ÉS BIOLÓGIAI HATÁSOKAT.**
- Az elnyelt energiahányad mérésére vezették be az abszorbeált vagy elnyelt dózis fogalmát. Ez a fizikai mennyiség nagyon hasznos, de nehéz pontosan megmérni. Ezért más, pontosabban mérhető dóziszfogalmakat (pl. besugárzási dózis vagy KERMA) használunk az abszorbeált dózis becslésére. A biológiai hatások meghatározásánál figyelembe kell venni a sugárzások fizikai tulajdonságait valamint a különböző szövetek eltérő sugárérzékenységét is, ezért vezetjük be az egyenérték dózis és az effektív dózis fogalmát.
- A dózis-hatás görbék értelmezésénél molekulák esetén a találatelméletet, élő sejtek esetén pedig a molekuláris elméletet használhatjuk.
- Az élő objektumok esetén, amelyek vizes oldatoknak is tekinthetők, az indirekt sugárhatást is figyelembe kell vennünk.
- Tumorok sugárterápiájának esetén a megfelelő sugárzástípus kiválasztásához figyelembe kell venni biológiai hatékonyságot befolyásoló tényezőket.

### Fizikai dóziszfogalmak 1.



- A sugárzásnak csak az elnyelt része vált ki fizikai, kémiai vagy biológiai hatást.
- Ezt jellemzi a **dózis**: a sugárzás által az anyaggal való kölcsönhatás során átadott energia és az anyag tömegének hányadosa.

#### 1. Elnyelt (abszorbeált) dózis:

- egységnyi tömegű test által elnyelt energia:

$$D = \frac{\Delta E}{\Delta m}$$

TK. 185.

- mértékegysége: J/kg=gray (Gy)
- mérése elvileg legegyszerűbben az elnyelt energia ( $\Delta E$ ) által létrehozott hőmérséklet-emelkedés alapján lehetne, de: 8 J/kg energia elnyelődése emberre halálos →

$$E = c m \Delta T \Rightarrow \Delta T = \frac{E}{c m} = \frac{8 \text{ J}}{4 \frac{\text{kJ}}{\text{kg K}} 1 \text{ kg}} = 2 \cdot 10^{-3} \text{ K}$$

- ilyen kis hőmérséklet-változást nehéz mérni → alternatív dóziszfogalomra van szükség
- mivel 8 J/kg dózis is súlyos biológiai hatást eredményez, a károsodást molekuláris történések okozzák, és nem hőátadás

- **A SUGÁRZÁSOK ESETÉN CSAK AZ ELNYELT ENERGIA HÁNYAD OKOZ FIZIKAI, KÉMIAI ÉS BIOLÓGIAI HATÁSOKAT.**
- Éppen ezért az elnyelt, vagy abszorbeált dózis egy nagyon fontos fogalom. Definíciója: egységnyi tömeg által elnyelt energia, lásd az egyenletet a sárga négyzetben. Egysége: J/kg = gray (Gy).
- A dia második egyenletében E az energia, c az anyag fajhője (miután az emberi test nagy része víz, ebben az esetben a víz fajhőjét ( $4 \text{ kJ} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ ) alkalmazzuk),  $\Delta T$  a hőmérséklet megváltozása.
- Vegyük észre, hogy az emberre közel halálos dózis (8 gray) csak 2 mK (milliKelvin) hőmérséklet-emelkedést okoz, és ezt a változást nagyon nehéz pontosan megmérni.
- Ha az ionizáló sugárzások biológiai hatását akarjuk meghatározni, tudnunk kell az abszorbeált dózis mennyiségét, amit viszont nagyon nehéz pontosan mérni. Ezért más dóziszfogalmakat is bevezettek, mint például a besugárzási dózis vagy a KERMA.

## Fizikai dóziszfogalmak 2.

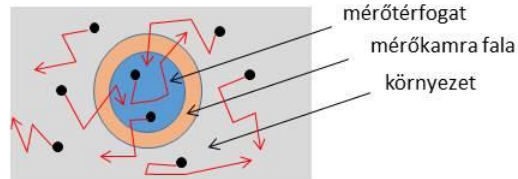
5\*

2. **Besugárzási dózis:** (röntgen vagy gamma sugárzás esetén) egységnyi tömegű testben (általában levegőben) kiváltott pozitív vagy negatív töltések összege elektronegyensúly esetén.

$$X = \frac{\Delta Q}{\Delta m}, \text{ egység: } \frac{\text{C}}{\text{kg}}$$

TK.185

- elektronegyensúly: a mérőtérfogatra belépő és onnan kilépő szekunder elektronok száma egyenlő.



- A besugárzási dózis fogalmát elsősorban a röntgensugárzás és  $\gamma$  sugárzások hatásainak értelmezésére vezették be már régebben. Jele az  $X$ .
- Az  $X$  definíciója: Egységnyi tömegű levegőben röntgen vagy  $\gamma$  sugárzás által, elektronegyensúly esetén kiváltott pozitív vagy negatív töltések mennyisége. A dián a sárga négyzetben lévő egyenletben az  $X$  a besugárzási dózis,  $\Delta Q$  a pozitív vagy negatív töltések összege,  $m$  a megfigyelési térfogat tömege. Az  $X$  egysége: Coulomb/kg (C/kg).
- Elektronegyensúlyról akkor beszélünk, amikor a megfigyelési térfogattól kilépő és az abba belépő elektronok száma megegyezik.
- A keletkezett töltések mennyiségét nagyon pontosan meg tudjuk mérni. Ugyanakkor a besugárzási dózis segítségével nem tudjuk pontosan megjósolni az ionizáló sugárzások biológiai hatását (az abszorbeált dózis mennyiségét) hiszen a levegő és a testi szövetek eltérő módon reagálnak a különböző sugárzásokra. Ezeket a különbségeket olyan korrekciós tényezőkkel próbálnak figyelembe venni, amelyek függenek a sugárzás energiájától és minőségétől is. A pontos korrekciókat nehéz elvégezni, és speciális táblázatokra van szükség, amelyek tartalmazzák ezeket az energia és minőség függő tényezőket.
- Röviden, a besugárzási dózist pontosan tudjuk mérni, de nehezen használható fel a biológiai hatások megjósolására.

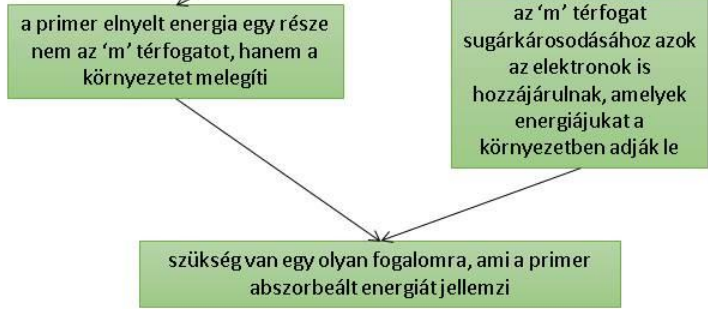
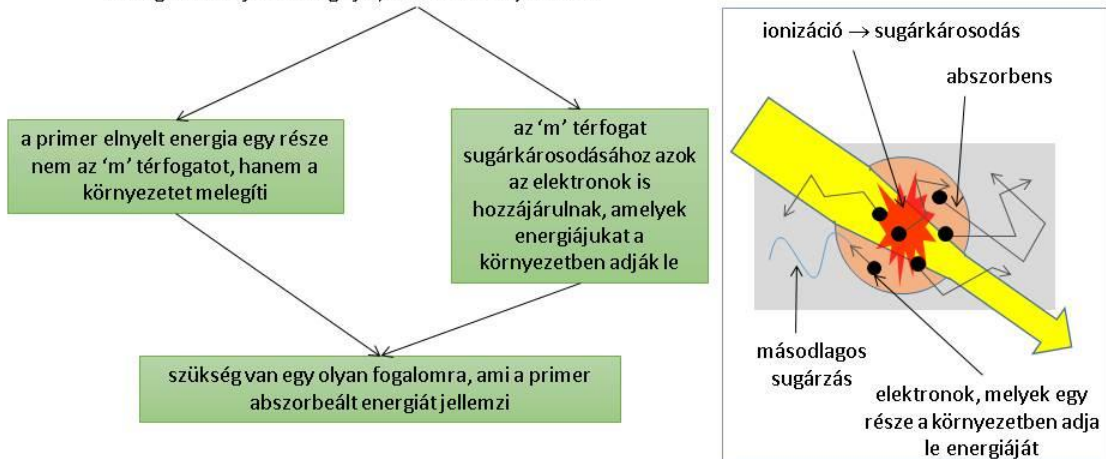
### Fizikai dóziszfogalmak 3.

5\*

#### 3. Közölt dózis (KERMA – kinetic energy released in material):

TK. 188.

- **nagy energiájú**, indirekten ionizáló sugárzás esetén a felszabadított elektronok egy része nem az 'm' térfogatban adja le energiáját, hanem a környezetben



- közölt dózis definíciója: a sugárzás által a térfogatelemben felszabadított összes töltött részecske kezdeti kinetikai energiájának összege és a térfogatelem tömegének hányadosa. Nagy energiájú sugárzás esetén: közölt dózis > abszorbeált dózis
- közölt dózis egysége: gray

- Másodlagos ionizációkat kiváltó, nagy energiájú ionizáló sugárzások esetén a sugárzás energia csökkenése nem egyezik meg a közeg által elnyelt energiával, mert a keletkező, másodlagosan ionizáló részecskék egy része elhagyhatja azt a térfogatot, amelyre az abszorbeált dózist értelmezzük.
- A közölt dózis, ( $D_k$ ), idegen nyelven KERMA néven ismert a "kinetic energy released per unit mass" rövidítéseként. Definíciója: a sugárzás által a térfogatelemben felszabadított összes töltött részecske kezdeti kinetikai energiájának összege ( $E_{tr}$ ) és a térfogatelem tömegének hányadosa ( $D_k = \Delta E_{tr}/\Delta m$ ). A KERMA SI egysége gray, ugyanaz, mint az abszorbeált dózisé. A KERMA értéke eltérhet az abszorbeált dózistól a sugárzás energiájától függően.
- Alacsony energiájú fotonok esetén a KERMA számszerű értéke jó megközelítéssel megegyezik az abszorbeált dózis értékével. Nagy energiájú fotonok esetében a KERMA értéke nagyobb, mint az abszorbeált dózis értéke, mert a keletkező röntgen fotonok és a másodlagos nagyenergiájú elektronok egy része távozik a vizsgált

térfogatból. A térfogatból kilépő részecskék energiája belefoglaltatik a KERMA értékébe, de az abszorbeált dózisba nem.

- A KERMA értékét egész pontosan tudjuk mérni egy speciális kaloriméterben, amelynek a fala megakadályozza a nagyenergiájú részecskék távozását. A kaloriméter anyagának és falának hőmérséklet emelkedését mérve a KERMA meghatározható.
- A mért KERMA értékekből az abszorbeált dózist meghatározhatjuk a sugárzás különböző energiájához tartozó konverziós hányadosok ismeretében, amelyeket táblázatba foglalva találhatunk meg.

## Biológiai dóziszfogalmak 1.

TK. 187-188.

### 1. Egyenérték (ekvivalens) dózis:

- a sugárzások fizikai tulajdonságai (típusa (elektromágneses, korpuszkuláris, pontosan milyen részecske), energiája, LET értéke) befolyásolják a biológiai hatás mértékét, biológiai hatásosságát
- ezt egy súlyozó tényezővel vesszük figyelembe, melyet *sugárzási súlytényezőnek* ( $w_R$ ) hívunk
- az egyenérték dózis ( $H_T$ ) definíciója:

$$H_T = \sum_R w_R D_{T,R}$$

ahol  $w_R$  – sugárzási súlytényező (R – radiation)  
 $D_{T,R}$  – egy adott szövet (T – tissue) által az adott sugárzásból származó elnyelt dózis

- az egyenérték dózis egysége: sievert=J/kg (Sv)

Sugárzás és energi tartomány	$w_R$
Fotonok	1
Elektronok	1
Neutronok ( $E_N < 10$ keV)	5
Neutronok ( $10 \text{ keV} < E_N < 100 \text{ keV}$ )	10
Neutronok ( $100 \text{ keV} < E_N < 2 \text{ MeV}$ )	20
Neutronok ( $2 \text{ MeV} < E_N < 20 \text{ MeV}$ )	10
Neutronok ( $E_N > 20 \text{ MeV}$ )	5
Protonok, $E_p > 2 \text{ MeV}$	5
$\alpha$ részecskék, nehéz magok	<b>20</b>

- Az egyenérték dózis  $H$  az ionizáló sugárzások az ember egészségére gyakorolt hatását vizsgálja. Értékét az abszorbeált dózis és a sugárzás energiájától és típusától függő biológiai hatékonyság segítségével határozhatjuk meg. SI egysége a sievert (Sv), J/kg.
- Az egyenérték dózis  $H_T$  kiszámításához a T szövetben az R sugárzás által elnyelt dózist  $D_{T,R}$  megszorozzuk a sugárzásra jellemző sugárzási súlytényezővel,  $w_R$ -el.
- Vegyük észre, hogy az  $\alpha$  sugárzás 20-szor hatékonyabban roncsolja a biomolekulákat, mint a röntgen vagy a  $\gamma$  sugárzás, amennyiben az  $\alpha$  sugárzó izotóp már a szervezetben van.
- Hasonlóan, a neutronsugárzás (energia tartományoktól függően) szintén magas sugárzási súlytényezővel rendelkezik, mert a neutronok semleges részecskék lévén könnyen beépülnek az atommagokba, így radioaktív izotópok jöhetnek létre, amelyek radioaktív bomlás révén aztán károsíthatják a szervezetet.



2. Effektív dózis:

- egyes szövetek és szervek nem egyenlő mértékben érzékenyek az ionizáló sugárzásra, ezért különböző mértékben járulnak hozzá az egész szervezetet ért sugárkárosodáshoz
- ezt egy szövetspecifikus súlytényezővel vesszük figyelembe ( $w_T$ , T – tissue)
- az effektív dózis (E) definíciója:

$$E = \sum_T w_T H_T = \sum_{T,R} w_T w_R D_{T,R}$$

egyenértékű dózis

Szövet	$w_T$
Gonádok	0,20
Vörös csontvelő	0,12
Vastagbél	0,12
Tüdő	0,12
Gyomor	0,12
Húgyhólyag	0,05
Emlő	0,05
Máj	0,05
Nyelőcső	0,05
Pajzsmirigy	0,05
Bőr	0,01
Csontfelszín	0,01
Egyéb	0,05

- az effektív dózis egysége szintén sievert, J/kg (Sv)

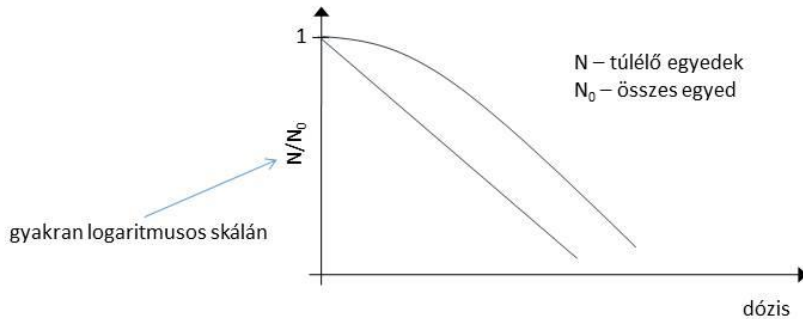
$$\sum_T w_T = 1$$

- Az egész testet ért sugárzás esetén a károsító hatás mértékére jellemző az effektív dózis (E), amelynek meghatározásához figyelembe vesszük azt a biológiai tapasztalatot, hogy különböző szövetek nem egyforma mértékben érzékenyek a sugárzásra.
- Az effektív dózis kiszámításához az abszorbeált  $D_T$  dózist először korigáljuk a sugárzási súlytényezővel  $w_R$ , hogy megkapjuk az adott szövetet ért egyenértékű dózist, a  $H_T$ -t, majd tovább korigáljuk a  $w_T$  testszöveti súlyfaktoral, hogy megkapjuk az effektív dózist, E-t. Lásd az egyenletet a sárga négyzetben. Az effektív dózis SI egysége szintén sievert (Sv).
- Néhány szövet, mint például a csontvelő, különösen érzékeny a sugárzásra, ezért a csontvelőhöz rendelt testszöveti súlyfaktor aránytalanul nagy a testben elfoglalt tömegéhez képest. Ezzel szemben a kemény csontfelszínhez rendelt testszöveti súlyfaktor alacsony a testben elfoglalt tömegéhez képest.
- Vegyük észre, hogy a testszöveti súlyfaktorok összege 1! Ez azt jelenti, hogy ha az egész testet egyenletes külső sugárzás éri, az effektív dózis meg fog egyezni az egész testre vonatkozó ekvivalens dózissal. Ha a testnek csak egy részét sugarazzuk be, akkor csak az érintett szövet(ke)t, vagy szerve(ke)t használjuk fel az egész testre vonatkozó effektív dózis kiszámításához.

## Sugárhatás dózisfüggése, dózis-hatás görbék

TK. 194-197.

**Dózishatás görbe:** a túlélő (sugárkárosodást, inaktivációt nem szenvedett) egyedek (objektumok) aránya a dózis függvényében. Gyakran túlélési görbéknek nevezik.



A görbe alakjának értelmezésére két modell született:

### találatelmélet:

- a sugárkárosodás kialakulása statisztikus
- a sugárzás és a biológiai objektum közötti kölcsönhatást nem értelmezi molekulárisan
- ennek ellenére a molekulák károsodásának értelmezésére használható

### molekuláris elmélet:

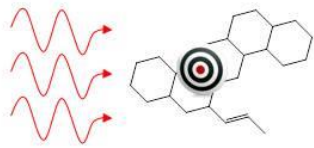
- a sugárkárosodás kialakulása statisztikus
- a sugárkárosodást molekuláris szinten értelmezi, elsősorban a DNS kettős szálú lánctörésére vezet vissza
- sejtszintű károsodások értelmezésére használható

- A dózis-hatás görbék meghatározásához a túlélési hányadot ( $N/N_0$ ) ábrázoljuk a sugárzás dózisának függvényében. ( $N$  a sugárkárosodást nem szenvedett egyedek száma az adott dózisonál,  $N_0$  a kiindulási egyedek száma). A túlélési hányadot az  $y$  tengelyen (ordinátán) lineáris vagy logaritmikus skálán ábrázoljuk, a dózist pedig az  $x$  tengelyen (abszcissza) lineáris skálán. A grafikont gyakran **túlélési görbéknek** is hívják, mert a besugárzás hatása gyakran az életképesség megszűnése.
- Biomolekulák (enzimek, DNS, RNS stb.) esetén a dózis-hatás görbék értelmezéséhez a találatelméletek alkalmazása teljesen sikeresnek mondható.
- Az élő sejtek esetén a túlélési görbék értelmezéséhez már nem elegendő a találatelmélet, mert nem veszi figyelembe, hogy milyen biomolekulák játszanak kiemelt szerepet sugársérülés kialakulásában, és azt sem, hogy az élő sejtek javító (repair) mechanizmussal is rendelkeznek, ezért a besugárzás időtartama, és a besugárzások között eltelt idő is fontos tényező lehet.

## Molekulák inaktiválódása a találatelmélet szerint egy céltábla esetén 1.



TK. 195-197.



- A molekulán egy céltábla van, melynek térfogata  $V$ .
- A  $V$  térfogatban a találatok száma Poisson eloszlást mutat, melynek paramétere (várható értéke)  $V_i$  ( $i$  – egységnyi térfogatban létrejött találatok száma)
- Annak valószínűsége, hogy a  $V$  térfogatú céltáblát  $n$  találat éri:

$$P_n = \frac{\lambda^n}{n!} e^{-\lambda} = \frac{(V_i)^n}{n!} e^{-V_i}$$

- Mivel  $i \sim D$ , a dózis egységének alkalmas megválasztásával a fenti egyenlet a következő alakban is írható:

$$P_n = \frac{(VD)^n}{n!} e^{-VD}$$

- Ha a céltábla inaktivációjához  $k$  találat kell:



$$0 \text{ találat, } P_0 = \frac{(VD)^0}{0!} e^{-VD}$$

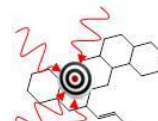


$$1 \text{ találat, } P_1 = \frac{(VD)^1}{1!} e^{-VD}$$

.....



$$k-1 \text{ találat, } P_{k-1} = \frac{(VD)^{k-1}}{(k-1)!} e^{-VD}$$



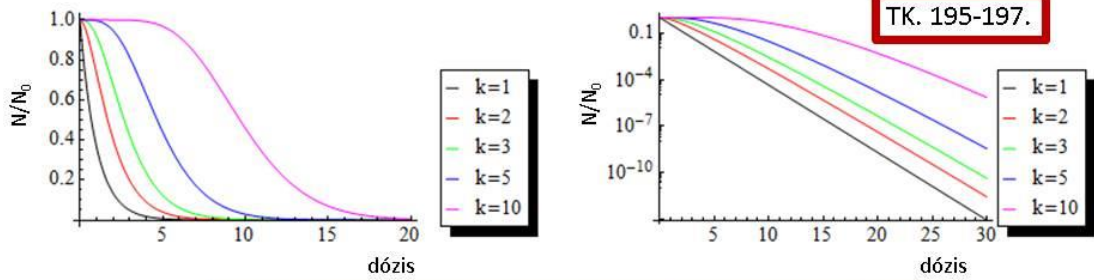
$k$ , ill. több találat inaktív molekulák

nem inaktiválódott molekulák aránya:

$$\frac{N}{N_0} = \sum_{n=0}^{k-1} \frac{(VD)^n}{n!} e^{-VD}$$

- A sugárzások károsító hatását leíró találat elmélet szerint a sugárhatás akkor következik be, ha az ionizáló részecske, mint egy lövedék eltalálja a biológiai objektumot, a „céltáblát”. A háromdimenziós céltábla az a térfogat, amelyen az ionizáló részecske nemcsak, hogy áthalad, de ionizációt is létrehoz, és ez a “találat”.
- Két lehetséges kimenet van, az ionizáló sugárzás vagy eltalálja a céltábla térfogatot, vagy nem. Ez a valószínűségi folyamat a binomiális eloszlás segítségével írható le. Speciális körülmények között, amikor a céltábla eltalálásának valószínűsége ( $p$ ) kicsi, a találatok száma ( $n$ ) nagy és az  $n \cdot p$  egy pozitív szám és konstans (megadja az átlagos találatok számát), a binomiális eloszlás helyett a Poisson eloszlás alkalmazása jó megközelítést ad.
- Az ionizációs sűrűség ( $i$ ) arányos a dózissal ( $D$ ), ezért, ha megfelelő módon választjuk meg a  $D$  egységét, akkor a dia közepén lévő sárga négyzetben található egyenletet kapjuk. Az egyenletben a  $P_n$  értéke megadja annak a valószínűségét, hogy a sugárérzékeny térfogatot pontosan  $n$  találat éri.
- A legegyszerűbb esetben csak egy találat szükséges a céltábla inaktiválásához. Ha  $k$  találat szükséges a céltábla teljes inaktiválásához, csak azok az objektumok maradnak aktívak, amelyeket  $k-1$  vagy kevesebb találat ér. A túlélési hányadot ( $N/N_0$ ) úgy tudjuk meghatározni, hogy összeadjuk a túlélési frakciókhoz tartozó valószínűségeket, azaz  $P_0, P_1, P_2, \dots, P_{k-1}$ , értékeket. Az egyenletet az alsó sárga négyzetben láthatjuk.

## Molekulák inaktiválódása a találatelmélet szerint egy céltábla esetén 2.



Az inaktiváláshoz szükséges találatok számával nő a görbe vállának szélessége: alacsony dózisoknál egy molekula sem inaktiválódik (mert annak csekély a valószínűsége, hogy a céltábla megkapja a  $k$  találatot (ha  $k \gg 1$ )).

### Legegyszerűbb eset: 1 céltábla, és már 1 találat is inaktiválja

Csak azok a molekulák nem inaktiválódnak, amelyek nem kapnak egy találatot sem, ezért a molekulák túlélő hányada

$$\frac{N}{N_0} = \frac{(VD)^0}{0!} e^{-VD} = e^{-VD}$$

TK. 196-198.

Ha  $VD=1$  (a sugárérzékeny térfogatban a találatok várható száma egy), akkor

$$\frac{N}{N_0} = e^{-1} \approx 0.37 \leftarrow \text{Ezt a dózist } D_{37}\text{-nek nevezzük, mert az objektumok kb. 37\%-a túlél.}$$

$$VD_{37} = 1 \Rightarrow D_{37} = \frac{1}{V}$$

Egy céltáblás, egy találatos modellnél a  $D_{37}$  a sugárérzékeny térfogat reciproka.

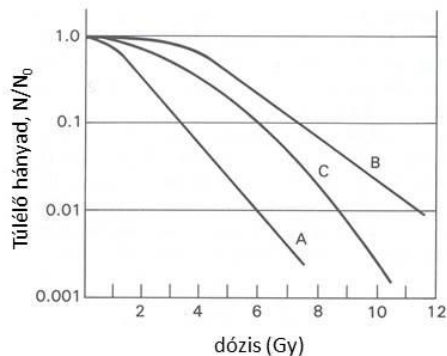
- A grafikonok olyan dózis-hatás görbéket ábrázolnak, amikor különböző  $k$  találat szükséges a biomolekulák inaktiválásához. A két grafikon között a különbség csak az, hogy a baloldali ábra lineáris a jobboldali pedig logaritmikus skálát használ az y tengelyen, az ordinátán.
- A legegyszerűbb eset, amikor csak egy találat szükséges a céltábla inaktiválásához, ezt a dózis-hatás görbét írja le az első sárga négyzetben lévő egyenlet. Ebben az esetben csak azok az objektumok élnek túl, amelyeket 0 találat ér. Ilyenkor túlélési görbe egyenes lesz a logaritmikus skálán, lásd jobboldali grafikonon a szürke vonalat.
- Ha  $k$  találat szükséges az objektum inaktiválásához, a túlélési görbéknek válla lesz még a jobboldali logaritmikus skálát használó grafikonon is. Míg az egy exponenciális görbe lineáris a logaritmikus skálán, az exponenciális egyenletek összege már nem lineáris a logaritmikus skálán. A váll szélessége az inaktiváláshoz szükséges találatok ( $k$ ) számától függ, minél több találat kell, annál szélesebb a váll.
- Ha  $k$  értéke 1, a  $D_{37}$  értékét meg lehet határozni. Ez az a dózis, ahol a molekulák 37%-a, azaz  $1/e$  része túlél. Ennél a dózisonál az ionizációk száma éppen megegyezik a jelenlévő molekulák számával, azaz minden molekulát inaktiválni lehetne, ha az

ionizációkat egyenletesen tudnánk elosztani, minden molekulát csak egy ionizáció érne. Azonban ez nem lehetséges, és előfordul, hogy egy már inaktivált molekulát ér új ionizáció (második találat) és ennek következtében ennél a dózisonál a molekulák 37%-át nem éri találat, azaz túlél.

- A  $D_{37}$  értékéből a sugárérzékeny térfogatot ( $V$ ) meg lehet határozni, és a sugárérzékeny térfogat ismeretében a biomolekulák molekulásúlyát is meg lehet becsülni (ezt a módszert gyakran alkalmazták nehezen kristályosítható membrán fehérjék esetében).

## A sugárhatás molekuláris elmélete 1.

TK. 197-200.

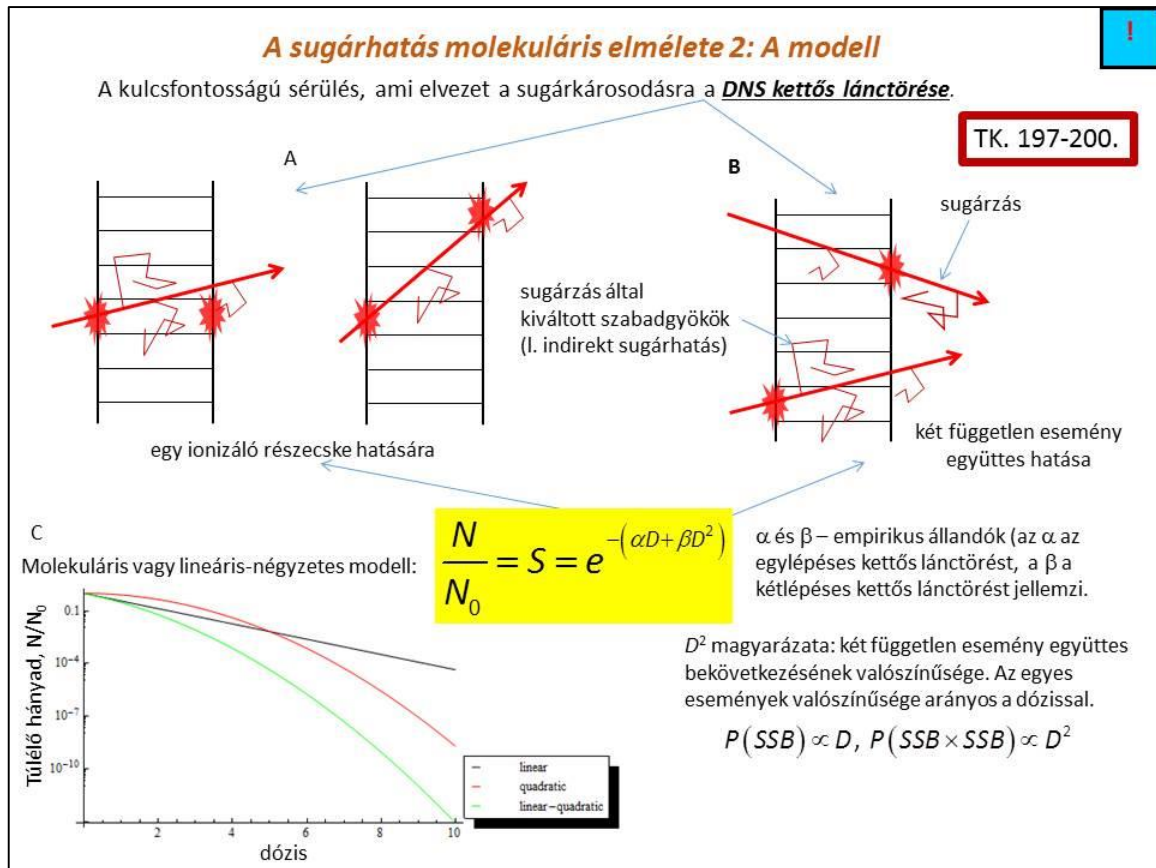


(A) HeLa, (B) CHO, (C) T1 sejtek

- A görbék a találatelmélettel nem értelmezhetők.
- Új elméletre volt szükség, amely az emlős sejtek sugárkárosodását a **DNS károsodással** magyarázta.
- Bizonyítékok a DNS sugárkárosodásban betöltött kulcsszerepére:
  - egyszerű organizmusoknál kvantitatív összefüggés van a DNS károsodás és a biológiai funkció elvesztése között
  - eukarióta sejteknél a biológiai funkció elvesztése korrelál az egy- és kétszálú DNS törésekkel
  - DNS repair kapcsolatban van a sejtek sugárérzékenységgel:
    - DNS repair-rel (javítással) nem rendelkező mutáns sejtek érzékenyebbek a sugárzásra
    - DNS repair-t (javítást) gátló anyagok növelik a sugárérzékenységet

- Emlős sejtek túlélési görbéit mutatja a grafikon (HeLa - emberi tumor sejtvonala, CHO – kínai hörcsög ovárium sejtvonala, T1 – egér leukémia sejtvonala). Ezekben az esetekben még a legbonyolultabb találatelméleti modellek (p. több céltábla – több találat) sem tudják megfelelően leírni a túlélési görbéket. Ezekben az esetekben a molekuláris elmélet a megfelelő választás.
- Az emlős sejteknél az elsődleges céltábla a DNS, a következő okok miatt. A besugárzás során az lipidek és a fehérjék is sérülnek, de ameddig a DNS molekulák épen maradnak a sérült lipid és fehérje molekulákat ki lehet javítani (kivéteklént lásd a 28. oldalon a központi idegrendszer magas sugárdózisnál bekövetkező sugárkárosodását).
- Tumorterápia esetén nagy sugárdózissal azonnal meg lehet ölni a tumor sejteket. Ilyen nagy dózison azonban a szomszédos normál sejtek is megsérülnek. Tumorterápia esetén nem szükséges, a tumorsejtek azonnali elpusztítása, elég, ha a sejtosztódást gátoljuk, hogy a tumor sejtek ne legyenek képesek klónokat létrehozni. Ebből a szempontból a DNS sérülés a legfontosabb. Az élő, osztódásra képtelen tumor sejteket a szervezet immunrendszere fokozatosan eltávolítja.
- A dia felsorol több bizonyítékot arra, hogy miért a DNS sérülés a legfontosabb a sejtek túlélésénél.





- Az ionizáló sugárzások hatására irreverzibilisen sérülhetnek a DNS-ben a purin és pirimidin bázisok, kémiai kötések szakadhatnak fel a dezoxiribóz foszfát észter láncban egyszálú lánctörést okozva. Ezeket a hibákat a DNS javító mechanizmus korrigálni tudja, felhasználva a DNS ép láncaát, mint templátot.
- A molekuláris elmélet szerint a sugársérülés során a kritikus molekula a DNS és a kritikus sérülés a kettős lánctörés.
- Speciális körülmények esetén, bizonyos mértékig a kettős lánctörést is lehet javítani, és ilyenkor a sugárzás biológiai hatása is módosul.
- A kettős lánctörés előfordulhat egy lépésben, egy sugárzási esemény következtében (A ábra), vagy létrejöhet két egyszálú lánctörés kombinációjaként (B ábra). A hidrogénhidak kötéserősségét figyelembe véve, ha a két egyszálú lánctörés közelebb van, mint 12 bázispár, az kettős lánctörésnek felel meg.
- Az  $e^{-\alpha D}$  kifejezés megadja annak a valószínűségét, hogy a kettős lánctörés (DSB) egy esemény következtében jön létre, az  $e^{-\beta D^2}$  kifejezés pedig annak a valószínűségét, hogy a kettős lánctörés két egymástól független egyszálú törés (SSB) együttes bekövetkezésének a következménye. A molekuláris vagy lineáris-négyzetes modellt leíró egyenlet a sárga négyzetben található.
- A C ábrán a lineáris-négyzetes modell komponenseinek grafikus ábrázolása látható.
- A  $D^2$  kifejezés magyarázata is megtalálható a dián.

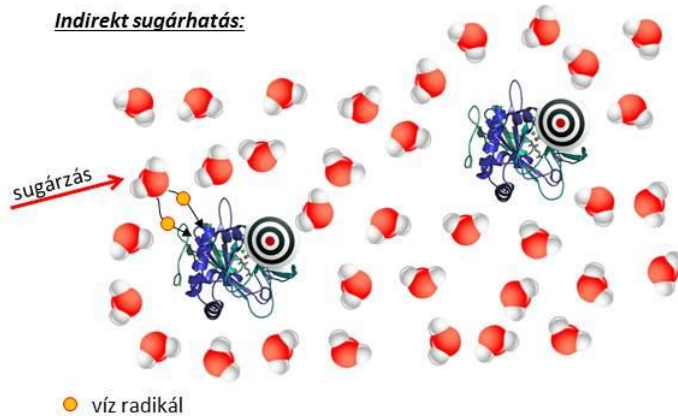
## Direkt és indirekt sugárhatás



### Direkt sugárhatás:

- a sugárzás közvetlenül a biológiai molekulát találja el és inaktíválja
- száraz állapotú anyagok besugárzása esetén csak ez játszódik le
- vizes oldatok esetében valószínűsége sokkal kisebb, mint annak, hogy a sugárzás az oldószert találja el.

### Indirekt sugárhatás:



TK. 182.

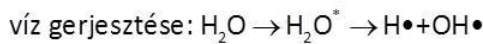
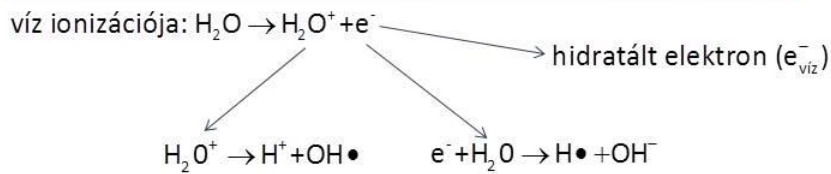
- Híg vizes oldatban a sugárzás sokkal nagyobb valószínűséggel találja el a víz molekulát, mint a céltáblát (pl. enzim molekulát).
- A víz molekulából a sugárzás hatására szabadgyökök (radikálok) képződnek, melyek elérik a céltáblát és inaktíválják azt.

- Vegyük észre, hogy a direkt ionizáció (ami megfigyelhető az  $\alpha$  és  $\beta$  sugárzás esetén) és az indirekt ionizáció (amely a röntgen és  $\gamma$  fotonokra jellemző) egészen más fogalom mint a direkt és indirekt sugárhatás. Az indirekt sugárhatás esetén radikálok, párosítatlan elektronnal rendelkező atomok és molekulák, játszanak kritikus szerepet.
- Direkt sugárhatás esetén az ionizáló sugárzások közvetlenül találják el és inaktíválják a biomolekulákat.
- Híg vizes oldatokban az ionizáló sugárzás sokkal nagyobb valószínűséggel ionizálja a vízmolekulákat mint az oldott molekulákat, annak következtében, hogy vízmolekulákból sokkal több van jelen.
- A vízmolekulák ionizációja radikálok képződéséhez vezet, és a keletkezett radikálok diffúzió révén eljutnak a biomolekulákhoz és kémiai károsodásokat okoznak.
- Híg oldatokban az indirekt sugárhatás a biomolekulák sugárkárosodásának fő komponense, ugyanakkor száraz vagy kristályos állapotban csak direkt sugárhatás fordulhat elő.



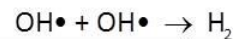
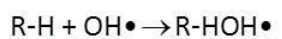
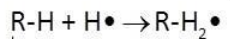
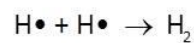
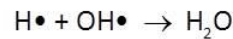
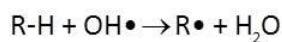
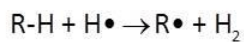
### Radikálok képződése vízből (a víz radiolízise)

Radikál (gyök): párosítatlan elektronnal rendelkező atom vagy molekula



Az így keletkezett legfontosabb radikálok:  $\text{H}\bullet$ ,  $\text{OH}\bullet$ ,  $\text{e}_{\text{víz}}^-$

#### A radikálok reakciói:



biológiai molekulák (R) károsítása



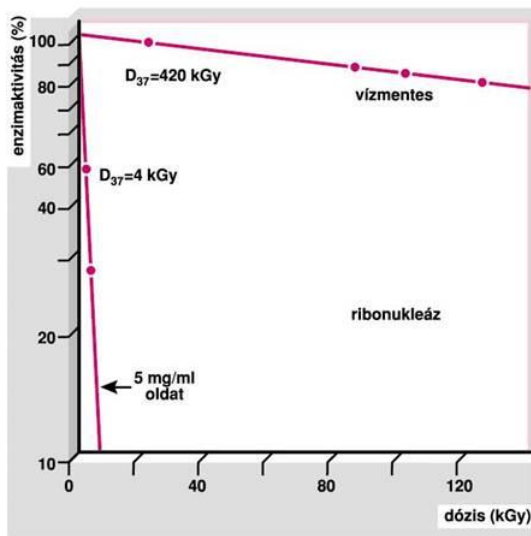
rekombináció: a reakcióképes gyökök egymással reagálnak és ártalmatlan(abb) molekulákat hoznak létre.

a folyamatok kompetálnak egymással

- A víz radiolízise során az ionizált vízből radikálok keletkeznek, ezek közül a legfontosabbak a  $\text{H}\bullet$ ,  $\text{OH}\bullet$  radikálok és a szolvatált elektronok  $\text{e}_{\text{víz}}^-$ . A fekete pont '•' szimbolizálja a párosítatlan elektront. A  $\text{OH}\bullet$  radikál nagyon veszélyes, semleges és ezért töltéssel rendelkező molekulák (pl. DNA) nem taszítják, ezért diffúziója során képes ezen molekulák kémiai kötéseit elszakítani, illetve biomolekulákat keresztbe kötni.
- A  $\text{H}\bullet$  és  $\text{OH}\bullet$  radikálok között rekombináció is előfordulhat, és ez a folyamat csökkenti a biomolekulát sérülésének valószínűségét.

## Az enzimek vizes oldatokban alacsonyabb dózissal inaktíválhatók

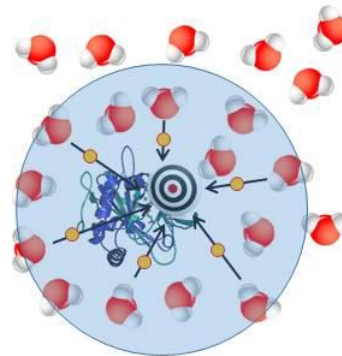
5\*



**Száraz állapot:** csak akkor inaktíválódik a molekula, ha a céltáblát direkt találat éri.



**Vizes oldat:** az enzimet körülvevő vízmolekulákból származó radikálok elérik és inaktíválják a céltáblát. A céltábla „megnő”.



- Ezen a grafikonon a ribonukleáz enzim aktivitását ábráztuk az y tengelyen, logaritmikus skálán, a dózis függvényében. A dózis az X tengelyen lineáris skálán van felvéve.
- Vegyük észre, hogy vizes oldatban sokkal kisebb dózis szükséges ahhoz, hogy a molekulák ugyanakkora hányadát inaktíváljuk, mint száraz állapotban. Ha összehasonlítjuk a száraz állapotban és a vizes oldatban mért  $D_{37}$  értékeket, megállapíthatjuk, hogy a vízben oldott molekuláknak csak 1%-a inaktíválódik direkt sugárhatás következtében, az oldott molekulák 99%-át indirekt sugárhatás inaktíválja a víz radikálok révén.
- Vizes oldatban az oldott molekulák sugárérzékeny térfogata “megnő” (a kéken jelzett kör) azaz vizes oldatban nem kell pontosan eltalálni az enzim molekula sugárérzékeny térfogatát, elég, ha az enzim molekula közelében ionizálunk egy vízmolekulát és a keletkező radikálok fogják inaktíválni az enzimet.
- A kék kör sugarát a radikálok élettartama és diffúziós sebessége szabja meg.
- A hígítás növelésével az egy oldott molekulát tartalmazó térfogat olyan nagy lehet, hogy megnő annak a valószínűsége, hogy a radikálok egymással rekombinálnak mielőtt elérnék az enzim molekulát. Ezen a hígítási határon túllépve az enzim molekulák ugyanakkora hányada inaktíválódik, a látszólagos sugárérzékeny térfogat tovább már nem nő.

## Sugárérzékenységet befolyásoló tényezők 1.



### A. A sugárzás kvalitása

TK. 201-205.

1. Ionizációs sűrűség (LET)
2. Áthatoló képesség

### B. Biológiai variabilitás

1. Sejtciklus
2. Sejt-differenciáció

### C. Időfaktor

1. Frakcionálás, repair (javítás) szerepe

### D. Anyagcsere és hőmérséklet

### E. Az oxigén hatása

- A dia felsorolja a sugárérzékenységet befolyásoló tényezőket.
- Az ionizációs sűrűséget és a hatótávolságot már definiáltuk korábban, a következő négy dián ennek a két mennyiségnek a biológiai jelentőségét fogjuk tárgyalni.
- A további dián a biológiai variabilitás, az időfaktor, a metabolizmus, a hőmérséklet és az oxigén hatását fogjuk ismertetni.

## Sugárérzékenységet befolyásoló tényezők 2.

5\*

### A. A sugárzás kvalitása

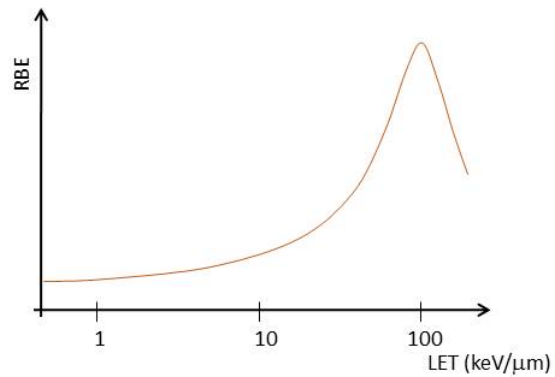
- a sugárkárosodás mértéke függ az ionizációs sűrűségtől (LET-től). Ezt a minőségi faktor ( $Q_R$ ) és a sugárzási súlytényező ( $w_R$ ) mellett az relatív biológiai hatékonyság (RBE) jellemzi.
- áthatolóképesség: az alfa és béta sugárzás nem hatol át a bőrön → szisztémás hatást csak a szervezetbe bejutva válthat ki

### Relatív biológiai hatékonyság (relative biological effectiveness, RBE)

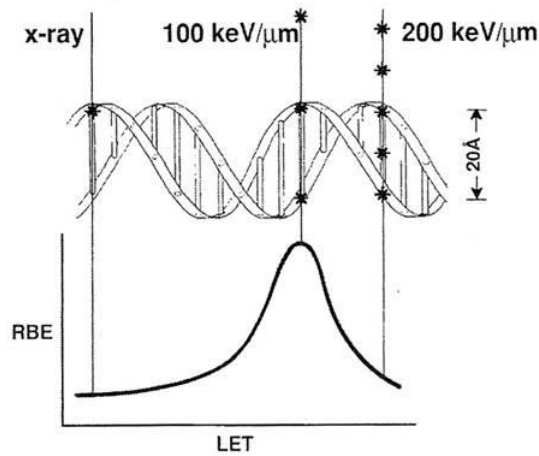
A 250 keV energiájú röntgensugárzás dózisa ( $D_R$ ) osztva a vizsgált sugárzás ugyanolyan biológiai hatást kiváltó dóziséval ( $D_X$ ):

$$RBE = \frac{D_R}{D_X}$$

Az RBE hasonlít a sugárzási súlytényezőhöz ( $w_R$ ), de nem teljesen azonos vele.



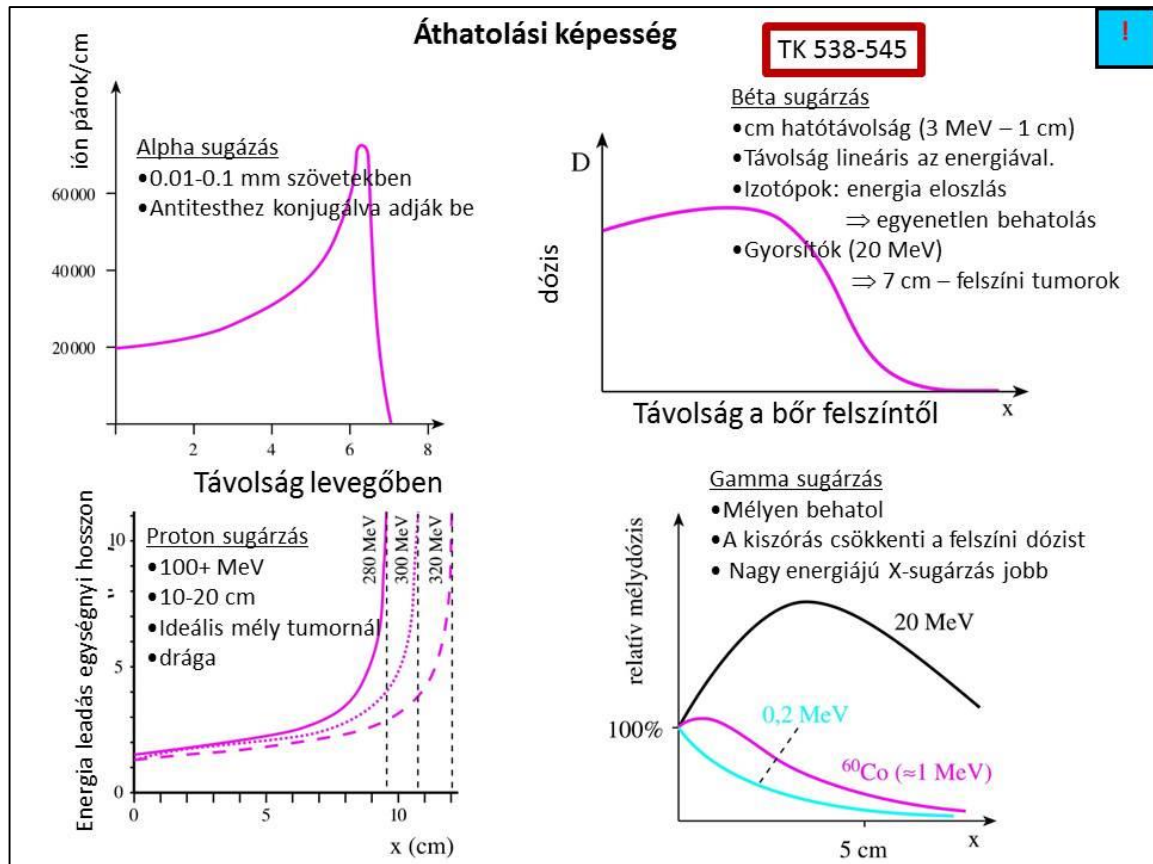
- A sugárkárosodás függ az ionizációs sűrűségtől (LET). Az  $\alpha$  és a  $\beta$  sugárzás nem hatol be mélyen a bőrbe. Ezek az ionizáló sugárzások csak akkor fejtenek ki szisztémás hatást, ha már a szervezeten belül vannak, ha az  $\alpha$  és  $\beta$  részecskéket kibocsátó izotópokat lenyeljük, injektáljuk, vagy implantáljuk, azaz sebészi úton behelyezzük.
- Sugárbiológiában a relatív biológiai effektivitás (hatékonyság) (RBE) egy adott ionizáló sugárzás biológiai hatékonyságát viszonyítja egy másik ionizáló sugárzás biológiai hatékonyságához, ugyanakkora abszorbeált dózis esetén. Az RBE egy kísérletileg meghatározható empirikus érték, amely a vizsgált részecske minőségétől, energiájától függ, és attól is, hogy milyen biológiai jelenségnél vizsgáljuk a biológiai károsodás hatékonyságát.
- Az RBE kiszámításánál referenciaként a 250 keV energiájú röntgensugárzást használják ( $D_R$ ), és a  $D_R$  értéket osztják el a vizsgált sugárzás azon dóziséval ( $D_X$ ), amely ugyanakkor biológiai hatást produkál.
- Az RBE értéke a LET függvényében egy maximummal rendelkező görbével írható le (lásd az ábrát). Vegyük észre, hogy LET értékeket az x tengelyen logaritmikus skálán ábrázolták.
- A görbén megfigyelhető maximum magyarázatát lásd a következő dián.



LET függés/optimum biológiai magyarázata

**Röntgen foton ionizációs sűrűsége alacsony  
legalább két foton kell a kettős lánctöréshez/  
a proton sugárzás egy lépésben okozhat kettős  
lánctörést.**

- A különböző ionizáló sugárzások különböző biológiai hatékonysággal rendelkeznek, mert az energia átadásuk a szövetekben eltérő módon valósul meg. A fotonok és a  $\beta$  részecskék lineáris ionizáló sűrűsége alacsony, ami azt jelenti, hogy pályájuk mentén a szövetekben több száz nanométerenként ionizálnak egy-egy atomot. Ezzel szemben a jóval nehezebb  $\alpha$  részecskék és protonok jóval sűrűbb ionizációs nyomvonalat hagynak, a keletkezett ionok nanométeres távolságra vannak egymástól, ami kevesebb, mint három-öt század része a fotonok és  $\beta$  részecskék által kiváltott ionok közötti távolságnak.
- A DNS-ben a két szál 2 nm, azaz 20 Angström ( $\text{\AA}$ ) távolságra van. Így ha az  $\alpha$  részecske nyomvonala keresztezi és ionizálja a DNS egyik szálát, nagy esély van arra, hogy a másik szálát is ionizálni fogja, kettős lánctörést eredményezve.
- Ha az  $\alpha$  részecske LET értéke akkora, hogy 2 nm-ként ionizál, maximális RBE értéket kapunk. Ha a LET érték kétszer akkora, az  $\alpha$  részecske 1 nm-enként ionizál (lásd a jobboldali nyomvonalat az ábrán). Azonban a kétszeres ionizációs sűrűsége nem jelent kétszeres biológiai hatást, hiszen az ionizáció a két szál között már nem okoz plusz sugárkárosodást, feleslegesen befektetett ionizációs energia. Az RBE számolásánál, azonban kétszeres energiát kell figyelembe venni a nevezőben, míg a számláló nem változik, és így az RBE értéke a maximumhoz képest csökkeni fog.

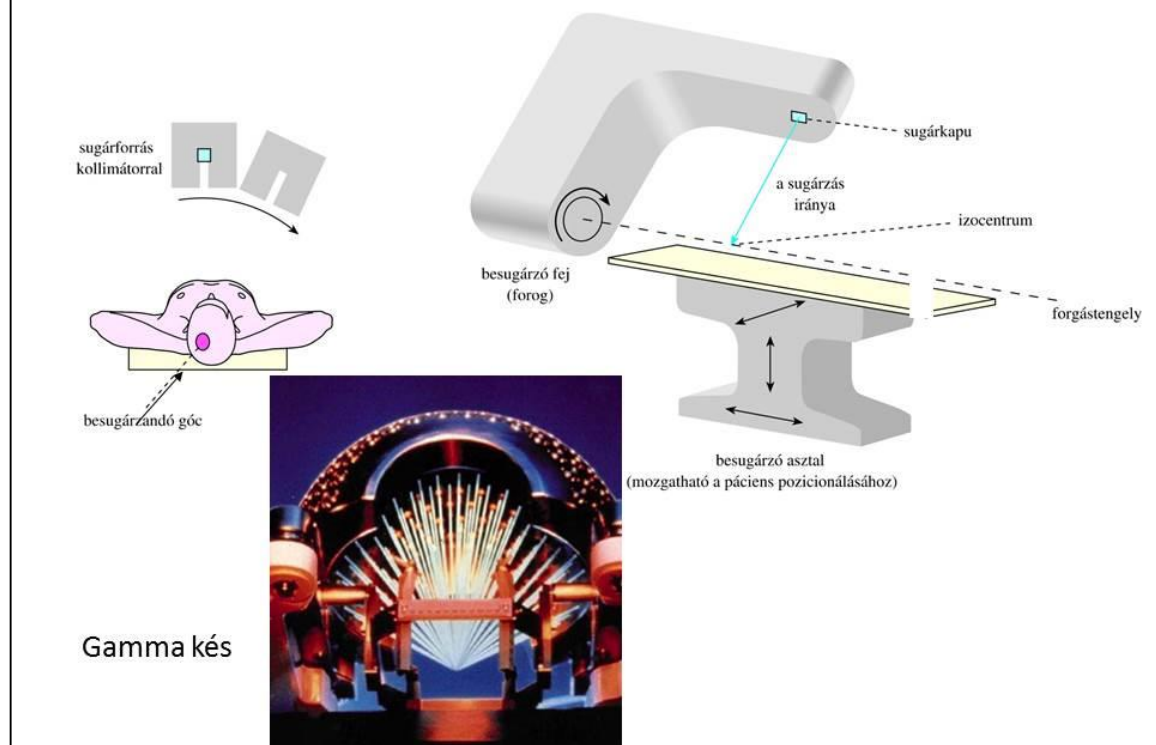


- Az  $\alpha$  sugárzás hatótávolsága szövetekben rövid (10-100  $\mu\text{m}$ ) ezért a testen kívüli  $\alpha$  sugárzó izotópokból kilépő  $\alpha$  részecskék csak a test felszínét érik el (bal felső ábra). Ha egy testen belüli térfogatot kell besugározni  $\alpha$  részecskékkel, az  $\alpha$  sugárzást emittáló izotópot valahogyan be kell juttatni a céltáblához. Ennek egyik lehetséges módja, hogy az izotópot olyan hordozóhoz kötjük (rendszerint antitestekhez) amely a tumor sejtekhez kötődik, és így az izotóp közvetlen közelből fejtheti ki hatását. A másik lehetséges mód az izotópok bejuttatása sebészi úton (implantáció) a tumorok közelébe (brachiterápia), ezt a módszert elsősorban a  $\beta^-$  sugárzó izotópok esetén használják.
- A  $\beta^-$  sugárzás felhasználási lehetősége a tumor-terápiában korlátozott, mert az energia spektrum folytonos és a behatolási mélység is csak néhány centiméter. A gyorsított elektronok már jobban alkalmazhatók, mert sebességüket a gyorsítóval szabályozni tudjuk és valamennyi elektron ugyanolyan sebességgel rendelkezik, így a hatótávolságuk is azonos. De így is a 20 MeV energiájú elektronoknak csak 7 cm a hatótávolsága, ezért csak felszíni tumorokat lehet így kezelni (jobb felső ábra).

- Proton terápia esetén, részecske gyorsítót (ciklotront) használnak a protonok gyorsítására és mágneseket a proton sugár tumorra való fókuszálására. Miután a protonok tömege relatíve nagy, laterális szóródásuk kicsi a szövetekben, a proton sugárnyaláb nem nagyon szélesedik ki, a tumorra fókuszálódik és a környező szövetekbe minimális dózis kerül ki. A protonok azonos energiával és azonos hatótávolsággal rendelkeznek. A protonok energia átadása a pályájuk végén a legnagyobb (ez az ún. Bragg csúcs), és itt az ionizációs sűrűség 4-10-szerese a sugár behatolásakor mért ionizációs sűrűségnek. Ugyanakkor a proton sugárnyaláb energiájának megválasztásával a Bragg csúcs helyét meg lehet határozni, így a tumorra lehet fókuszálni. (bal alsó ábra).
- A protonszugárzásnak nincs kilépési dózisa, így a megcélzott tumorszövet mögött lévő normál szövetek nem sérülnek. Ez különösen fontos a szem, gerincvelő, fej és nyak tumorok esetén, mert fontos és érzékeny anatómiai egységek lehetnek a tumorok közelében. A protonterápia esetén az energia leadás helyének pontos célozhatósága jelentősen csökkenti a káros mellékhatásokat. A módszer hátránya, hogy a protonok gyorsítására használt ciklotronok költséges készülékek, ezért az egész világon a rendelkezésre álló proton terápiás centrumok száma korlátozott.
- Mind a  $\gamma$  mind a nagy energiájú, kemény röntgen fotonokat fel lehet használni sugárterápiára, bár ezek a fotonok különböző mechanizmusok révén keletkeznek. Ennek következtében a  $\gamma$  fotonok energiája diszkrét, vonalas, ugyanakkor a röntgensugárzás folytonos energia spektrummal rendelkezik. A kétfajta sugárzásnak a szövetekben való energia leadása (relatív mélydózis) is különböző (jobb alsó ábra), a  $\gamma$  sugárzás gyorsan, meredeken veszíti el energiáját, a nagyobb energiájú gamma sugárzás ( $^{60}\text{Co}$ ) és a gyorsított elektronok által kiváltott kemény röntgensugárzás energiájának elnyelődése egy maximummal rendelkező görbével írható le. A maximum kialakulásának magyarázata az, hogy a fotoeffektussal, Compton effektussal és párképződéssel a felszín alatt keletkező nagy energiájú elektronok a szövet felszínén keresztül kiléphetnek a, de egy bizonyos mélység után az elektronok energiája már teljes egészében a szövetben nyelődik el. A normál szövetek sugárkárosodását csökkenteni lehet, ha forgó besugárzó fejet vagy gamma-kést alkalmaznak (lásd a következő diát).



## Forgatható besugárzás és a gamma kés



- A tumorok sugárkezelése során a környező normál szövetek is károsodhatnak. A normál szövetek sugárkárosodását csökkenthetjük, ha forgó besugárzó fejet használunk (lásd a jobb felső ábrát). Ebben az esetben a sugárforrást egy tengely körül forgatjuk úgy, hogy a sugárzás mindig a tumorra fókuszál, és közben a normál szövetek csak rövid ideig kapnak sugárterhelést.
- Egy modernebb megközelítésnél a sugárforrás egy 3D felszínen mozog, miközben mindig a tumorra fókuszál és még kevesebb károsodást okoz a normál szövetekben. Ez az úgynevezett sztereotaktikus radioterápia, SBRT (stereotactic body radiation therapy).
- A nagy energiájú, kemény röntgensugarakat lineáris gyorsítók vagy ciklotronok által gyorsított elektronok segítségével állítják elő.
- A gamma kés (alsó ábra) működési elve szerint, ahelyett, hogy egy forgó sugárforrást használnánk, több sugárforrást egyszerre fókuszálunk a tumoros szövetre. Kb. 200 sugárforrást (rendszerint  $^{60}\text{Co}$  izotópot) helyeznek el a félgömb felszínén. Minden sugárnyaláb a gömb középpontja felé irányul. Sztereotaxiás keretet erősítenek a beteg fejére, a célzás elősegítésének érdekében.
- A gamma kés segítségével agytumороkat lehet kezelni, kiváltva a koponyát megnyitó sebészi beavatkozásokat.

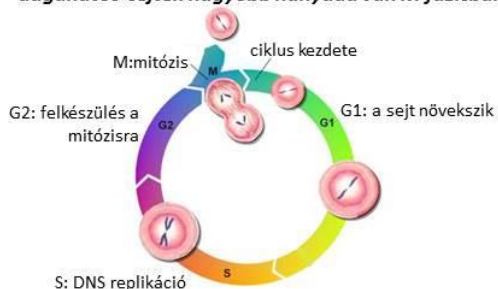


### Sugárérzékenységet befolyásoló tényezők 3.



#### B. Biológiai variabilitás

1. a sejtek a sejtciklus különböző fázisaiban eltérő sugárérzékenységet mutatnak (**daganatok sugárterápiája: a daganatos sejtek nagyobb hányada van M fázisban, mint a nem daganatosak**).



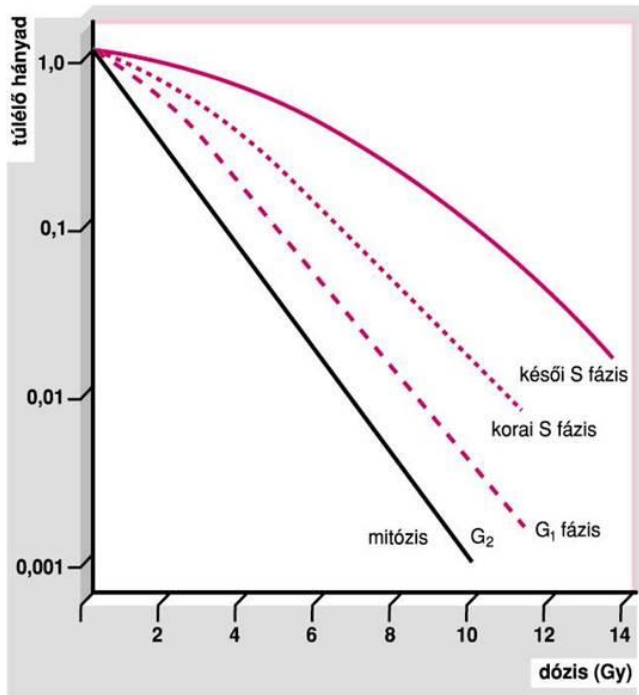
Legnagyobb sugárérzékenység: M és G2 fázis  
Legkisebb sugárérzékenység: S fázis

2. minél kevésbé differenciálódott egy sejt, annál nagyobb a sugárérzékenysége (**daganatok sugárterápiája: a daganatsejtek kevésbé differenciáltak, mint a nem daganatosak**)

A sugárérzékenység sejtciklustól és differenciációtól való függése alapján a szövetek sugárérzékenységi sorrendje:

	szövet		szövet
1	nyirokszövet	6	erek
2	fehérvérsejtek, csontvelői éretlen vörösvérsejtek	7	mirigyszövetek, máj
3	gyomor-béltraktus nyálkahártyái	8	kötőszövet
4	ivarsejtek	9	izomszövet
5	bőr osztódó sejtrétege	10	idegszövet

- A sugárérzékenység nemcsak az ionizáló sugárzás fajtájától, de a besugárzott szövetek típusától is függ (lásd az effektív dózis és az RBE definícióját).
- Az osztódó sejtek sugárérzékenysége függ a sejtciklus fázisától. A sejtek G2 és M fázisban a legérzékenyebbek a sugárterápiára. Ezt a tulajdonságot használjuk ki a tumorok kezelésénél, hiszen a tumoros sejtek gyorsabban és gyakrabban osztódnak, mint a normál sejtek, így relatíve több időt töltenek a G2 és M fázisban, érzékenyebbek a sugárterápiára. Legtöbb sejtvonal a sejtciklus késői S fázisában a legkevésbé érzékeny az ionizáló sugárzásokra. Ennek magyarázatát lásd a következő ábrán.
- A kísérleti megfigyelések szerint minél gyakrabban osztódnak sejtjei, a szövet annál érzékenyebb az ionizáló sugárzásokra. A táblázatban látható, hogy a nyirokszövetek mutatják a legnagyobb és az idegszövetek a legkisebb sugárérzékenységet. Az idegsejtek csak nagyon-nagyon ritkán osztódnak.



A sejtciklus szintézis fázisának végén van egy ellenőrzési pont.

A sejtek csak a hibás DNS kijavítása után jutnak túl ezen a ponton.

A G<sub>2</sub>+M fázisban a legnagyobb az sugár-érzékenység. A gyakran osztódó sejtek, relatíve több időt töltenek a G<sub>2</sub>+M fázisban.

A tumor sejtek ezért érzékenyebbek a sugárzásra.

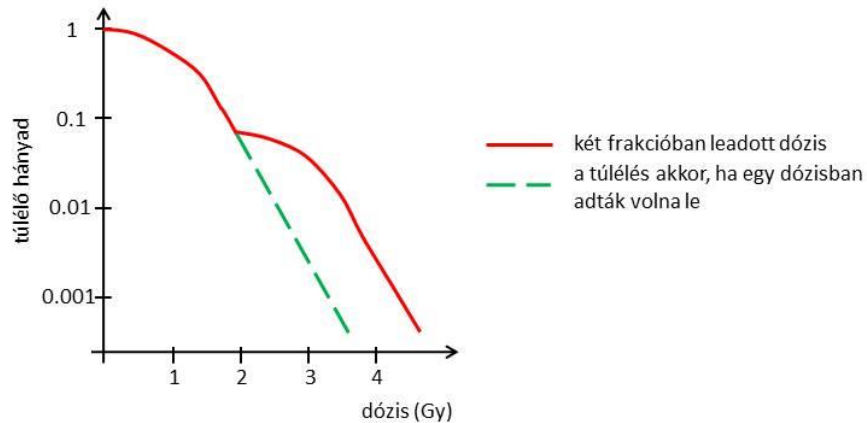
- Az evolúció során kifejlődött egy, a sejtek osztódását szabályozó ellenőrzési pont. Az ellenőrzési pont feladata, hogy a DNS átmásolása során meggyőződjön arról, hogy a másolás hiba nélkül történt, és valamennyi DNS-t átmásolódott. Ha valamilyen hiba történt, a sejtosztódás nem folytatódhat, amíg a hiba nem javítódik ki. Ha javítás nem történik meg időben, a sejtciklus megáll és a sejt apoptózison, programozott sejtthalálon megy keresztül.
- Ennek az ellenőrzési pontnak teljesen mindegy, hogy a hibát a DNS polimeráz enzim pontatlansága, vagy az ionizáló sugárzás okozza, a hibák kijavítására törekszik. Ez a hibajavítás a késői S fázisban történik, ezért a legalacsonyabb a sejtek sugárérzékenysége a késői S fázisban.

## Sugárérzékenységet befolyásoló tényezők 4.



### C. Időfaktor

- Ha a dózist frakciókban adják le, az egyes frakciók között a károsodások egy része kijavítódik → csökken a sugárkárosodás mértéke.
- Javítás: DNS repair, elsősorban a kettős lánctörések javítása.



### D. Anyagcsere és hőmérséklet

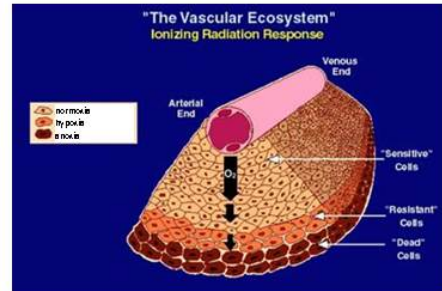
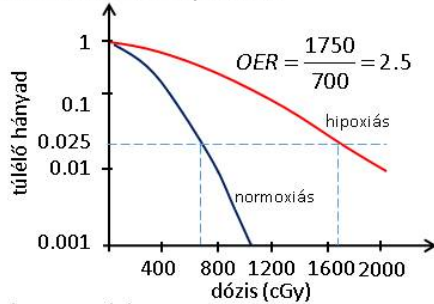
- A gyors anyagcserével rendelkező sejtek általában sugárérzékenyebbek.
- Mivel a hőmérséklet növeli az anyagcserét, a hőmérséklet-növeléssel általában nő a sugárérzékenység.

- Az biológiai rendszerek sugárérzékenysége függ a besugárzás időtartamától, amely alatt a sugárdózist közlik a rendszerrel. A sugárzás dózisait frakciókra osztva, idő intervallumonként közölve, a sugárzással szembeni rezisztencia nő. A dózis frakcionálás nagy jelentőséggel bír a tumorok sugárkezelésénél. A dózis frakció nagysága és az idő intervallum hossza befolyásolja a frakcionált besugárzás biológiai hatását. Az ábra mutatja, hogy ha több órát (legalább négy órát) várunk két dózis közlése között a dózis-hatás görbe egyenes szakaszán, a sejtek túlélési képessége jelentősen megnő.
- A jelenség magyarázata, hogy a dózis frakciók között a sejtek képesek kijavítani az ionizáló sugárzások által okozott DNS károsodást. A tumoros sejtek is rendelkezhetnek javító mechanizmussal, de ezeknek a sejteknek az ellenőrző pontja nem olyan jól és szabályozottan működik, mint a normál sejteké, vagy akár hiányozhat is. Ezért dózis frakcionálás segítségével fokozhatjuk a normál és tumor sejtek sugárérzékenységbeli különbségét.
- Az élő szervezetek sugárérzékenysége függ az anyagcsere intenzitásától is. Nagyobb metabolikus sebességgel rendelkező sejtek rendszerint érzékenyebbek a sugárhatásra. Miután az anyagcsere sebessége függ a hőmérséklettől, a hőmérséklet emelése is fokozza a sugárérzékenységet.

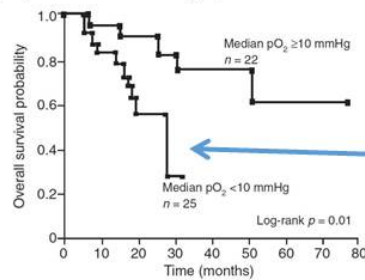
## Sugárérzékenységet befolyásoló tényezők 5.

### E. Oxigén hatása

- $O_2$  jelenlétében nő a sugárzás által létrehozott reakcióképes szabadgyökök mennyisége → fokozott sugárérzékenység
- OER (oxygen enhancement ratio): egy tetszőleges túlélési hányad eléréséhez szükséges dózisok hányadosa hipoxiás és normoxiás körülmények között



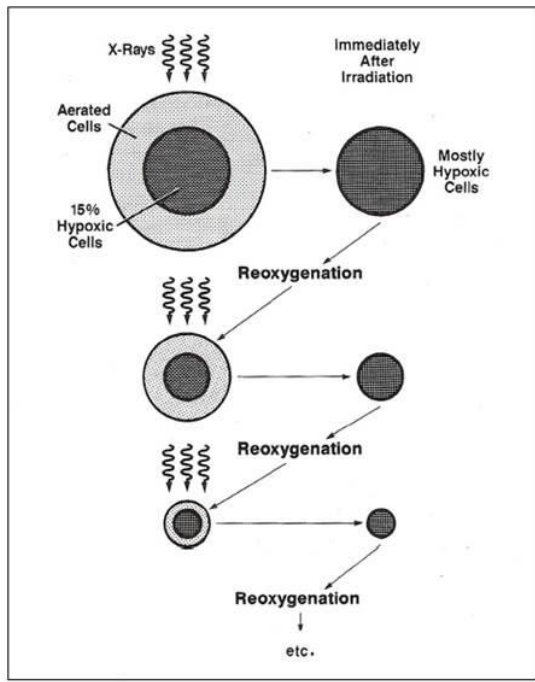
- daganatterápia:
  - a rosszindulatú daganatok gyakran rosszul vaszkularizáltak → hipoxia
  - hipoxiás daganat sugárterápiája rossz hatásfokú (Kaplan – Meier túlélési analízis)



a hipoxiás tumorok kezelése kevésbé volt hatékony → több beteg halt meg

Forrás: The Oncologist, 9(Suppl. 5), 31-40; Medscape

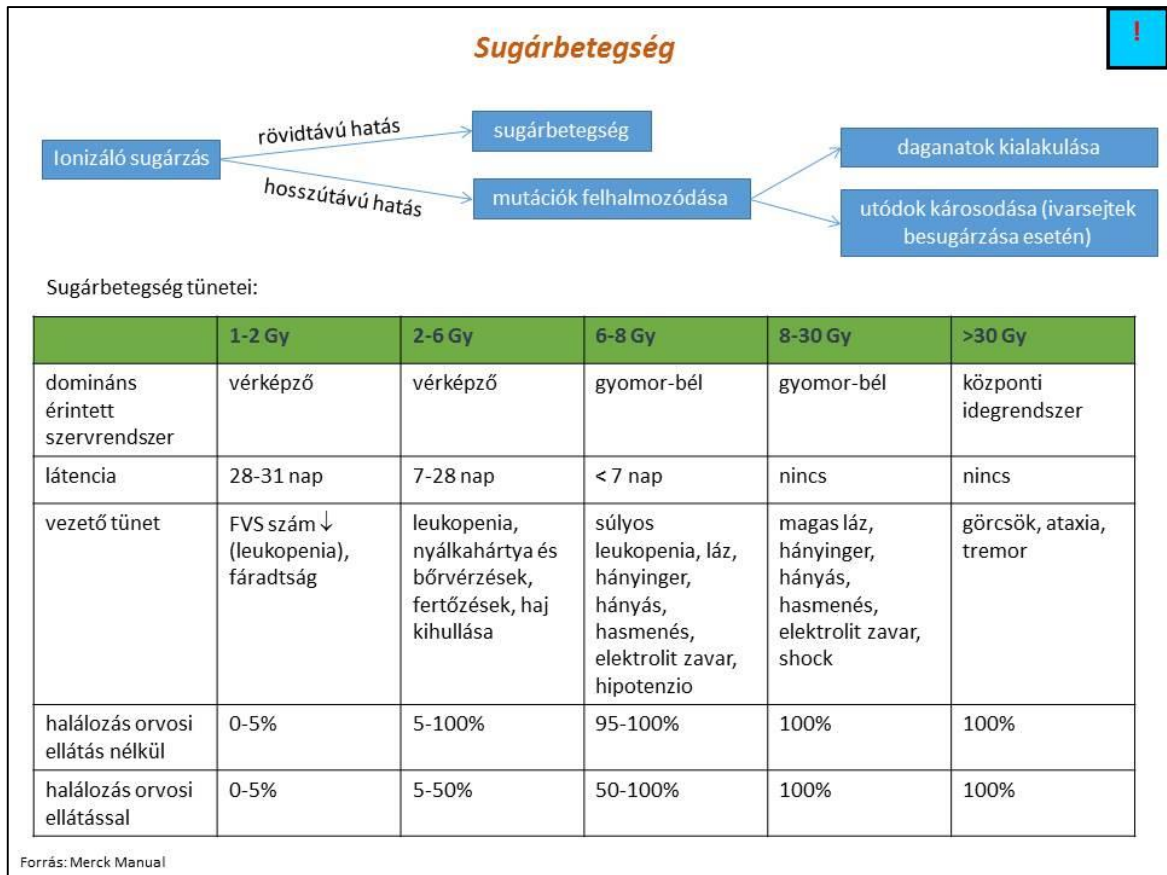
- Az oxigén hatását a víz radiolízisével lehet értelmezni. Oxigén jelenlétében a nagy reakcióképességgel rendelkező radikálok száma megnő.
- OER (oxygen enhancement ratio) definíciója: egy tetszőleges túlélési hányad eléréséhez szükséges dózisok hányadosa hipoxiás és normoxiás körülmények között.
- Az emlős sejtek sugárérzékenysége nagyobb normál oxigén koncentrációnál, mint alacsony oxigén koncentrációnál (bal felső ábra). Ezt a tényezőt figyelembe kell venni tumoros szövetek kezelésénél, mert a tumorok vérellátása és ezért az oxigénellátása rosszabb lehet, mint a normál szöveteké, ezért a tumorok gyakran hipoxiásak (jobb felső ábra).
- A hipoxiás tumorok kevésbé válaszolnak a sugárterápiára, a betegek túlélése csökken, lásd az alsó ábrán.



A frakcionált dózis és a re-oxigenáció jótékony hatása

A protonok esetén az OER értékek (oxygen enhancement ratio) hasonlítanak a röntgen sugárnál mért értékekhez.

- A frakcionálás előnyeit mutatja ez az ábra. A frakcionálás nemcsak azért előnyös, mert elősegíti a normál sejtek javító, repair folyamatait, de a hipoxiás tumor sejtek oxigénnel való ellátását is. A frakcionálás során a tumoros szövet külső része rétegről - rétegről oxigénnel ellátottá, normoxiássá válik, és megfelelő sugárérzékenységet mutat a sugárterápiával szemben; a tumor mérete csökken.



- A táblázat tartalmazza a sugárbetegség tünetei.
- Vegyük észre, hogy 30 gray dózis esetén a központi idegrendszer mondja fel a szolgálatot, a beteg egy két napon belül meghal. Ebben az esetben nem a DNS a fő céltábla molekula, a lipidek olyan mértékben károsodnak, hogy a szinapszisok nem működnek megfelelően, és ez vezet az agyhalálhoz.

## **A mai tananyagból levonható általános tanulságok**

Kérdezzük meg magunktól:

- Milyen kapcsolatban állnak egymással a fizikai és biológiai dózisok?
- Mi a dózishatás görbe?
- Mi a különbség a találat elmélet és a molekuláris elmélet között?
- Hogyan értelmezzük az indirekt sugárhatást?
- Milyen tényezők befolyásolják a sugárérzékenységet?

Orvosként:

- Milyen dózis fogalmat érdemes használni a sugárzások biológiai hatásának megjósolására?
- Mikor és milyen gyakran használjunk sugárzáson alapuló diagnosztikai módszereket?
- Hogyan tervezzük meg tumoros betegek sugárterápiáját?
- Mik a sugárbetegség tünetei?

