

Stralingsprotectie

MODULE C – MEDISCHE GEVOLGEN

Celbiologie – Stralingsbiologie – Medische gevolgen

Dr. Philippe Bulens

Radiotherapeut – Oncoloog

Limburgs Oncologisch Centrum



Verkleind beeld spreker
Geen tekst / foto aub

Outline

I. Inleiding

1. Celbiologie
2. Fysische aspecten van ioniserende straling

II. Stralingsbiologie

1. Subcellulair niveau
2. Cellulair niveau
3. Weefsel niveau
4. 5 R's
5. Tumorsterilisatie

III. Medische gevolgen

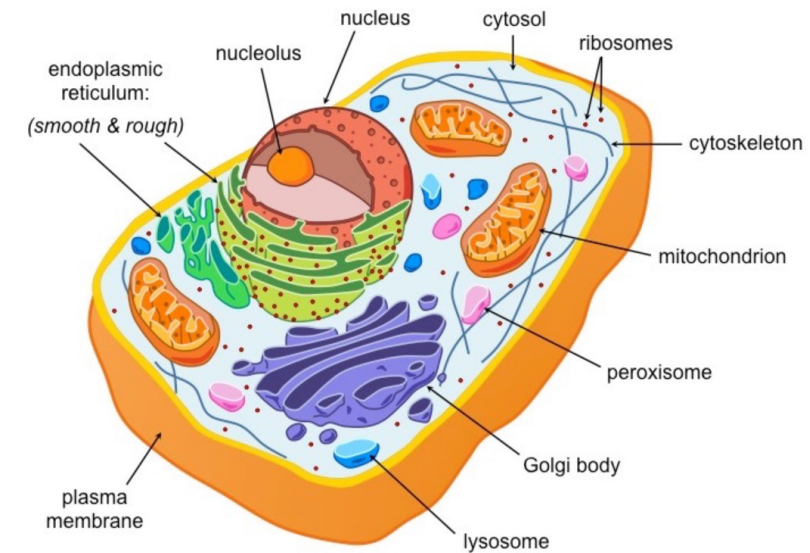
1. Normale weefseltoxiciteit
2. Belangrijke begrippen
 - a. *Tolerantie*
 - b. *Latentie*
3. Deterministische effecten
4. Stochastische effecten

I.1. Inleiding – Celbiologie

I.1. Celbiologie – De cel

De cel - celorganellen

Celmembraan	Controleert uitwisselingen tussen cel en omgeving
Endoplasmatisch reticulum	Verschillende functies, o.a. eiwitsynthese
Ribosomen	Eiwitsynthese
Mitochondria	Energieproductie door oxydatie van vetten en suikers
Lysosomen	Bevat enzymen die de cel kunnen afbreken
Golgicomplex	o.a. Productie suikers
Nucleolus	Bevat RNA
Kernmembraan	Controleert uitwisseling tussen cel en zijn kern
Kern of nucleus	Bevat het genetisch materiaal (DNA)



Verkleind beeld spreker
Geen tekst / foto aub

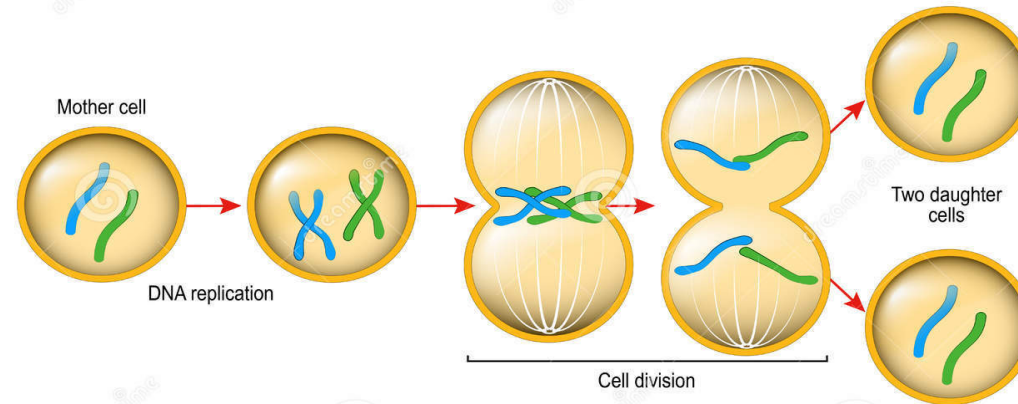
I.1. Celbiologie - Bouwstoffen

Bouwstoffen van de cel		
Type	Voorbeeld	Functie
Eiwitten	Insuline Albumine Hemoglobine Enzymes	Basisbouwstenen van weefstels en cellen
Koolhydraten	Sucrose, lactose, glycogeen	Levert energie voor de celfuncties
Vetten	Cholesterol, steroïden	Diverse functies, o.a. energie stapelen, protectie bieden
Nucleïnezuren	DNA, RNA	Overdracht genetische informatie

I.1. Celbiologie - Groei

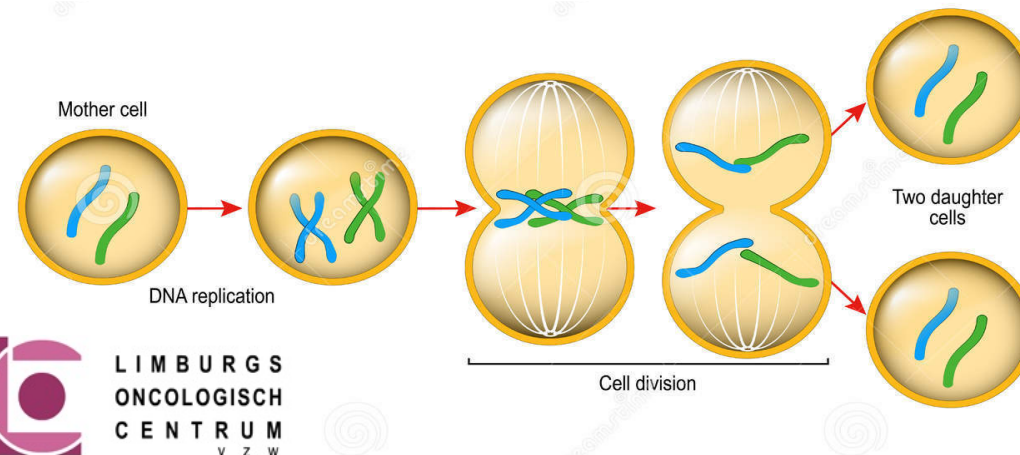
- **Groei = tot volwassenheid, daarna vernieuwing**
- Vernieuwing door celdeling = **Mitose**

MITOSIS



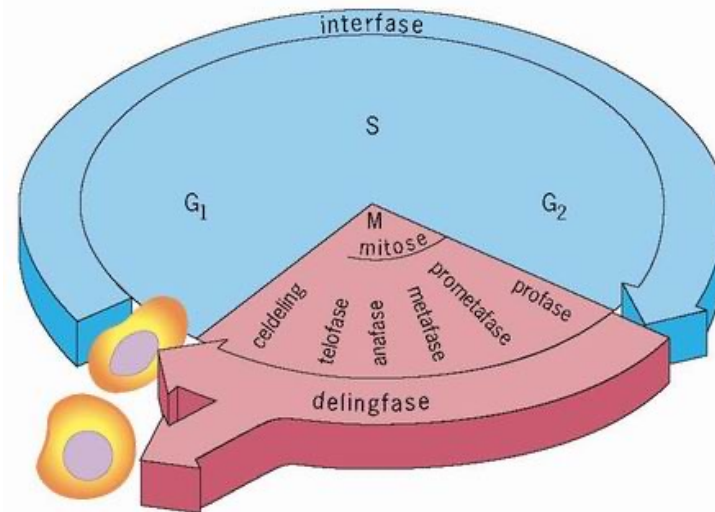
I.1. Celbiologie - Mitose

- **Rustende cel**
- **Prophase:** verdwijnen kernmembraan, kernmateriaal condenseert tot chromosomen, vorming poollichaampjes
- **Metaphase:** rangschikking chromosomen in equatoriaal vlak; chromosomen splitsen zich in de lengte en vormen zo 2 identieke chromosomen
- **Anaphase:** chromosomen in 2 groepen uiteen getrokken
- **Telophase:** 2 nieuwe kernen worden gevormd na scheiding cytoplasma met ontstaan van 2 dochtercellen



I.1. Celbiologie - Celcyclus

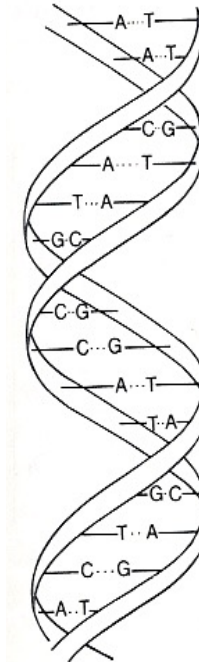
- G₀: fase van een cel die gedurende lange tijd niet aan de celdeling deelneemt
- G₁: "presynthetische gap": relatieve rust
- S-fase: DNA synthese
- G₂-fase: "postsynthetische gap": interval tussen synthese en mitose
- M-fase = Mitose



I.1. Celbiologie – Erfelijk materiaal

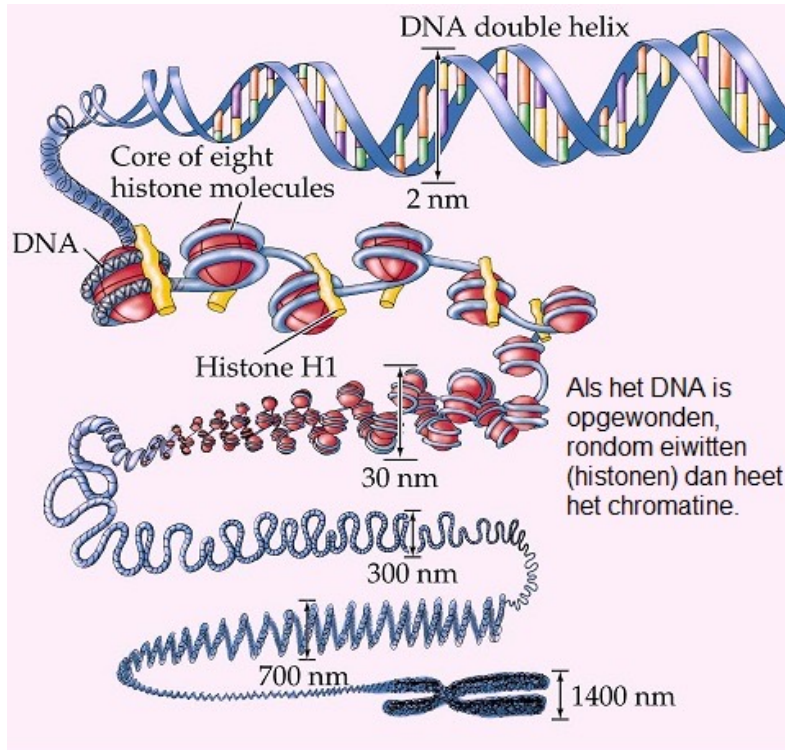
DNA

- Deoxyribonucleïnezuur
- Dubbele helix: 2 lange strengen nucleotiden, verbonden door baseparen
- 4 nucleotiden: base (Guanine, Cytosine, Adenine, Thymine) + deoxyribosegroep + fosfaatgroep
- De 4 types basen zijn gegroepeerd per 3 = code voor een welbepaald aminozuur = **codon**
- Verschillende codons vormen een **gen**
- Een gen codeert voor een welbepaald **eiwit (= keten van aminozuren)**

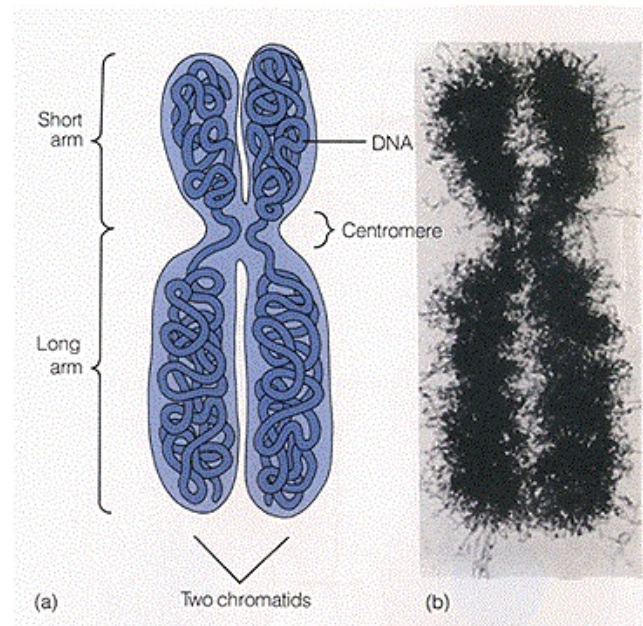


I.1. Celbiologie – Erfelijk materiaal

“Pakkingsgraden” DNA



Tijdens de kerndeling
verkeren chromosomen in
verdubbelde toestand = 2
chromatiden



Chromosoom =
maximaal gecondenseerd
DNA

Celkern bevat 46
chromosomen

- 22 paar autosomen
- 2 geslachtschromosomen

I.1. Inleiding – Fysische aspecten

1.2. Fysische aspecten – Radioactiviteit

Radioactief verval

- **Halfwaardetijd** = tijd nodig opdat het aantal atomen halveert
- **Verval** = fractie van atomen die per tijdseenheid vervalst of desintegreert
- **Activiteit** = aantal desintegraties per tijdseenheid (1 desintegratie/s = 1 Becquerel)

I.2. Fysische aspecten – Straling

Elektromagnetisch
(fotonen)

X- stralen
 γ - stralen

Corpusculair
(deeltjes)

elektronen
neutronen
protonen

I.2. Fysische aspecten – Straling

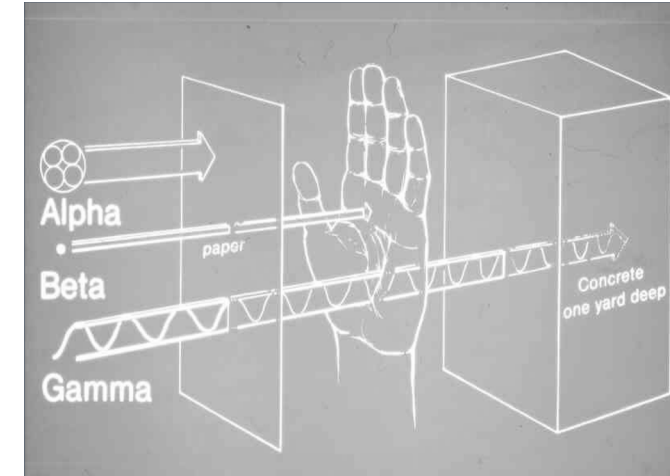
Elektromagnetische straling

- Golven of quanta (**fotonen**): licht : kleine energiepakketjes
- Lichtsnelheid 3×10^8 m/sec
- Hoog energetische EMS → **ioniserend**
 - X-straling = elektrisch opgewekt in röntgenbuis of lineaire versneller
 - γ -straling = uitgestraald door radioactieve isotopen, vb Cobalt

1.2. Fysische aspecten – Straling

Corpusculaire of deeltjesstraling

- **Elektronen:** kleine negatief geladen deeltjes (betastraling)
- Neutronen: niet geladen, even zwaar als proton
- **Protonen:** grotere en zwaardere positief geladen deeltjes
- Geladen ionen: geladen atoomkernen
- Alfa deeltjes: grote positief geladen deeltjes mn. de kernen van helium-atomen, bestaande uit 2 protonen en 2 neutronen



I.2. Fysische aspecten - Straling

- Reactie van foton/elektron met weefsel → afzetting van energie → biologische effecten
- Deze geabsorbeerde energie = **Dosis**
- **Gray (Gy) = eenheid van dosis (radiotherapie)**
- **1 Gray = 1 Joule geabsorbeerde energie per kilogram weefsel**
- Het is dus de **geabsorbeerde energie** die klinisch van belang is

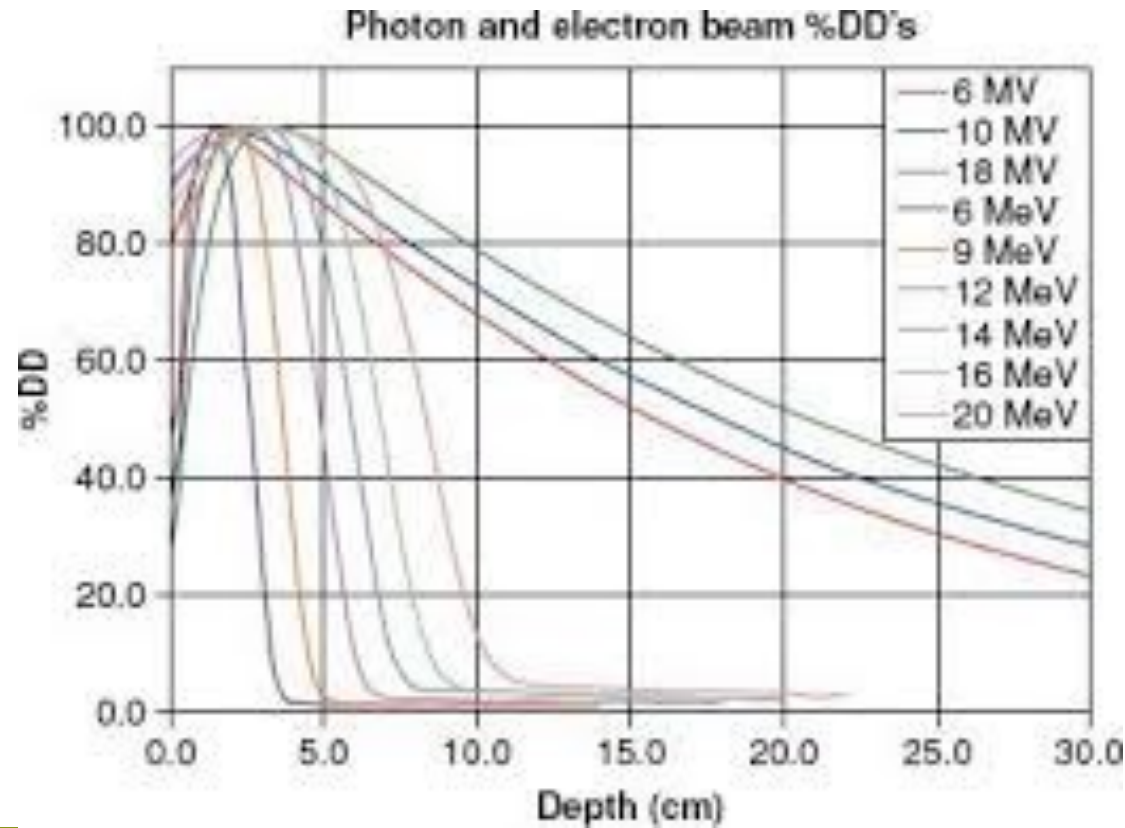
I.2. Fysische aspecten - Straling

Klinische praktijk radiotherapie

- **Meestal hoge energie fotonen** (elektromagnetische straling)
 - Energie neemt af i.f.v. diepte in weefsel
 - Hogere energie → D_{\max} verschuift van de oppervlakte tot dieper gelegen weefsel
- **Elektronen voor oppervlakkige letsels**
 - Hoe hoger energie, hoe hoger de oppervlakedosis
 - Scherp dosisverval, dus heel geschikt voor oppervlakkige bestralingen (bv. huidtumoren)
- **(Protonen, geladen ionen):** zeer klein aantal centra, in België 1 centrum, beperkte indicaties

I.2. Fysische aspecten - Straling

Dosis diepte curves



II. Stralingsbiologie



LIMBURGS
ONCOLOGISCH
CENTRUM
V Z W

Verkleind beeld spreker
Geen tekst / foto aub

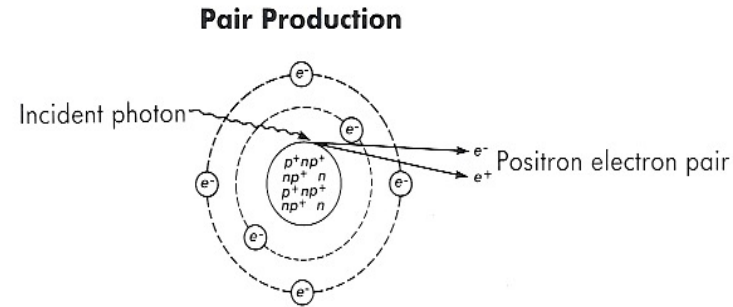
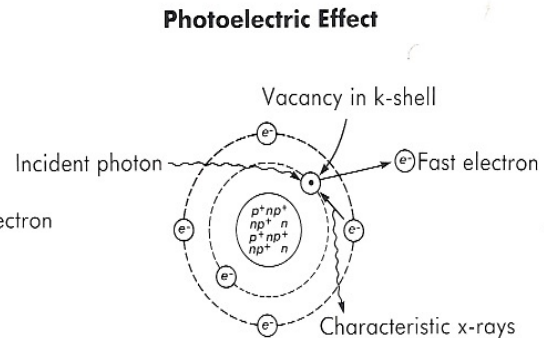
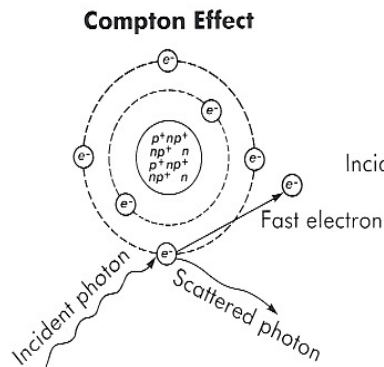
II. Stralingsbiologie – Mechanisme

- De fotonen en elektronen **zetten in het weefsel energie af**: de absorptie van deze energie leidt tot **excitatie**s en **ionisatie**s. Op deze manier veroorzaken ze biologische effecten.
- **Excitatie**: elektron in een atoom wordt naar een hoger niveau gebracht
- **Ionisatie**: als de straling genoeg energie neerzet wordt het elektron uit het atoom losgerukt: er ontstaan **geladen deeltjes**

II. Stralingsbiologie – Mechanisme

Er worden **geladen deeltjes** opgewekt:

- **Ionen:** atomen die elektrisch geladen zijn omdat ze een elektron verloren hebben
- **Vrije radicalen:** bevat een ongepaard elektron op de buitenste schil



II. Stralingsbiologie – Mechanisme

Straling

↓ energie-absorptie

Fysische fase: ad random **ionisaties**, voornamelijk in watermolecules
(80% van de cel bestaat uit water)

↓

Generatie vrije radicalen, vb zuurstof -en hydroxylradicalen

↓ vrije radicalen binden aan DNA

Chemische fase: chemische verbindingen worden doorbroken,
herstelbare en niet herstelbare schade

↓

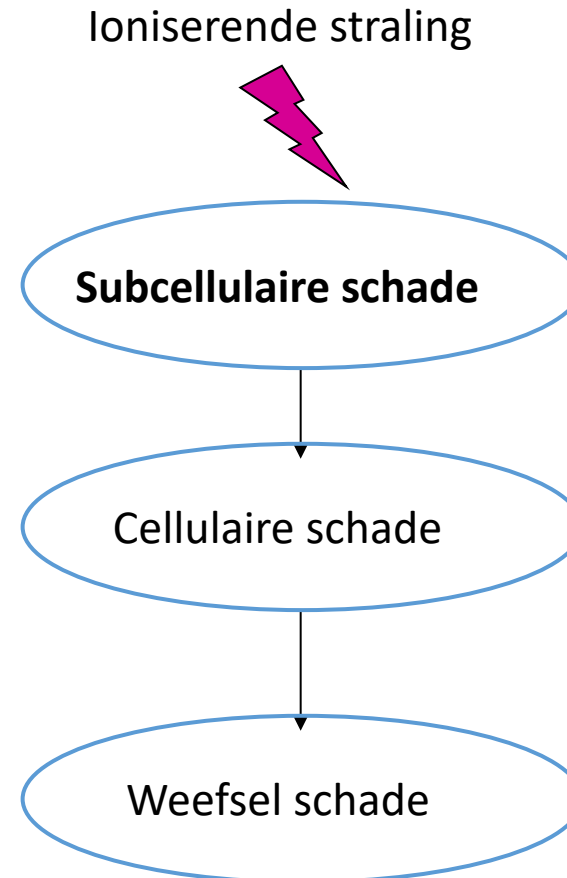
Biologische fase: biologisch effect



Verkleind beeld spreker
Geen tekst / foto aub

II.1. Stralingsbiologie – Subcellulaire Schade

Biologische effecten na bestraling

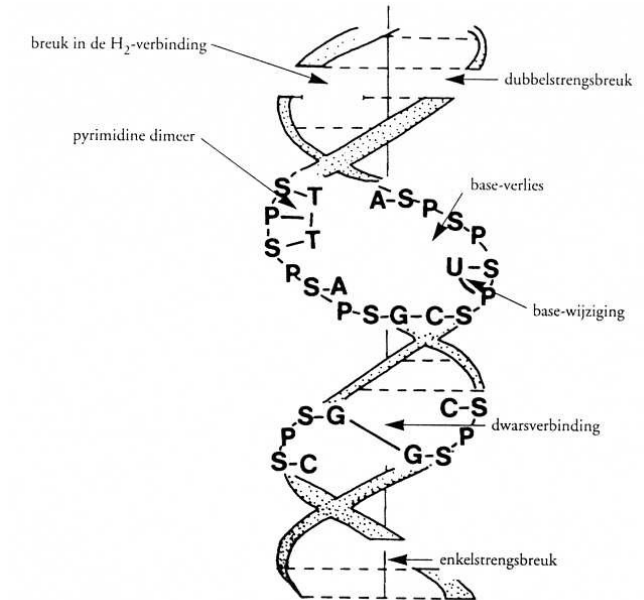
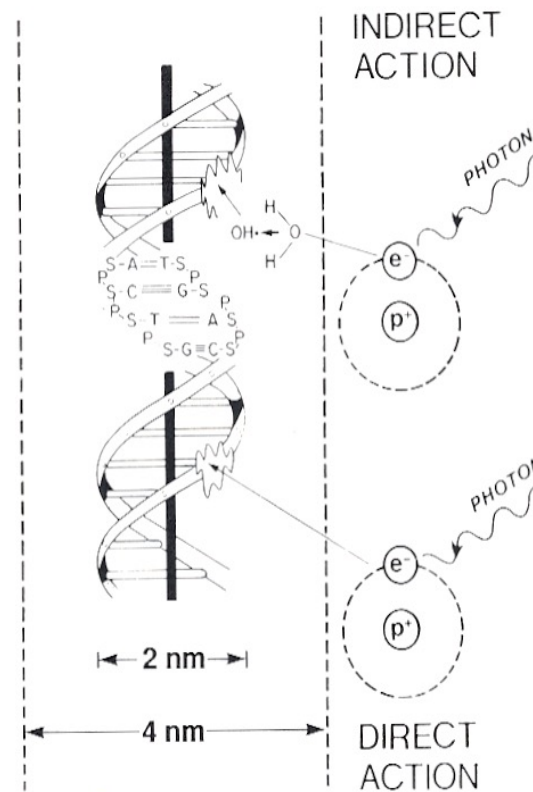


II.1. Stralingsbiologie – Subcellulaire Schade

DNA in celkern = meest kritische doelwit voor ioniserende straling

Ioniserende straling:

- generatie vrije radicalen
- binden aan het DNA, scheikundige processen
- ontstaan van **breuken in DNA keten**
- cel sterft af op moment dat ze wil delen



II.1. Stralingsbiologie – Subcellulaire Schade

Types DNA schade

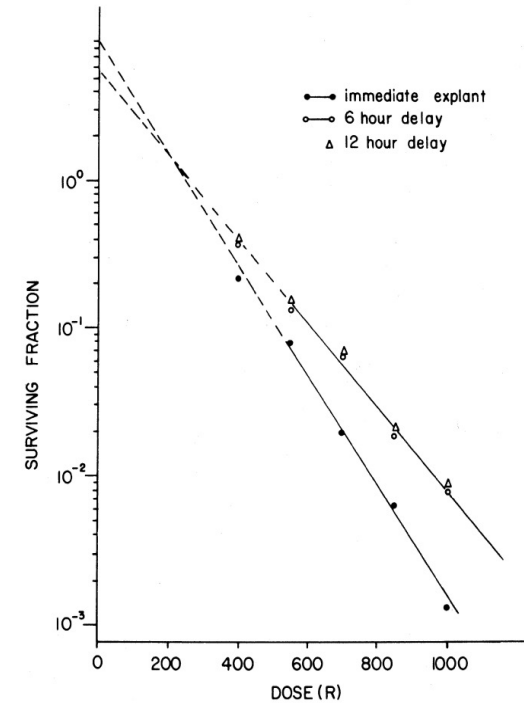
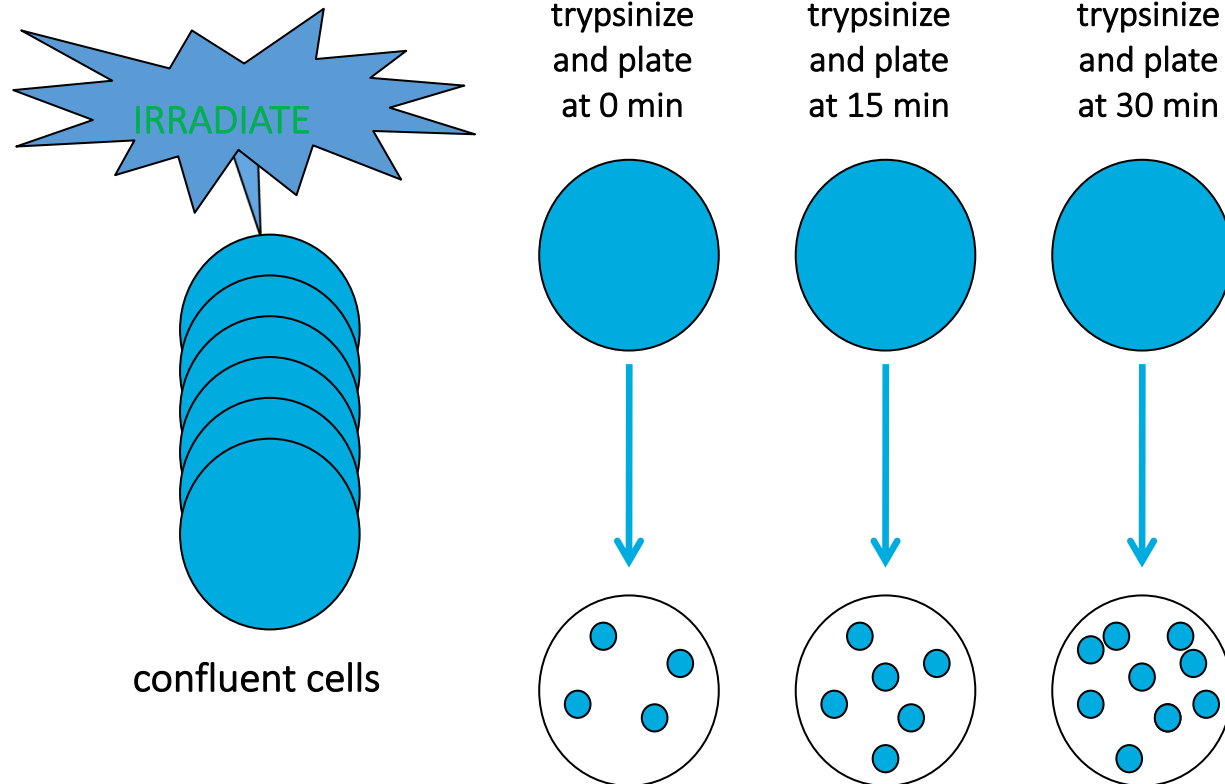
- Operationele definitie op basis van de experimentele set-up
 - Potential lethal damage (PLD)
 - Enkelvoudige bestraling
 - Schade die kan leiden tot celdood, maar die beïnvloed wordt door post-bestratingscondities
 - Sub-lethal damage (SLD)
 - Gefractioneerde bestraling
 - Schade die op zich niet dodelijk is voor de cel, maar wanneer deze accumuleert dit wel kan zijn
- Onderliggend moleculaire mechanismen zijn niet duidelijk



Verkleind beeld spreker
Geen tekst / foto aub

II.1. Stralingsbiologie – Subcellulaire Schade

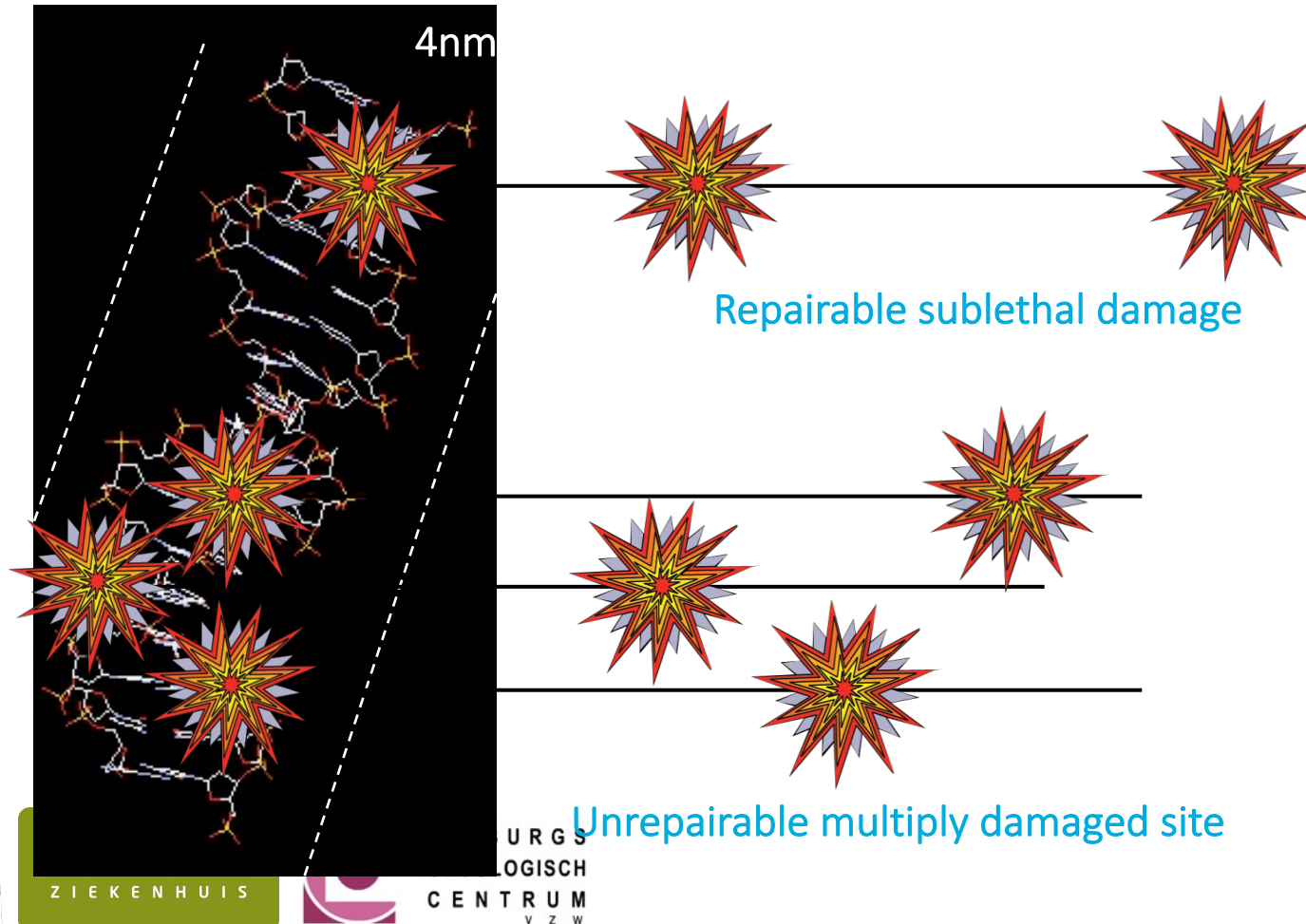
Potential lethal damage



At about 14 days count colonies,
calculate surviving fraction

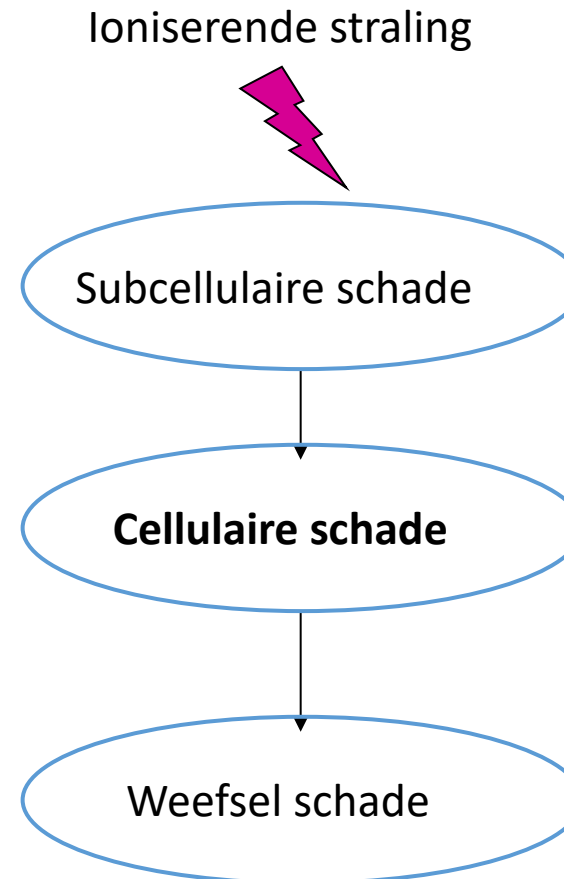
II.1. Stralingsbiologie – Subcellulaire Schade

Sub-lethal damage



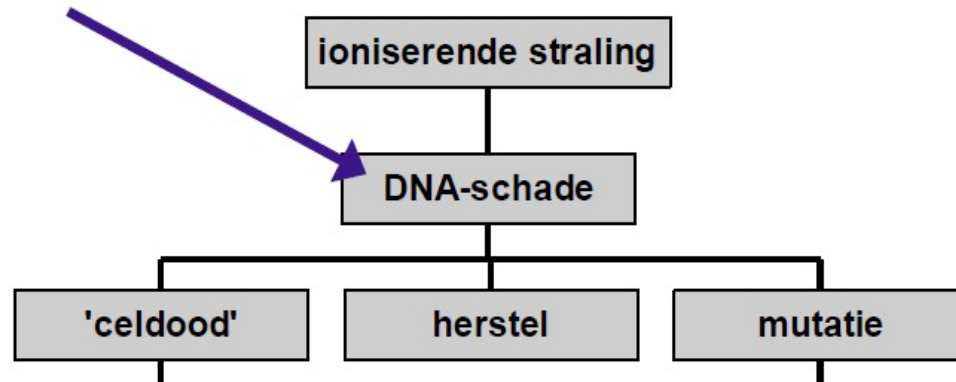
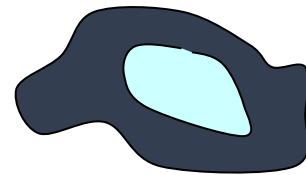
II.2. Stralingsbiologie – Cellulaire Schade

Biologische effecten na bestraling



II.2. Stralingsbiologie – Cellulaire Schade

Effecten op cellulair niveau



II.2. Stralingsbiologie – Cellulaire Schade

Afsterven van cellen door bestraling

- Reproductieve celdood

cel sterft pas af wanneer ze probeert zich te delen: uren-dagen-jaren = **belangrijkste vorm van schade bij RT**

- Apoptose

geprogrammeerde celdood, vb lymfocyten, lymfomen enkele uren na de bestraling (slechts ongeveer 5% van de celdood bij RT)

- Naast celdood ook activatie van genen die instaan voor een **inflammatoire cascade**:

- Productie van **cytokines**
- Ontstaan van **algemene malaise**, anorexie, misselijkheid, vermoeidheid,...
- Spelen een rol in het ontstaan van **secundaire anemie** bij bestraling van grote delen van het lichaam door een verminderde productie en gevoeligheid voor erythropoëetine

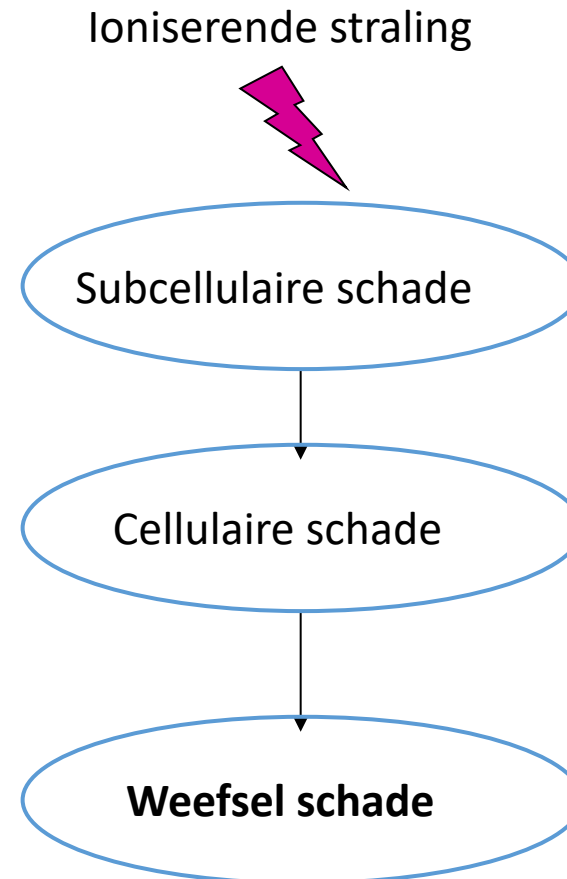
II.2. Stralingsbiologie – Cellulaire Schade

Type celdood	Wat?
Mitosedood	<ul style="list-style-type: none">- Foutieve mitose door niet- of foutief herstelde DNA schade- Typisch na bestraling- Trigger voor andere vormen van celdood
Apoptose	<ul style="list-style-type: none">- Geprogrammeerde celdood (zelfmoord)- Door condities in de cel zelf of door externe signalen
Necrose	<ul style="list-style-type: none">- Na beschadiging van cel- Ongecontroleerd?
Autofagie	<ul style="list-style-type: none">- 'Kannibalisme'- Activatie bij tekort aan voedingsstoffen- overleving ↔ celdood
Senescence	<ul style="list-style-type: none">- Replicatief ↔ prematuur- Permanente celcyclus-arrest

Vorm van celdood na bestraling = cel-specifiek!

II. Stralingsbiologie – Weefsel Schade

Biologische effecten na bestraling



II. Stralingsbiologie – Weefsel Schade

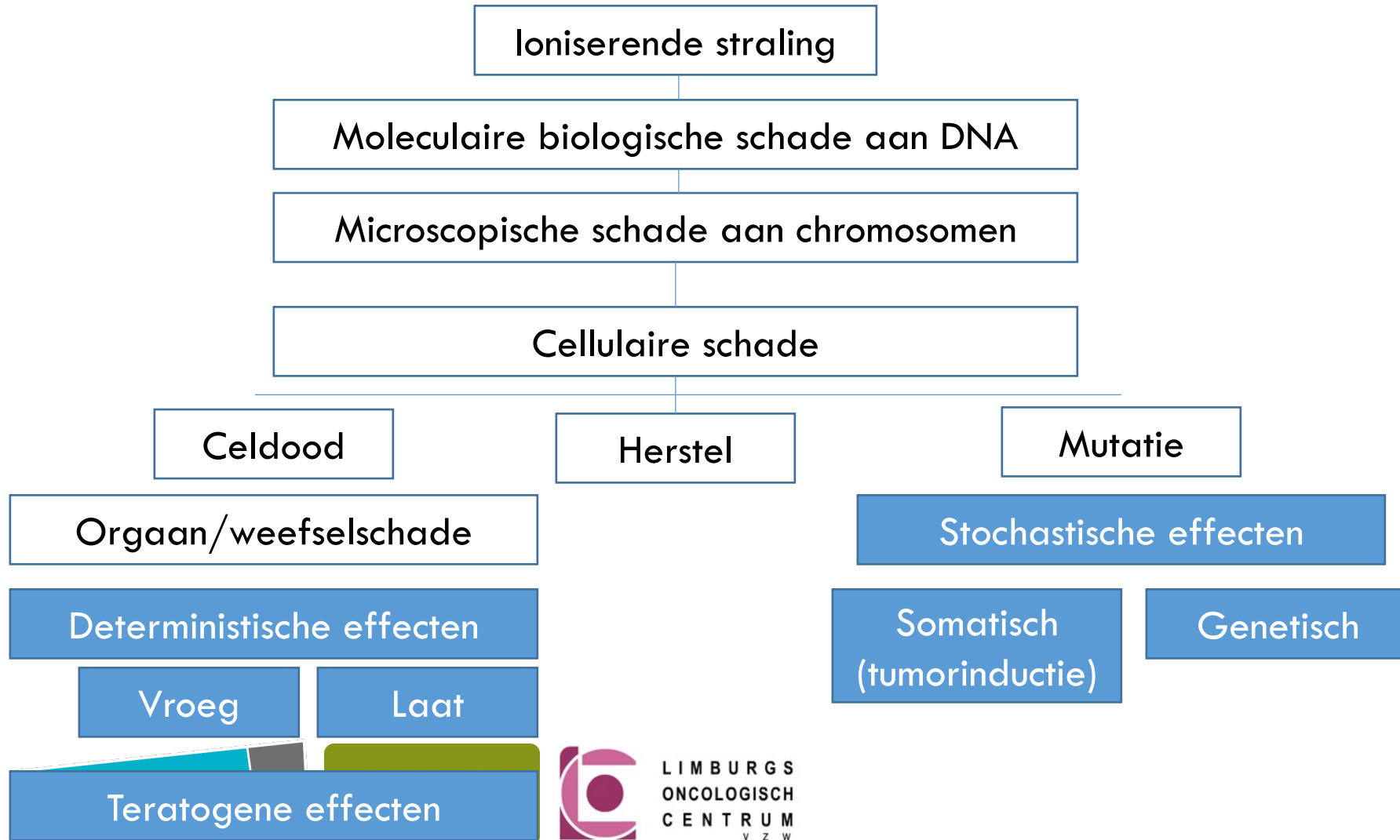
Indeling stralingsschade

- Volgens karakter
 - Stochastisch
 - Deterministisch (weefselreacties)
- Volgens moment van optreden
 - Vroegtijdig
 - Laattijdig
- Getroffen generatie
 - Somatisch: getroffen individu zelf
 - Genetisch: bij nakomelingen



Verkleind beeld spreker
Geen tekst / foto aub

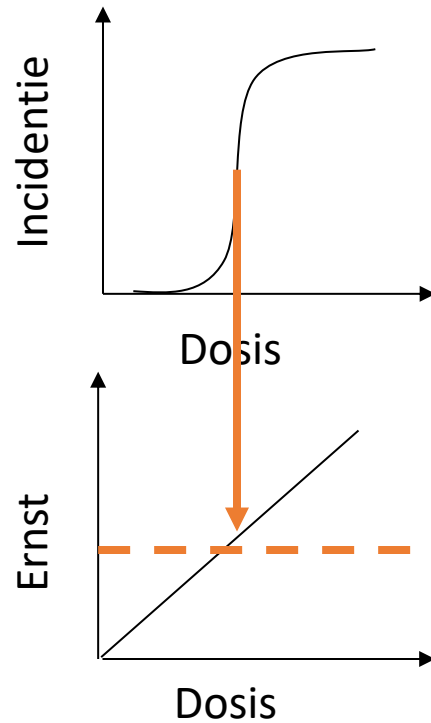
II. Stralingsbiologie – Weefsel Schade



II. Stralingsbiologie – Weefsel Schade

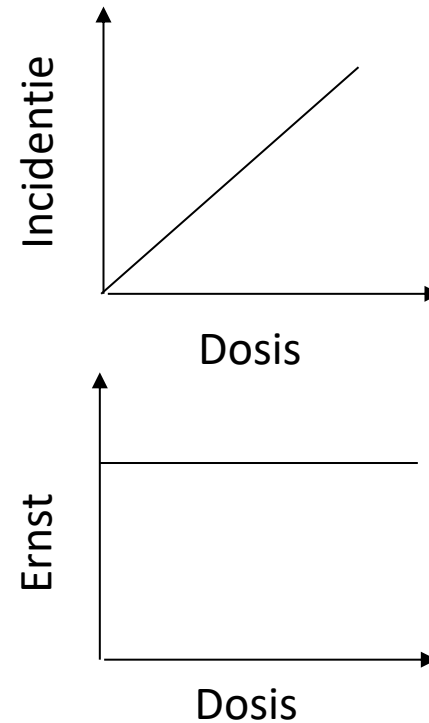
Deterministisch

Functionele en morfologische schade aan gezonde weefsels



Stochastisch

Genetische effecten en tumorinductie



II.4. Stralingsbiologie – 5 R's

De 5 R's van radiobiologie

- REPAIR (herstel sublethale DNA-schade)
- REOXYGENATIE
- REPOPULATIE
- REDISTRIBUTIE in de celcyclus
- RADIOGEVOELIGHEID

II.4. Stralingsbiologie – REPAIR

- DNA repair is extreem belangrijk!
- Herstel van DNA schade voorkomt genetische instabiliteit en carcinogenese (“natuurlijke barrière”)
- **Herstel van DNA schade tussen opeenvolgende bestralingssessies**
 - 1 fractie van 8 Gy meer schade dan 2 fracties van 4 Gy met 24 uur interval!
- Normale cellen: betere herstelmechanismen dan tumorcellen, minder gevoelig voor bestraling
- **Door fractionatie worden gezonde weefsels dus gespaard**

II.4. Stralingsbiologie – REPAIR

DNA repair mechanismen

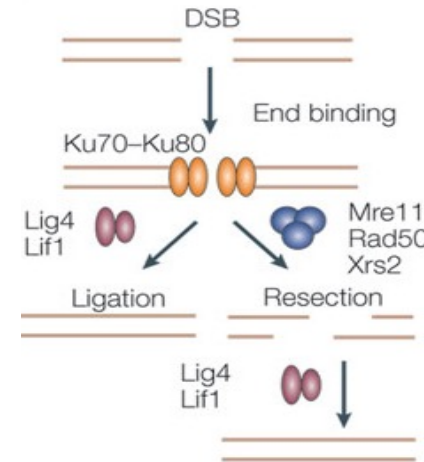
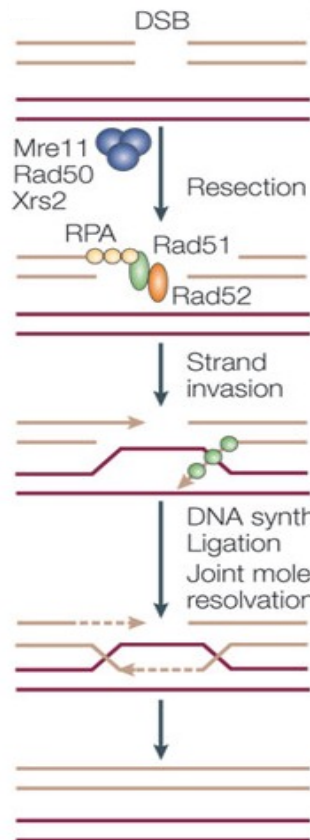
- 3 gemeenschappelijke processen:
 - Nucleasen
 - Polymerasen
 - Ligasen
- Soorten
 - Base excision repair (BER)
 - Nucleotide excision repair (NER)
 - Mismatch repair (MM)
 - Double strand break repair (DSB repair)

II.4. Stralingsbiologie – REPAIR

Homologous recombination

Non-homologous end joining

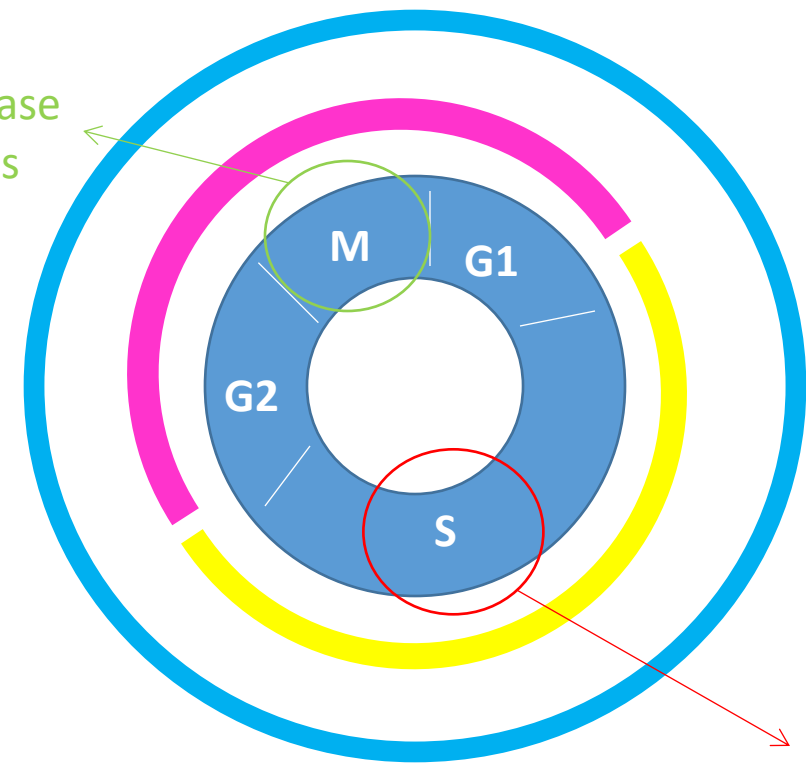
Double strand break repair



II.4. Stralingsbiologie – REPAIR

Double strand break repair – celcyclus

Meest radiogevoelige fase van de celcyclus



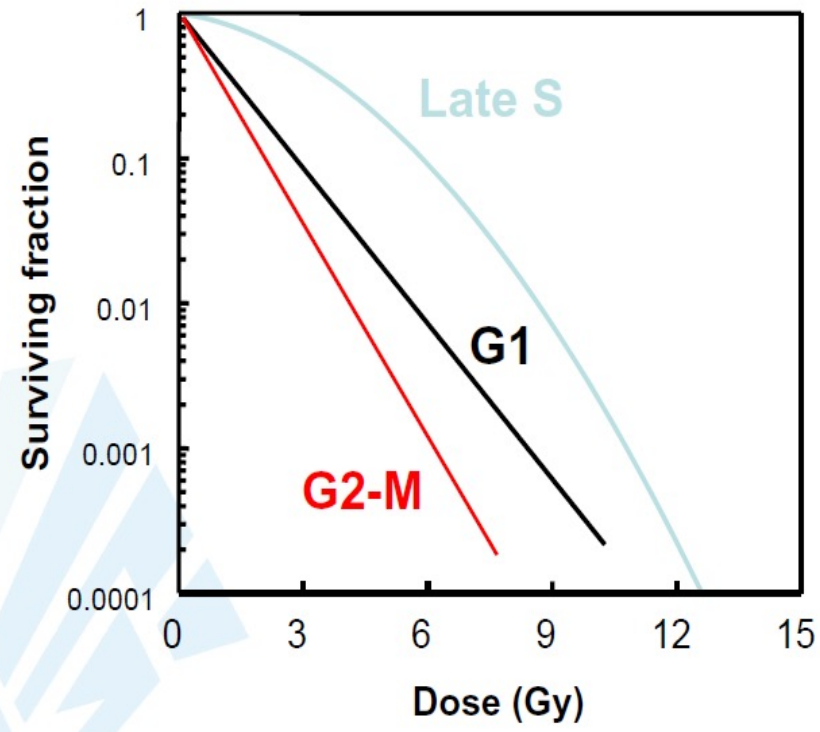
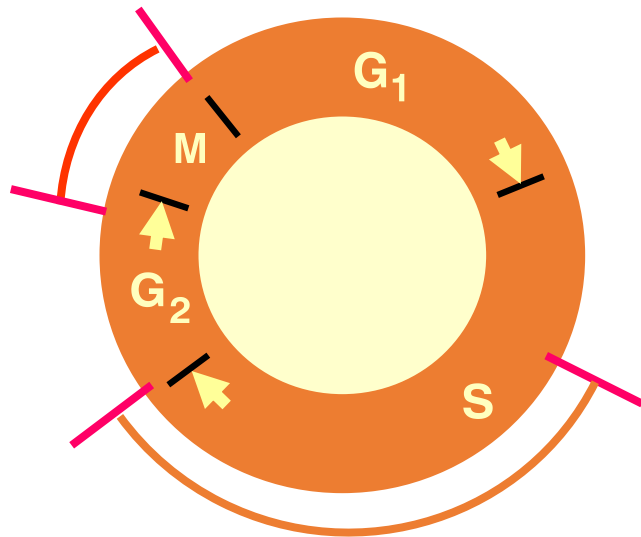
- HR
- NHEJ
- SSB

Meest radioresistente fase van de celcyclus

Verkleind beeld spreker
Geen tekst / foto aub

II.4. Stralingsbiologie – REPAIR

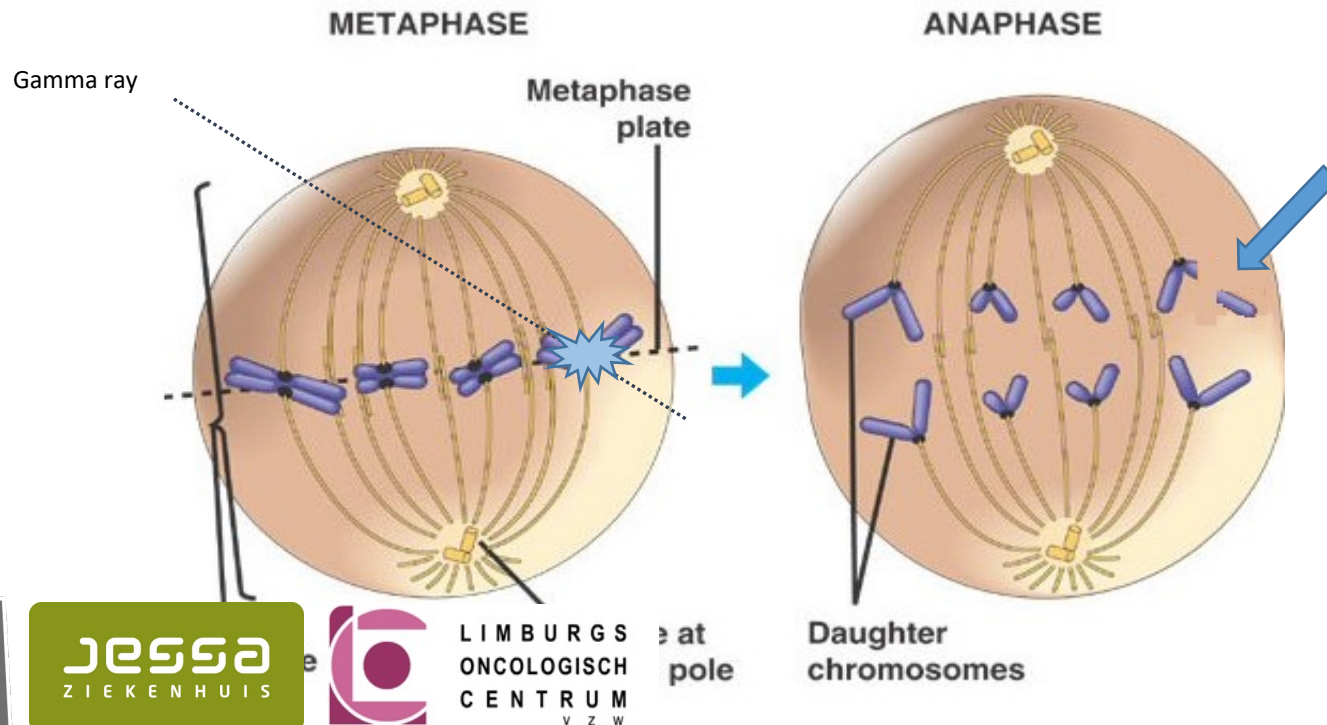
Radiogevoeligheid en celcyclus



II.4. Stralingsbiologie – REPAIR

Radiosensitiviteit M-fase

DSB tijdens de mitose fase van de celcyclus resulteert in verlies van grote stukken DNA → dochtercel kan niet overleven



II.4. Stralingsbiologie – REPAIR

DNA repair defecten

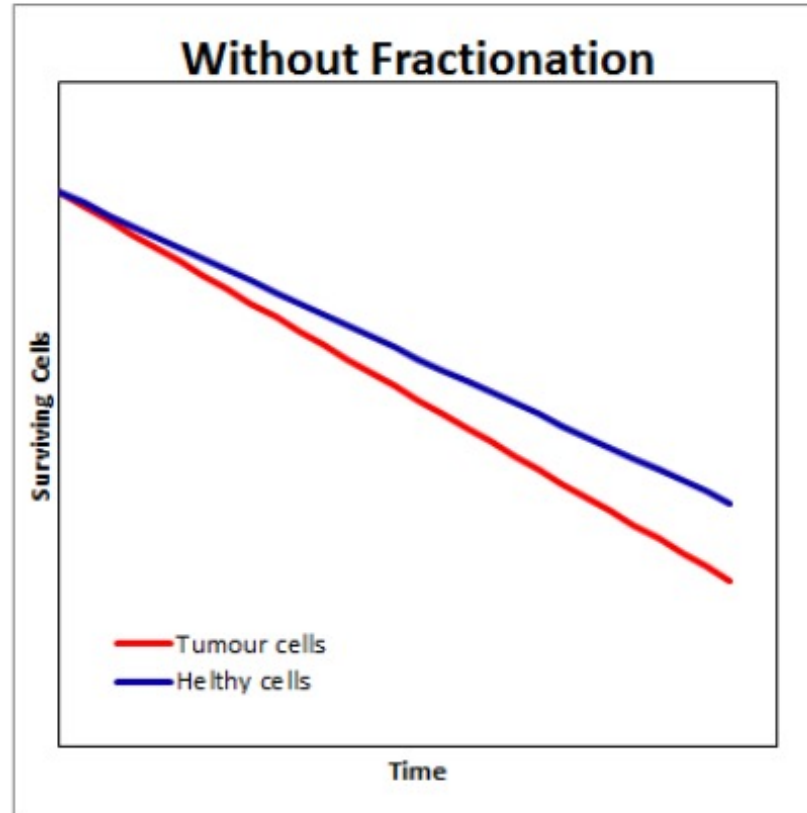
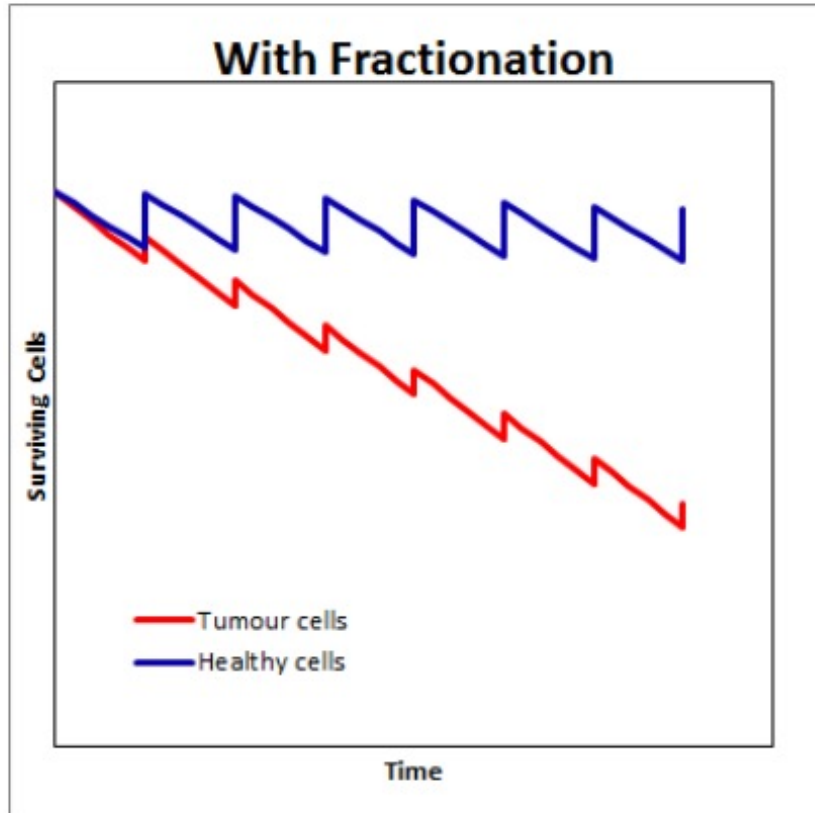
- DNA repair genen = “caretakers”
- Defecten in DNA repair genen komen zeer frequent voor in tumoren
- Personen die “drager” zijn van deficiënte DNA repair genen kunnen extreem gevoelig zijn aan (be)straling en (be)stralings-geïnduceerde tumoren
 - 5-10% van de populatie
 - Autosomaal recessieve aandoeningen gekenmerkt door repair defecten

II.4. Stralingsbiologie – REPAIR

RT → DNA breuken

- DNA repair mechanisme in de cel
 - **Normale weefsels** :
herstel schade in DNA na bestralingszitting
na +/- 8 uur is de schade praktisch volledig hersteld
 - **Tumorcel** : aberrante cel met slechte herstelmechanismen:
weinig herstel
- ⇒ belang van **fractionering** voor differentieel effect tumor versus gezond weefsel

II.4. Stralingsbiologie – REPAIR

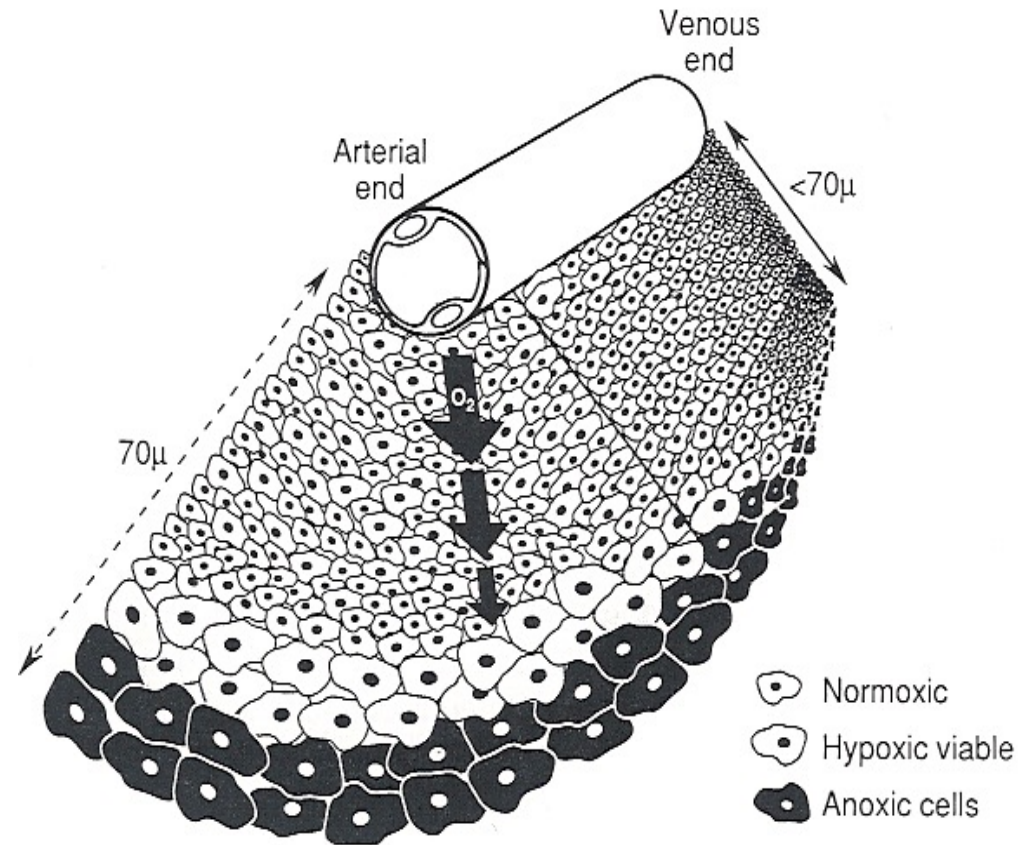


The number of surviving cells with time. Showing the difference between radiotherapy with fractionation and radiotherapy without fractionation

II.4. Stralingsbiologie – REOXYGENATIE

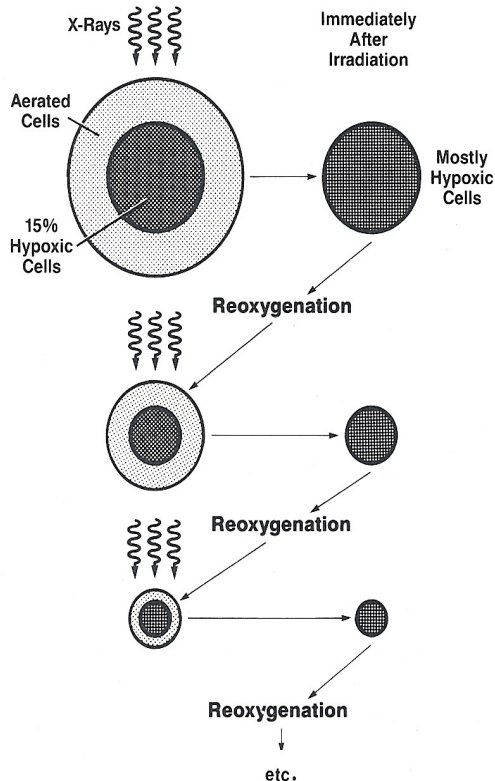
- In tumoren zitten zones die **hypoxische cellen** bevatten: krijgen te weinig zuurstof
(Door slechte bloedvoorziening in de tumor)
- **Hypoxische cellen zijn minder gevoelig voor ioniserende straling:** deze tumorcellen blijven gemakkelijker leven
 - (zuurstof is oa nodig in de chemische processen met de vrije radicalen die het DNA beschadigen)
 - Hypoxische tumoren zijn ook minder gevoelig voor chemotherapie

II.4. Stralingsbiologie – REOXYGENATIE



Verkleind beeld spreker
Geen tekst / foto aub

II.4. Stralingsbiologie – REOXYGENATIE



Tijdens gefractioneerde bestraling treedt reoxygenatie op:

- tumor wordt kleiner zonder afname van de bloedvaten
- → betere zuurstofspanning in oorspronkelijk hypoxische cellen
- **Door fractionatie neemt de gevoeligheid voor bestraling van de tumor toe, dankzij reoxygenatie**

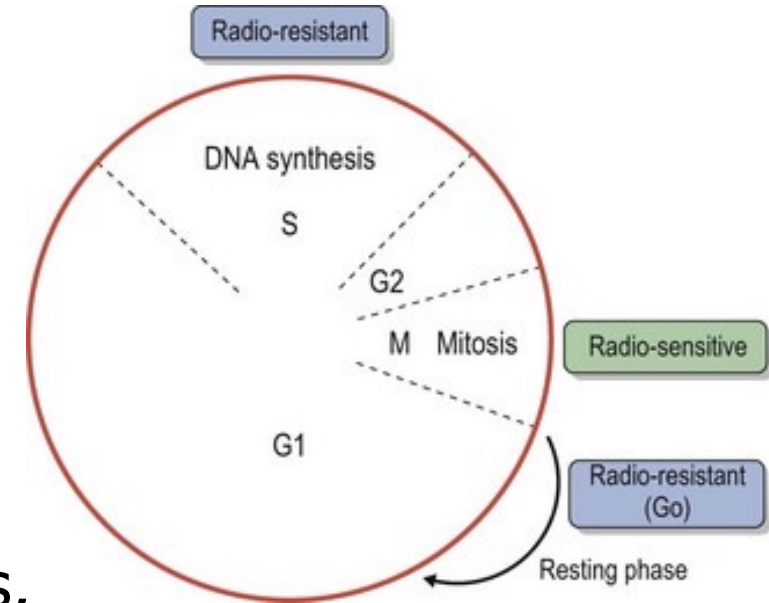
II.4. Stralingsbiologie – REPOPULATIE

- Tussen de bestralingsfracties is er opnieuw **aangroei van tumorcellen en van normale cellen**
- Er is een **versneld herstel** van tumorcellen tijdens/na **bestraling**, maar ook na **chemotherapie** en **heelkunde**
- Daarom is het te lang uitsmeren van de dosis over de tijd nefast voor de prognose
- Daarom worden behandelingen ook best niet onderbroken

II.4. Stralingsbiologie – REDISTRIBUTIE

DNA meest gevoelige structuur dus **cellen het meest gevoelig tijdens de delingsfase (mitose)** van de celcyclus en het minst gevoelig tijdens de S-fase

- Cel die in S-fase was zal bij een volgende fractie doorschuiven naar gevoeligere fase van de celcyclus: "zelfsensibilisatie"
- Door redistributie **verhoging gevoeligheid** voor bestraling van tumoren en acut reagerende weefsels, doch niet in niet/traag delende weefsel



II.4. Stralingsbiologie – RADIOGEVOELIGHEID

- **Radiosensitieve cellen**

- Zijn gevoelig voor de schade die veroorzaakt wordt door bestraling
- Vb: cellen van de huid en de mucosa

- **Radioresistente cellen**

- Zijn weinig gevoelig voor de schade die veroorzaakt wordt door bestraling
- vb.: spiercellen

- Hoe gevoeliger → hoe meer cellen gedood kunnen worden met éénzelfde dosis (verschillende lethale dosis)



Verkleind beeld spreker
Geen tekst / foto aub

II.4. Stralingsbiologie – RADIOGEVOELIGHEID

- **Genetische samenstelling** (proto-oncogenen, tumor suppressor genen, DNA repair systeem)
- **Fysiologische parameters**
 - Doorbloeding (O_2 status)
 - Concentratie radicaalvangers (vb. Glutathion, vit C, vit E)
 - Celcyclus
 - Differentiatiestatus
 - Temperatuur
 - Hormoonstatus



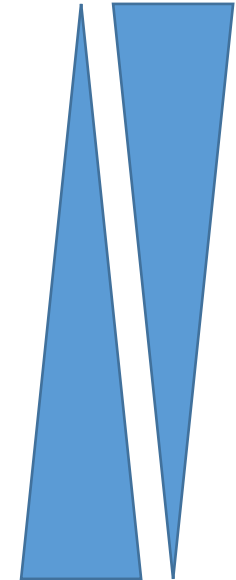
Verkleind beeld spreker
Geen tekst / foto aub

II.4. Stralingsbiologie – RADIOGEVOELIGHEID

Radiogevoeligheid en differentiatiestatus

- Stamcellen
 - Huid, darm, bloedvormende weefsels, mannelijke geslachtscellen (spermatogonia)
- Cellen tijdens differentiatieproces
 - Vb. spermatocyten
- Gespecialiseerde langlevende cellen
 - Delen niet actief, maar zijn wel in staat tot delen
 - Vb. lever, nier, pancreas, endocriene organen
- Uitgedifferentieerde cellen
 - Vb. zenuwcellen

Radiogevoeligheid



Differentiatiegraad

II.5. Stralingsbiologie – Tumorsterilisatie

Biologische basis tumorsterilisatie

- **Hoge stralengevoeligheid** van tumorcellen

Dosis \sim type cel

vb lymfoma zeer radiosensitief; glioblastoma zeer radioresistent

- **Beperkt aantal tumorcellen**

Lineaire relatie tussen toegediende dosis en de fractie cellen die "overleeft"

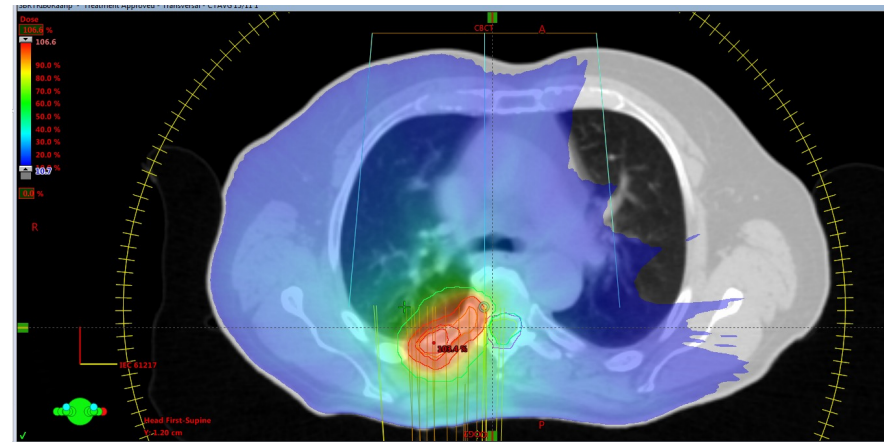
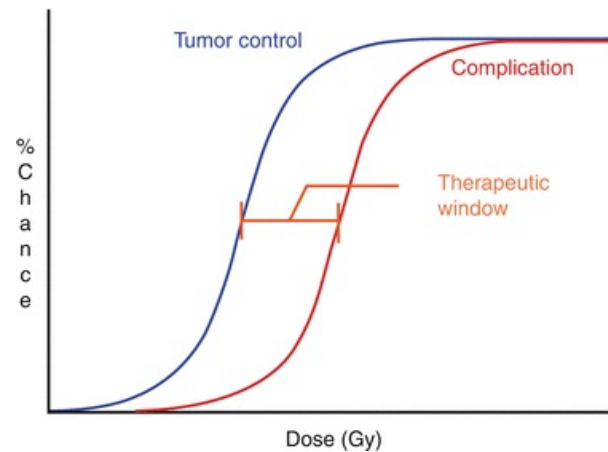
Hoe meer cellen in een tumor, hoe hoger de dosis die nodig is om ze allemaal uit te roeien

vb glottiscarcinoma stadium T1: zeer goede kans op curatie
stadium T4: geringe kans op curatie

II.5. Stralingsbiologie – Tumorsterilisatie

Biologische basis tumorsterilisatie

- Differentieel effect tumor \leftrightarrow gezonde weefsels
- 1. **Biologische factoren:** groter effect in tumor dan in normale weefsels “therapeutische werkingsbreedte”
- 2. **Fysisch-technische factoren:** grotere stralingsdosis aan tumor geven dan aan omgevende gezonde weefsels



III. Medische Gevolgen



Verkleind beeld spreker
Geen tekst / foto aub

III.1. Medische Gevolgen Normale weefsel toxiciteit RT nevenwerkingen



Verkleind beeld spreker
Geen tekst / foto aub

III.1. Normale Weefsel toxiciteit

- **Reproductieve celdood:** Nevenwerking treedt op wanneer cel deelt
 - Huid: 7-10 dagen
 - Darm: 2 weken
 - Neutropenie: 1 week
 - Thrombocytopenie: 2-3 weken
 - Anemie: 2-3 maanden
 - Bloedvaten, Bindweefselcellen: maanden-jaren

III.1. Normale Weefsel toxiciteit

ACUUT	LAAT
Huid, haar	Steunweefsel, fibroblasten, osteocyten
Slijmvliezen van mond en keel, slokdarm	Bloedvaten: endotheelcellen
Darmslijmvlies	Zenuwstelsel
Hematopoëtisch merg: - WBC - RBC - Bloedplaatjes	Lever
	Nieren
	Longen
	Hart

III.1. Normale Weefsel toxiciteit

Acute veranderingen

inflammatoir

oedeem

hemorrhagie

mucosale depletie



III.1. Normale Weefsel toxiciteit

Chronische veranderingen

fibrose

atrofie

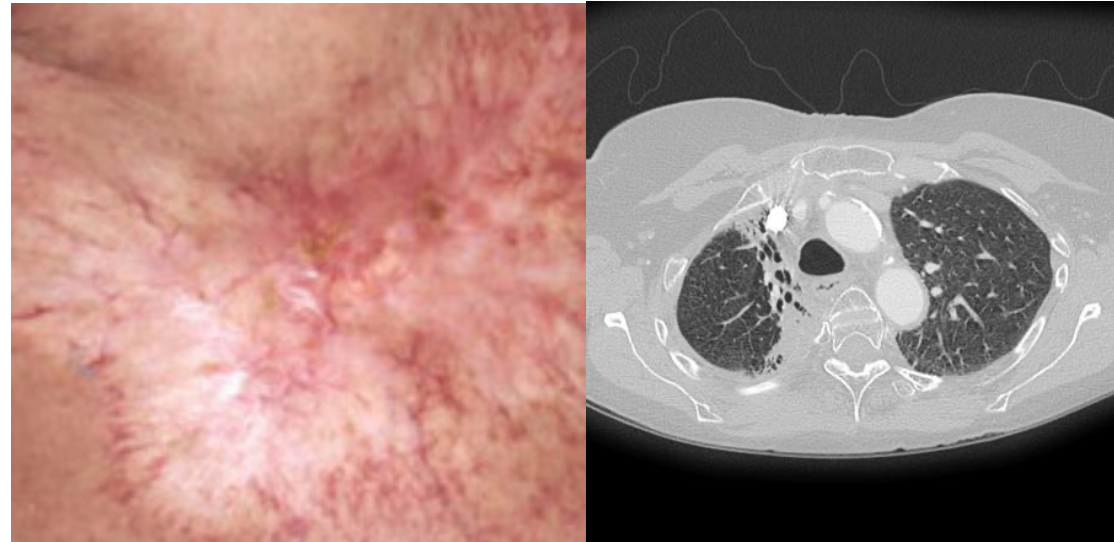
ulceratie

strictuur

stenose

obstructie

necrose



III.2. Medische Gevolgen Tolerantie Latentie



Verkleind beeld spreker
Geen tekst / foto aub

III.2. Tolerantie & Latentie

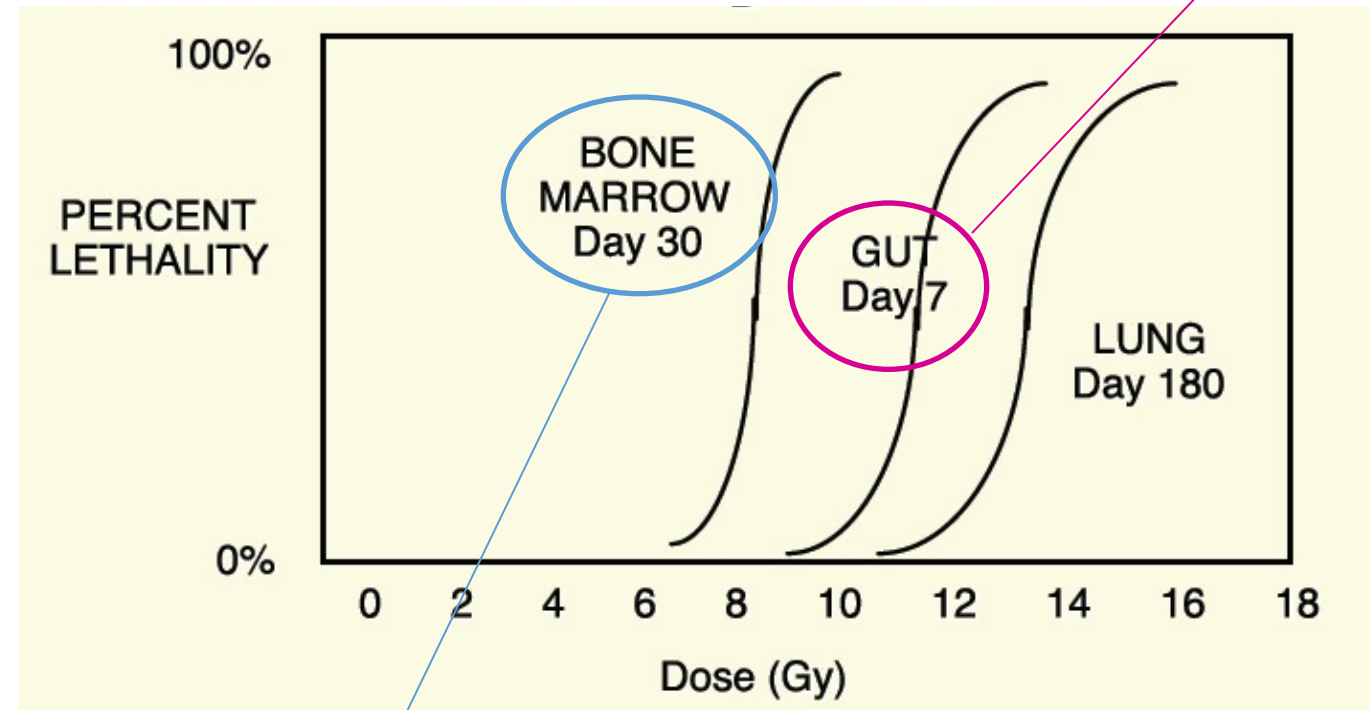
Verschillende weefsels hebben een verschillende **tolerantie** voor bestraling en uiteen de stralingschade op verschillende tijdstippen (**latentie tijd**)



Verkleind beeld spreker
Geen tekst / foto aub

III.2. Tolerantie & Latentie

**Tolerantie ≠
latentietijd**



Eerste orgaan dat
faalt = kortste
latentie tijd

Meest stralingsgevoelig =
Laagste tolerantie

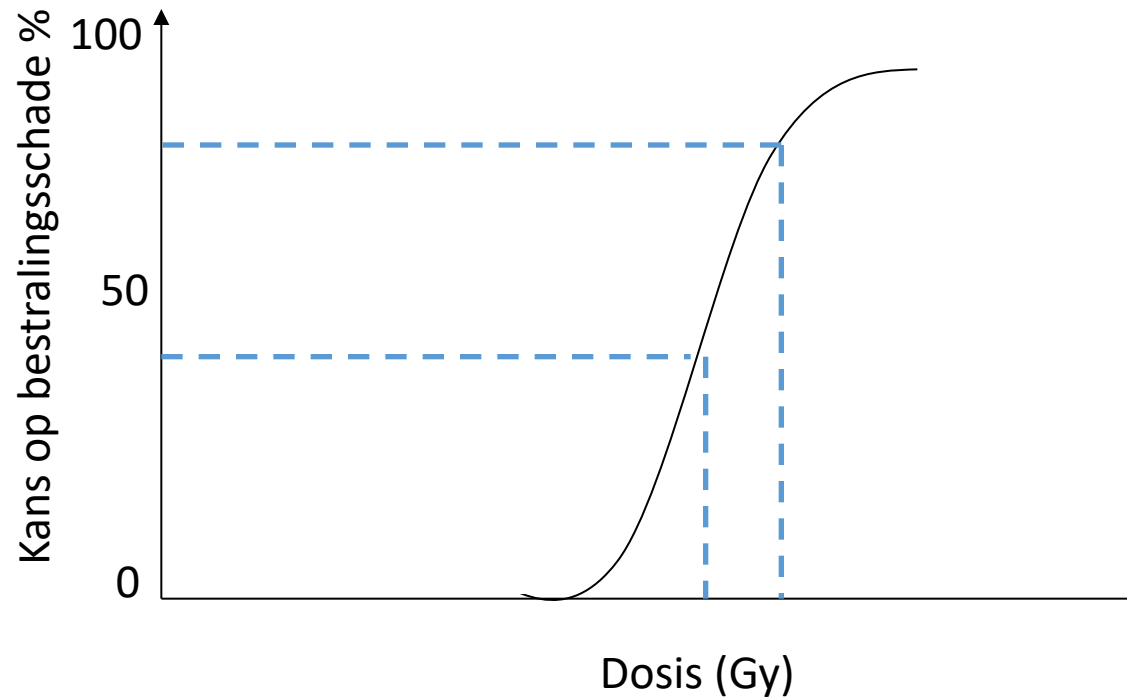
III.2.a. Tolerantie

Tolerantiedosis (TD) in functie van:

- Leeftijd patiënt (kinderen gevoeliger)
- Sommige ziekten (vb diabetici meer kans op vasculaire schade)
- Bestralingsvolume
- Weefseltype
- Fractionatie (heel uiteenlopende schema's)
- Combinatie met medicatie, vnl chemotherapie:
sensibilisatie!

III.2.a. Tolerantie

Tolerantiedosis



Een klein verschil in dosis kan de kans op normale weefsel toxiciteit sterk verhogen!

III.2.a. Tolerantie

- TD 5%/5yr:
 - dosis die in 5% van de patiënten normale-weefselcomplicaties geeft binnen een periode van 5 jaar
- TD50%/5yr:
 - dosis die in 50% van de patiënten normale-weefselcomplicaties geeft binnen een periode van 5 jaar

Organ	Injury	TD5%/5yr	TD50%/5yr
Bone marrow	Aplasia	2.5	4.5
Intestine	Perforation	40	55
Liver	Hepatitis	30	40
Brain	Necrosis	45	60
Lung	Pneumonitis	17	24
Kidney	Nephrosclerosis	23	28
Skin	Dermatitis	55	65
Rectum	Ulcer, fistula	60	80
Saliv. glands	Xerostomia	32	46
Testes	Sterilization	1	2
Ovaries	Sterilization	2-3	6-12
Bone (child)	Growth arrest	10	30
Bone (adult)	Necrosis	60	100
P. nerves	Neuritis	60	100
Muscle	Fibrosis	60	80
Breast	atrophy	50	100

III.2.a. Tolerantie

Tolerantie en DNA herstel

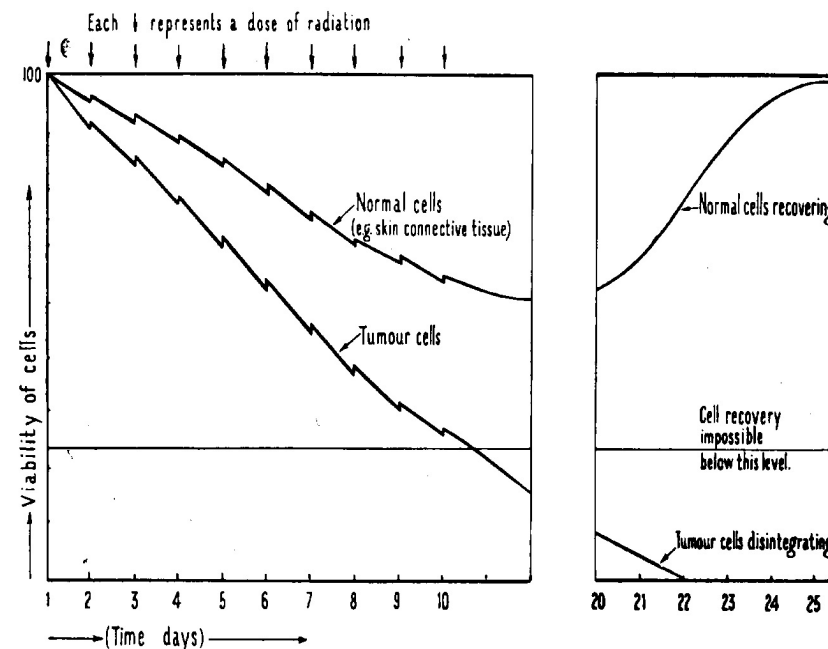
- Herstel van DNA schade is essentieel voor tolerantie tegen bestraling
- Tumor ↔ normale weefsels
 - DNA herstel mechanismen zijn vaak deficiënt in tumoren



III.2.a. Tolerantie

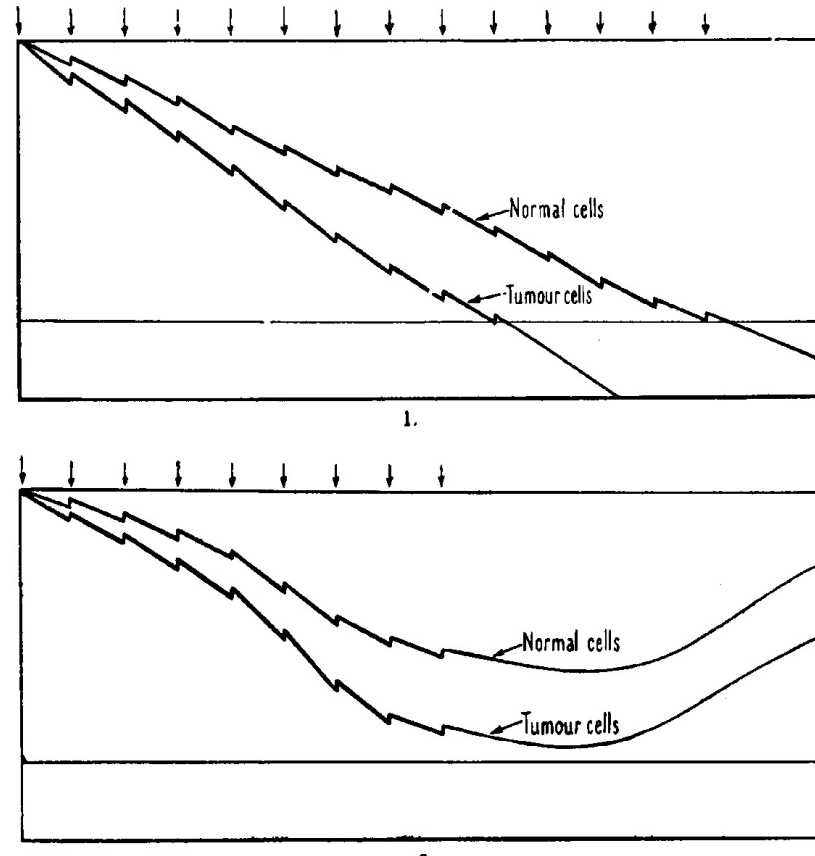
DNA herstel en fractionering

- Tumorcellen zijn vaak minder goed in staat om DNA schade te herstellen dan normale weefsels



III.2.a. Tolerantie

- Cave!



III.2.a. Tolerantie

Fractionatie

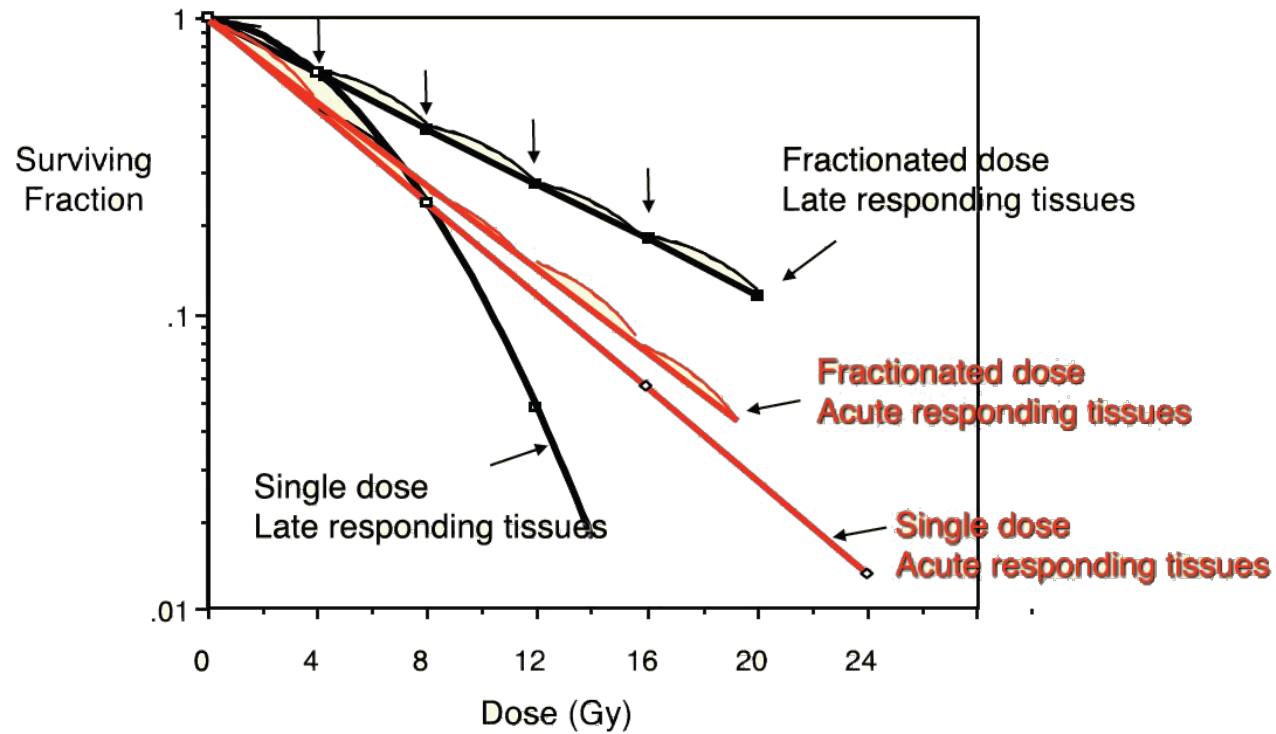
- Spaart vooral laat-reagerende weefsels
- Mogelijkheid tot herstel van DNA schade tussen de verschillende fracties



Verkleind beeld spreker
Geen tekst / foto aub

III.2.a. Tolerantie

Weefsel type en fractionatie

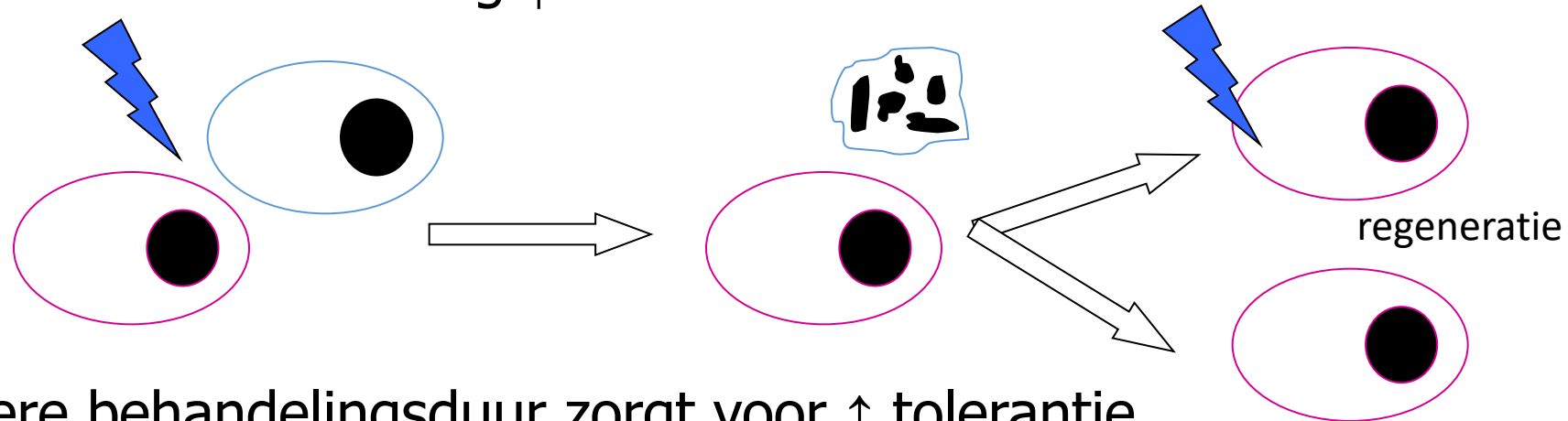


III.2.a. Tolerantie



Tolerantie en repopulatie

- Weefselregeneratie tussen verschillende fracties doet tolerantie voor bestraling ↑



- Langere behandelingsduur zorgt voor ↑ tolerantie
- Start na weefsel-specifieke latentieperiode

III.2.a. Tolerantie

Tolerantie en volume

- Bestraalde volume beïnvloedt de (klinische) **functionele tolerantie** zonder de intrinsieke radiogevoeligheid per volume-eenheid te veranderen (**structurele tolerantie**).
- **Voorbeeld:** huid/mucosale ulceratie
 - Groot volume: pijn + trage heling
 - Klein volume: minimaal discomfort + snelle heling
 - Functionele tolerantie \sim bestraald volume
 - Radiogevoeligheid van het weefsel (vb. huid) verandert niet wanneer het bestraalde volume groter is)

III.2.a. Tolerantie

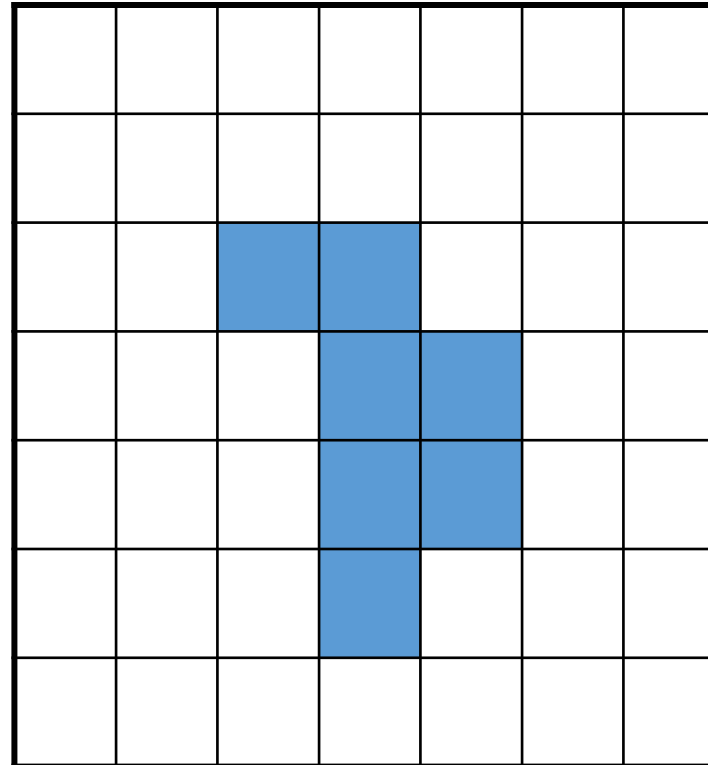
Functionele sub-units (FSU)

- Wat? grootste weefsel volume of groep cellen die vanuit een enkele overlevende clonogene cel kan regenereren
 - Discreet: nefron (nier)
 - Diffuus: huid
- Bestraling: individuele sterilisatie van FSU
 - Gevolg: schade in het bestraalde volume
 - ~ aantal gesteriliseerde FSU
 - ~ intrinsieke radiogevoeligheid, dosis, fractionatie,...

III.2.a. Tolerantie

Weefselorganisatie FSU: PARALLEL

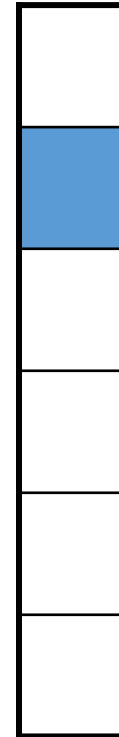
- In intrinsiek radiogevoelige weefsels
 - Vb. Long, lever, nier
 - Grote functionele reserve capaciteit
 - FSU functioneren onafhankelijk
 - Drempel-volume
 - Risico op neveneffecten \sim dosis distributie over het volledige orgaan
 - Lage dosis op groot volume kan schadelijk zijn
 - Hoge dosis op klein volume kan onschadelijk zijn
- Reserve functie bepaalt het “volume effect”



III.2.a. Tolerantie

Weefselorganisatie FSU: SERIEEL

- In intrinsiek radioresistente weefsels
 - Vb. Ruggenmerg, (slok)darm
 - Weinig/geen functionele reserve
 - Functie van orgaan \sim functie individuele FSU
 - Risico op neveneffecten \sim 'hoge dosis - hot spots'
 - Lage dosis op groot volume kan onschuldig zijn
 - Hoge dosis op klein volume kan schadelijk zijn
- Sterk "volume effect" over korte afstand
(= echte volume effect)



III.2.a. Tolerantie

Weefselorganisatie FSU

Opmerkingen:

- Mix van beide types
 - Vb: bloedvaten (serieel) in een parallel georganiseerd weefsel
 - Vb: hersenen
- Migratie van niet-bestraalde stamcellen naar het bestraald gebied → weefsel herstel
 - Vb: beenmerg, epitheel weefsel
 - Minder vaak voorkomend in parallel georganiseerde weefsels (afstand!)



Verkleind beeld spreker
Geen tekst / foto aub

III.2.a. Tolerantie

Tolerantie en volume samengevat:

- Structurele (intrinsieke) weefsel tolerantie:
 - \sim cellulaire radiogevoeligheid
 - onafhankelijk van bestraald volume
- Functionele weefsel tolerantie:
 - \sim weefsel organisatie en functionele reserve capaciteit



Verkleind beeld spreker
Geen tekst / foto aub

III.2.b. Latentietijd

- Verschillende types weefsel uiteten de stralingsschade op verschillende tijdstippen = **latentie tijd**
- Afhankelijk van de '**turn-over**' **tijd** van het weefsel
- **GEEN** indicator van radiogevoeligheid

III.2.b. Latentietijd

Turnover tijd

- Tijd nodig om alle cellen van het weefsel 1x te vernieuwen
 - Cetaanmaak vs. celverlies
- Weefselcompartimenten
 - Stamcellen
 - Prolifererende cellen
 - Functionele (gedifferentieerde) cellen



Verkleind beeld spreker
Geen tekst / foto aub

III.2.b. Latentietijd

Hoge turn-over

- Snelle vernieuwing weefsel
 - Vb: darm, huid, beenmerg,...
- Korte latentie tijd: schade komt snel tot uiting
 - Stamcellen kunnen onvoldoende functionele cellen aanmaken
 - Drempel depletie van stamcellen
 - Ernst van effect \sim graad van cel depletie
 - Vb. Droge en natte desquamatie van de huid

Lage turn-over

- Trage vernieuwing weefsel
 - Vb: hersenen, nieren, hart...
- Lange latentie tijd: schade komt pas laat tot uiting
 - Wanneer er zoveel cellen verloren gaan dat vernieuwing van het weefsel noodzakelijk is
 - Functionele cellen worden aangezet tot celproliferatie → massale celdood

III.2.b. Latentietijd

Vroege effecten

- Tijdens of kort na bestraling (dagen tot weken)
- In sneldelende weefsels
 - Hoge 'turn-over'
 - Vb: huid, darm, mucosa, beenmerg
- Meestal volledig herstel
- Repopulatie

Late effecten

- Pas maanden tot jaren na bestraling
- In alle organen
 - Vooral in weefsels met lage 'turn-over'
 - Vb: hersenen, nieren, hart
- Meestal irreversiebel
- Vaak progressief

III.2.b. Latentietijd

Vroege effecten

- Meestal van inflammatoire aard

Late effecten

- Primaire schade:
 - In het orgaan in kwestie
- Secundaire schade:
 - Door beschadiging van bloedvaten
→ onvoldoende zuurstof en voeding voor parenchymale weefsels
- Immunoreacties

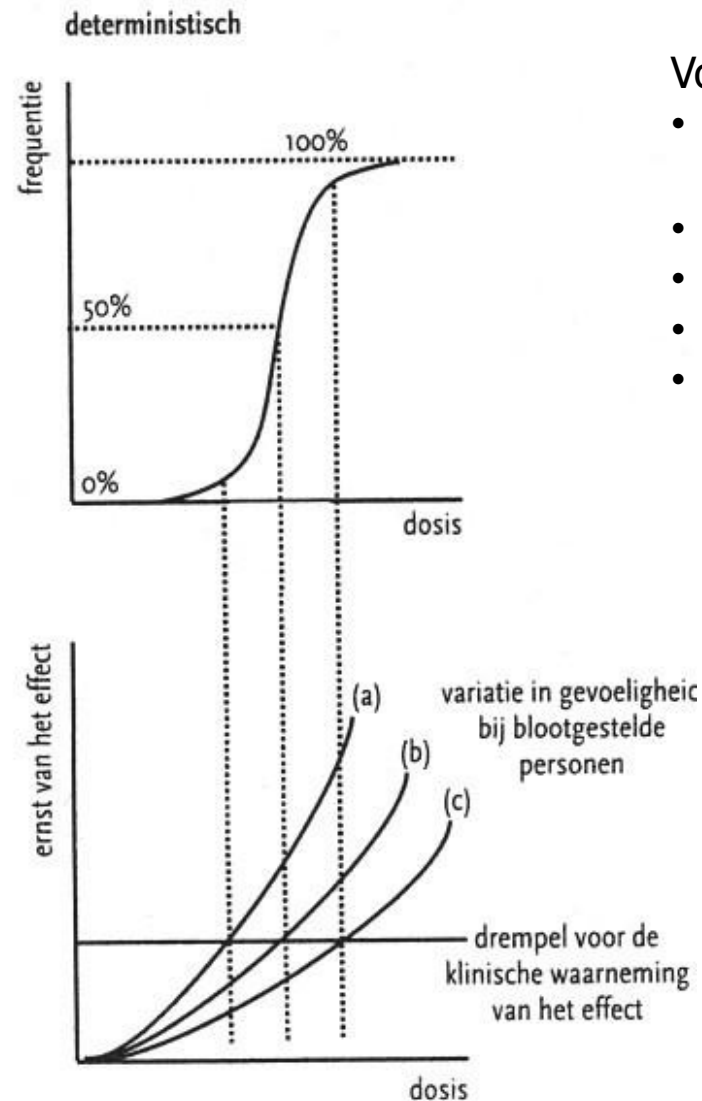
III.3. Deterministische Effecten



Verkleind beeld spreker
Geen tekst / foto aub

III.3. Deterministische effecten

- Morfologisch en functionele schade aan organen en weefsels
- Bij alle bestraalde personen
- Drempeldosis
 - Effecten pas klinisch manifest vanaf drempeldosis
 - Verschilt naargelang gevoeligheid individu
- Ernst neemt toe ifv dosis



Voorbeelden

- Acute en chronische stralingsdermatitis
- Beenmergsyndroom
- Intestinaal syndroom
- Cataract
- ...

Verkleind beeld spreker
Geen tekst / foto aub

III.3. Deterministische effecten

Algemene regels

- 1. Vroegtijdige reacties zijn meestal inflammatoir van aard**
- 2. Laattijdige necrose wordt vooral veroorzaakt door beschadiging van de fijne vasculatuur en het bindweefsel**



Verkleind beeld spreker
Geen tekst / foto aub

III.3. Deterministische effecten – Huid

Acuut - reversibel

- Erytheem
- Droge desquamatie
- Vochtige desquamatie



III.3. Deterministische effecten – Huid

Chronisch/laattijdig - irreversibel

- Atrofie
- Fibrose
- Teleangieëctasieën
- Ulceratie
- Necrose



III.3. Deterministische effecten – Huid

Behaarde huid

- Alopecia
 - Tijdelijk
 - Definitief boven bepaalde dosis
 - Alleen lokaal!

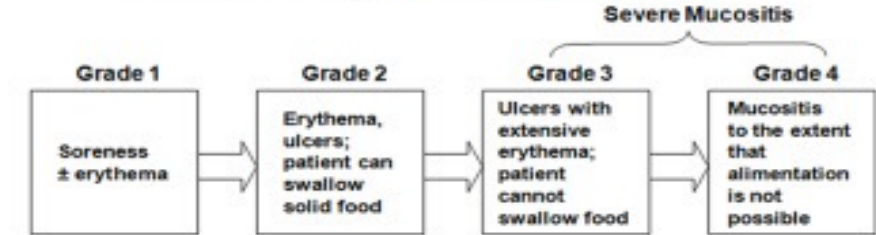


III.3. Deterministische effecten – mucosa

Acuut

- **Mond/keel:** mucositis: roodheid, pijnlijke aften, bijbesmetting met candida
- **Slokdarm:** esophagitis
- **Darm:** diarree
- **Rectum:** rectitis: slijmverlies, branderigheid, tenesmen
- **Blaas:** cystitis
- **Vulva/vagina:** mucositis, vulvitis

World Health Organization's Oral Toxicity Scale

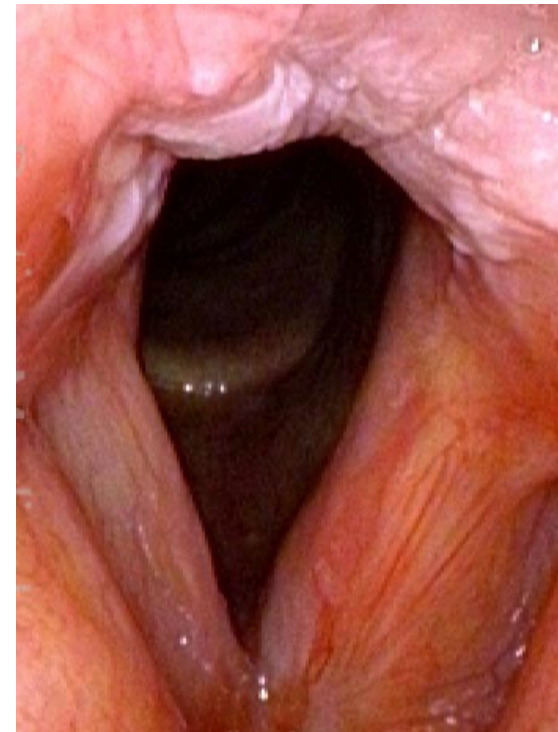
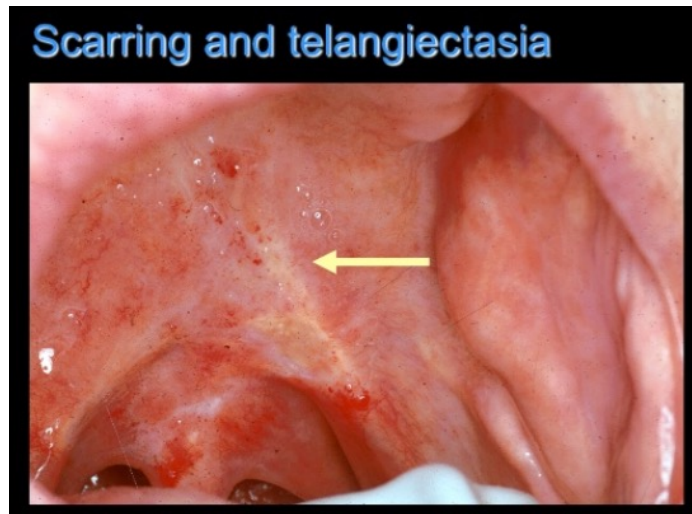


Verkleind beeld spreker
Geen tekst / foto aub

III.3. Deterministische effecten – mucosa

Chronisch/laattijdig

- Stenose, strictuur, droogheid, teleangiëctasieën
- Ulceraties, bloedingen, necrose



III.3. Deterministische effecten – beenmerg

Acuut

- Leukopenie
- Thrombopenie
- Anemie

Erger in combinatie met chemotherapie !

CAVE soms grote volumes beenmerg in het bestralingsveld zitten: 25-50% vh beenmerg

vb pancranieel + rachis bij medulloblastoma

vb hemibody bestraling voor uitgebreide botmetastasen



Verkleind beeld spreker
Geen tekst / foto aub

III.3. Deterministische effecten – ovaria

- Extreem gevoelig voor bestraling: premature menopauze, infertiliteit onomkeerbaar
 - 2 x 2 Gy 40% menopauze op 20j, 90% op 35j
- Toepassing: radiocastratie

III.3. Deterministische effecten – testis

- Kiemcellen zeer gevoelig!
2.5 Gy definitieve steriliteit
- Testosteronproductie veel meer resistent aan bestraling:
Pas vanaf 30 Gy vermindering testosteron productie: in de klinische praktijk komt dit zelden voor.

III.3. Deterministische effecten – spier

Laattijdig: atrofie



III.3. Deterministische effecten - tolerantiedosissen

Enkel geldig indien dosis van 2 Gy per dag

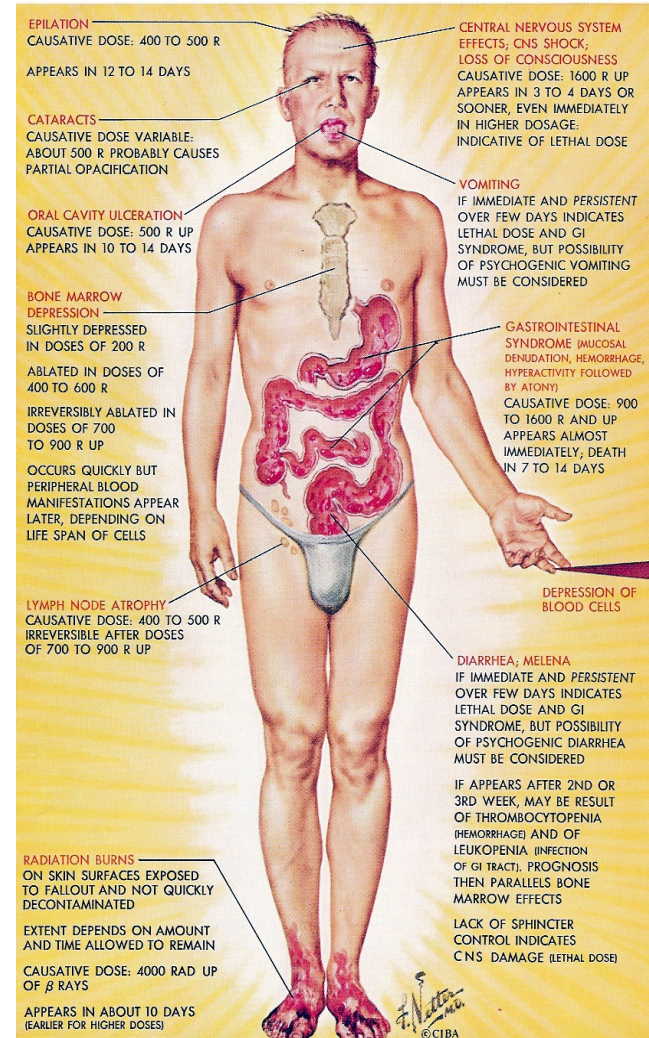
Vasculatuur	Teleangiectasieën, sclerose	> 40 Gy
Bot	groeischijven: groeistop !	> 20 Gy
Lever	Hepatitis, fibrose	> 30 Gy
Nier	nefritis	> 20 Gy
Myelum	myelitis	> 50 Gy
Hersenen	necrose	> 60 Gy
Longen	pneumonitis, fibrose	> 20 Gy
Hart	acuut myocard infarct (tgv vernauwing coronairen)	> 30 Gy

III.3. Deterministische effecten – TBI

TBI = total body irradiation

Gegevens over TBI effecten:

- Ongevallen
- Fallout – proefnemingen
- Hiroshima – Nagasaki
- Medische gegevens TBI – HemiBI ...
- Tsjernobil



Verkleind beeld spreker
Geen tekst / foto aub

III.3. Deterministische effecten – TBI

Effecten bij hoge dosis

- Stralingsongeval waarbij volledige lichaam of grote delen ervan bestraald worden
 - vb. Atoombommen
- Stralingsziekte:
 - Vaak dodelijke afloop
 - Afhankelijk van de dosis: 3 stralingsyndromen

Stralingsyndroom	Gemiddelde levensduur	Minimale dosis
Hersensyndroom	Uren tot 2 dagen	50-100 Sv
Darmsyndroom	4 dagen	10 Sv
Beenmergsyndroom	10 dagen	~ 1 Sv

III.3. Deterministische effecten – TBI

Hersensyndroom

- Na totale lichaamsbestraling of bestraling van het hoofd met zeer hoge dosis gegeven in zeer korte tijd.
- Enkel na ernstig ongeval of gebruik van kernwapens
- Oedeemvorming in de hersencellen
- **50 Gy** dood binnen 2-3 dagen
- Prodromen **confusie**
 agitatie
 bewustzijnsdaling
- Latentie: enkele uren; Na 5-6 uren: **diarree, convulsies, coma, dood**
- Behandeling: nutteloos

III.3. Deterministische effecten – TBI

Darmsyndroom

- Na totale lichaamsbestraling of bestraling van de buikholte (10 Gy)
- Stamcellen en prolifererende cellen in de crypten worden massaal gedood
- Latentietijd 2 à 5 dagen
- Schade aan GI en beenmerg: darmvilli gedenudeerd, vochttek deshydratie, sepsis, >10 Gy geen recuperatie villi
- **Malaise, anorexie, ernstige diarree, koorts, deshydratie, elektrolytstoornissen**
- Individu sterft door deshydratie en verstoring in de mineraalhuishouding; tijdstip dood afhankelijk van dosis (3 à 10 dagen)
- Behandeling: correctie elektrolyten en vochtbalans, transfusie, antibiotica, i.v. voeding

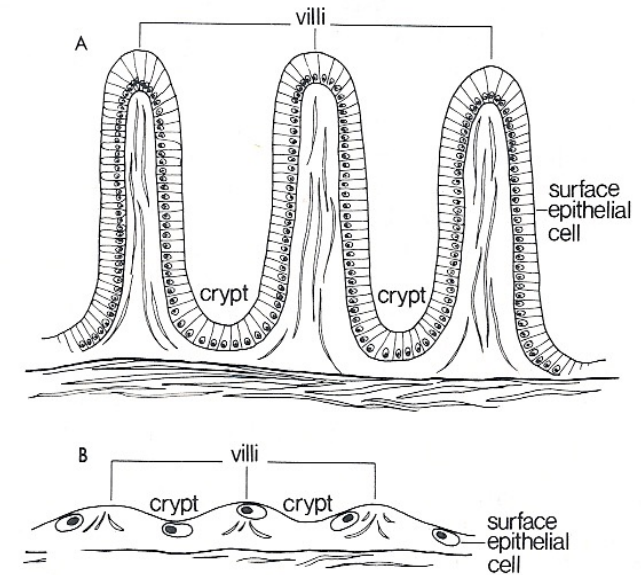


FIG 7-4.
Diagrammatic representation of changes in the small intestine following total body exposure in the dose range of the GI syndrome. A, preirradiation; B, postirradiation.

III.3. Deterministische effecten – TBI

Beenmergsyndroom

- Na totale en homogene lichaamsbestraling
 - Reden: hematopoiëtisch en lymfopoiëtisch weefsel over volledige lichaam verspreid
 - LD 50/60 **3 Gy** (lethale dosis bij 50% over 60 dagen)
- Vooral aantal overlevende stamcellen van belang
- Latentietijd: dagen – 3 weken
- Symptomen:
 - 1-2 dagen: lymfopenie en granulopenie → infecties
 - 7-10 dagen: trombocytopenie → bloedingen → anemie
- Herstel: afhankelijk van dosis (10 Gy altijd lethaal)
- Behandeling: transfusie, antibiotica, antischimmelproducten, beenmergtransplantatie

III.3. Deterministische effecten – TBI

Effecten bij lage dosis

- Deterministische effecten:
 - Embryonale en prenatale effecten
 - Vb. Geen innesteling, misvormingen, groeiachterstand
 - Relatie oorzaak-gevolg moeilijk vast te stellen (spontane incidentie congenitale afwijkingen ~6%)
 - Bestraling verwekt **geen specifieke afwijkingen** (alle afwijkingen zijn mogelijk)
 - Embryo zeer gevoelig aan bestraling
 - Cellen zijn ongedifferentieerd
 - Hoge cel delingsactiviteit
 - Cellen zijn de “ouders” van miljoenen dochtercellen → schade wordt doorgegeven
- Stochastische effecten (zie verder)

III.3. Deterministische effecten – TBI

Effecten bij lage dosis

- Teratogene effecten
 - Dosis NA bevruchting
 - Ontwikkelingsstoornissen
 - Mentale retardatie (ernst \sim dosis)
- Stochastische effecten
 - Verhoogde inductie stralings-geïnduceerde tumoren bij kind
 - Mentale retardatie (geen drempeldosis)

Gevoeligheid embryo aan ioniserende straling: Wet van **Bergonié en Tribondeau** (1906)

Een weefsel is des te meer stralingsgevoelig naarmate:

- **De samenstellende cellen minder gedifferentieerd zijn**
- **De cellen een grotere mogelijkheid tot proliferatie hebben**
- **De cellen sneller delen**



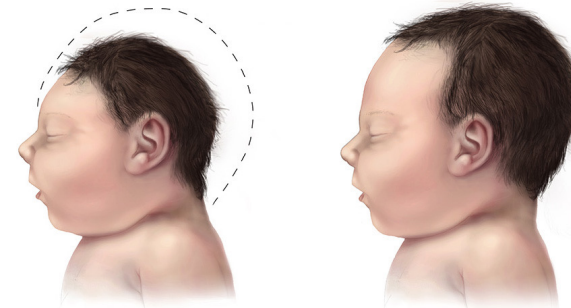
Verkleind beeld spreker
Geen tekst / foto aub

III.3. Deterministische effecten – TBI

Effecten op menselijke embryo's

Informatie: bekomen uit atoombom-overlevers, ongevallen, beroep, medisch diagnostisch en therapeutisch

- eerste 3 weken: groot aantal embryo's spontaan geaborteerd
- 6-11 weken: zware afwijkingen in vele organen
- 11-16 weken: mentale retardatie, microcephalie, groeiachterstand
- >20 weken: functionele defecten
- **Voorbeeld:** Japan: kinderen in utero (8-15 w) bestraald
 - 1600 gevallen bestudeerd
 - gevolg: *microcephalie, retardatie*
 - 0.1 tot 1 Gy: dose-response
 - **boven 1 Gy: 100 %**



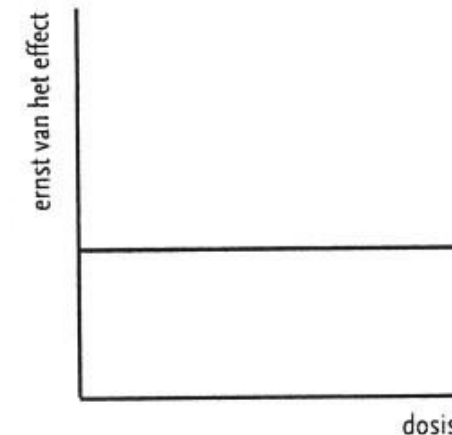
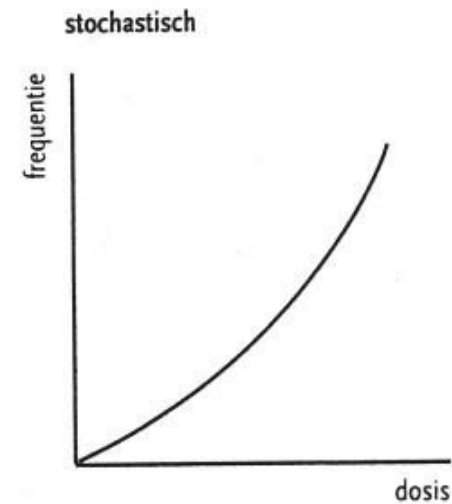
III.4. Stochastische Effecten



Verkleind beeld spreker
Geen tekst / foto aub

III.3. Stochastische effecten

- Genetische effecten (geslachtscellen) en tumorinductie (somatische cellen)
- Kans op inductie stijgt met dosis
- Geen drempeldosis
- Ernst onafhankelijk van dosis
- Effect treedt op bij sommige bestraalde subjecten maar niet allemaal



Voorbeelden

- Carcinogenese
- Genetisch risico

III.3. Stochastische effecten

Oorzaak moeilijk aantoonbaar

- Lange periode tussen schade inductie (bestraling) en expressie van het effect
 - Associatie \neq oorzakelijk verband
- Effecten zijn vaak aspecifiek
 - Bestraling verhoogt enkel de frequentie van een bepaalde genetische mutatie die normaal ook voorkomt bij de bevolking
- Hoge spontane frequentie van kanker



Verkleind beeld spreker
Geen tekst / foto aub

III.3. Stochastische effecten

Associatie vs. oorzakelijk verband

- Associatie indien blijkt dat waargenomen effect (vb. tumor) bij groep blootgestelde personen niet louter door toeval te verklaren is
- Associatie = oorzakelijk verband als:
 - Effect na de blootstelling komt
 - Sterkte associatie
 - Reproduceerbaarheid
 - Dosis-effect-gradiënt
 - Biologische verklaarbaarheid



Verkleind beeld spreker
Geen tekst / foto aub

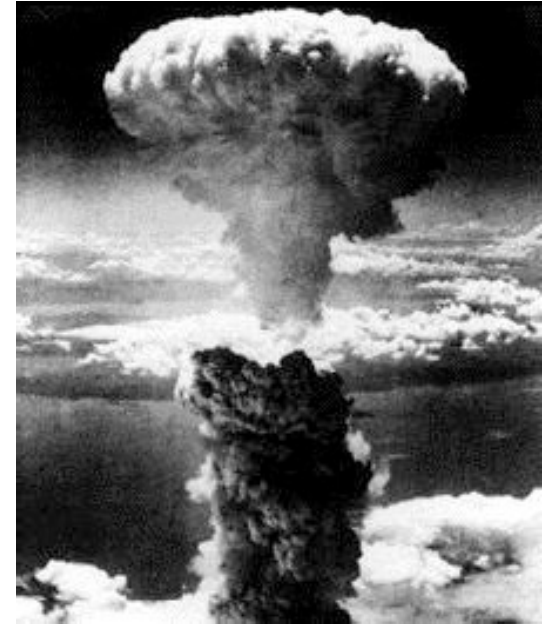
III.3. Stochastische effecten

Een groot deel van de kennis omtrent genetische effecten en tumorinductie door straling is gebaseerd op

- Dierproeven
- In vitro experimenten
- Epidemiologische studies
 - Meten gezondheidseffecten bij individuen en bevolkingsgroepen die aan een hoeveelheid ioniserende straling zijn blootgesteld die hoger is dan de normale achtergrondstraling
- Populaties
 - Overlevenden van de atoombomexplosies
 - Professionele blootstelling
 - Medische blootstelling
 - Bevolkingsgroepen die in hoge mate werden blootgesteld aan radioactieve neerslag

MAAR!

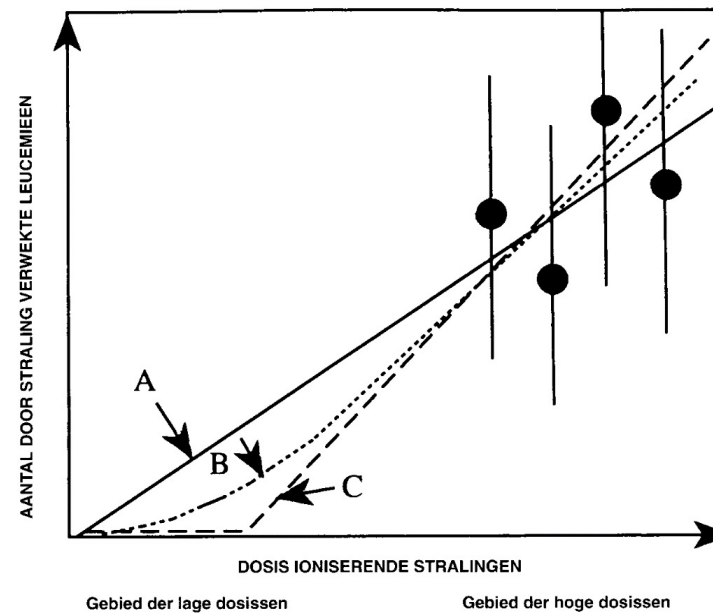
- Proefdiergegevens kunnen niet zomaar naar de mens geëxtrapoleerd worden
- Enkel epidemiologische gegevens bij de mens voor hoger dosisgebied



III.3. Stochastische effecten

Inductiefrequentie stochastische effecten

- Hoe de gegevens bekomen voor hoge dosissen extrapoleren naar lage dosissen?
 - A: Lineair?
 - B: Lineair-kwadratisch?
 - C: drempel?



III.3. Stochastische effecten

Inductiefrequentie stochastische effecten

- **DAAROM** GEEN drempeldosis voor stochastische effecten
 - Uit veiligheidsoverwegingen
 - Geen 'veilige'dosis: elke blootstelling aan bestraling leidt tot een zekere verhoging van het risico op stochastische effecten
 - Dit i.t.t. deterministische effecten: wel drempeldosis

Bestraling = carcinogeen



Verkleind beeld spreker
Geen tekst / foto aub

III.3. Stochastische effecten - carcinogenese

Botkanker: uurwerkmaaksters (jaren '30): radium

Leverkanker: oud radioactief contrastproduct thorostrast

Longkanker: uraniummijnen

Schildklierkanker: thymusbestraling bij kinderen

Borstkanker: Japan, RT voor goedaardige aandoeningen, frequente fluoroscopie (TBC), mediastinale RT voor lymfomen

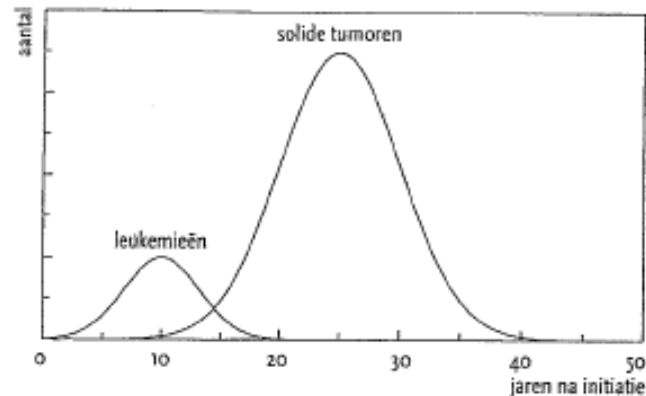
Huidkanker: vroeger bij radiologen, techniekers, of na RT voor goedaardige aandoeningen, bv. acné



III.3. Stochastische effecten - carcinogenese

Latentieperiode voor tumorgroei bij de mens

- Verhoging risico op leukemie na relatief korte latentieperiode (7 – 12 j)
- Als de frequentie van leukemie daalt, neemt deze voor de solide tumoren toe (20 – 30 j)



figuur 5-8 Optreden van tumoren als functie van het aantal jaren na initiële gebeurtenis (bijvoorbeeld bestraling).

III.3. Stochastische effecten - carcinogenese

Risico op tumorinductie

Totaal aantal personen	1 000 000
Aantal doden per jaar	9000
Aantal doden per jaar door fatale tumor	2350
Aantal extra sterfgevallen door fatale tumor na 1mSv (over ganse levensduur)	50

Incidentie radiogene kankers daalt dankzij

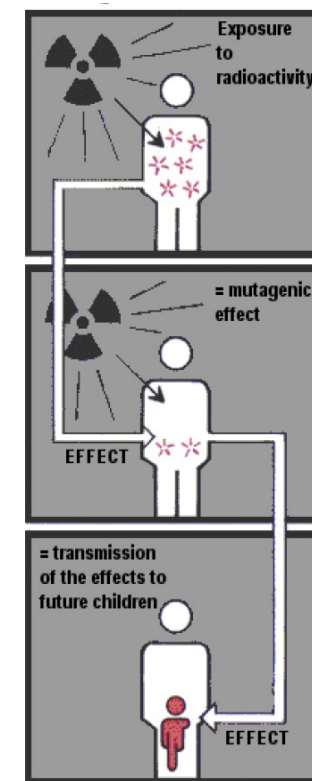
- Reglementering, radioprotectie
- Beter indicaties diagnose/therapie



Verkleind beeld spreker
Geen tekst / foto aub

III.3. Stochastische effecten – genetische effecten

- Veranderingen in DNA door straling in geslachtscellen van één van de ouders
- Dosis VOOR bevruchting
- = genetische veranderingen die van nature optreden
 - Verhoging van frequentie van de reeds bekende genetische afwijkingen
 - Geen 'nieuwe' afwijkingen
 - Meestal recessief (vaak niet zichtbaar in 1ste generatie nakomelingen)



III.3. Stochastische effecten – genetische effecten

Afwijkingen in geslachtscellen kunnen aanleiding geven tot

- Geen innesteling bevruchte eicel
 - Bevruchte eicel ontwikkelt zich niet
 - Abortus/doodgeboorte
 - Kinderen met erfelijke afwijkingen
-
- Voor risicoschattingen: enkel levend geboren kinderen

Mutatieincidentie stijgt lineair met dosis

- Relatie dosisdebiet
- Doubling dose 1 Gy (Doubling dose = dosis nodig om de 'spontane mutatie rate' in een bepaalde populatie te verdubbelen)



Verkleind beeld spreker
Geen tekst / foto aub

III.3. Stochastische effecten – genetische effecten

Risico op genetische schade

Totaal aantal levend geboren kinderen 1 000 000

Natuurlijke frequentie congenitale
afwijkingen (bij geboorte) 60 000

Aantal afwijkingen extra na bestraling van
één van de ouders met 1 mSv 10

Kans op ernstige genetische aandoeningen in 1^{ste} generatie =
 $10/10^6/\text{mSv}$



Verkleind beeld spreker
Geen tekst / foto aub

Bedankt voor uw aandacht

Contactgegevens

philippe.bulens@jessazh.be – philippe.bulens@zol.be

 **@PhilippeBulens**



Verkleind beeld spreker
Geen tekst / foto aub