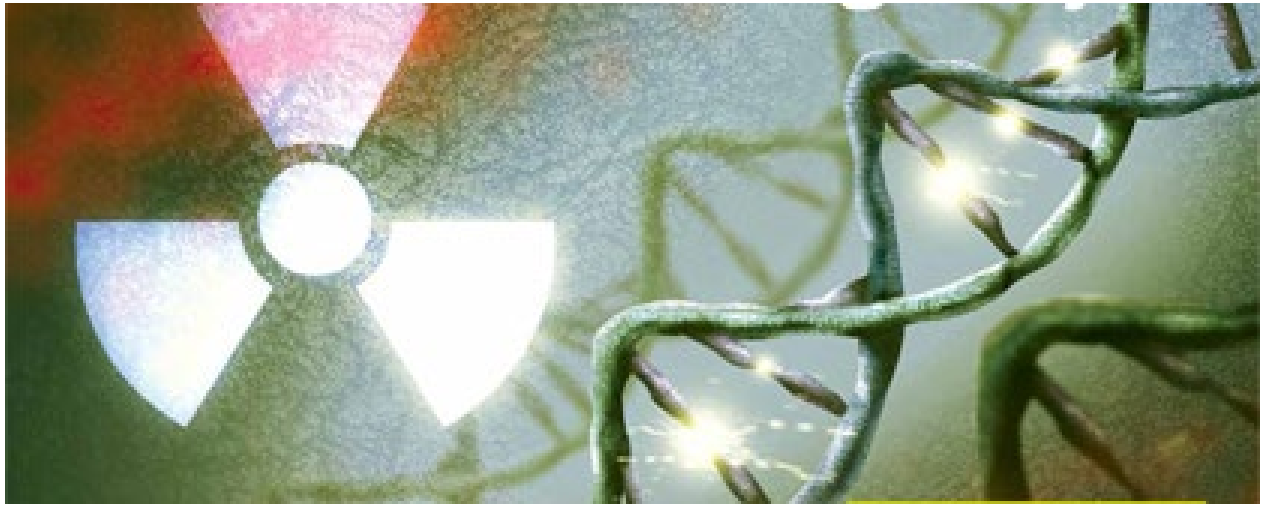
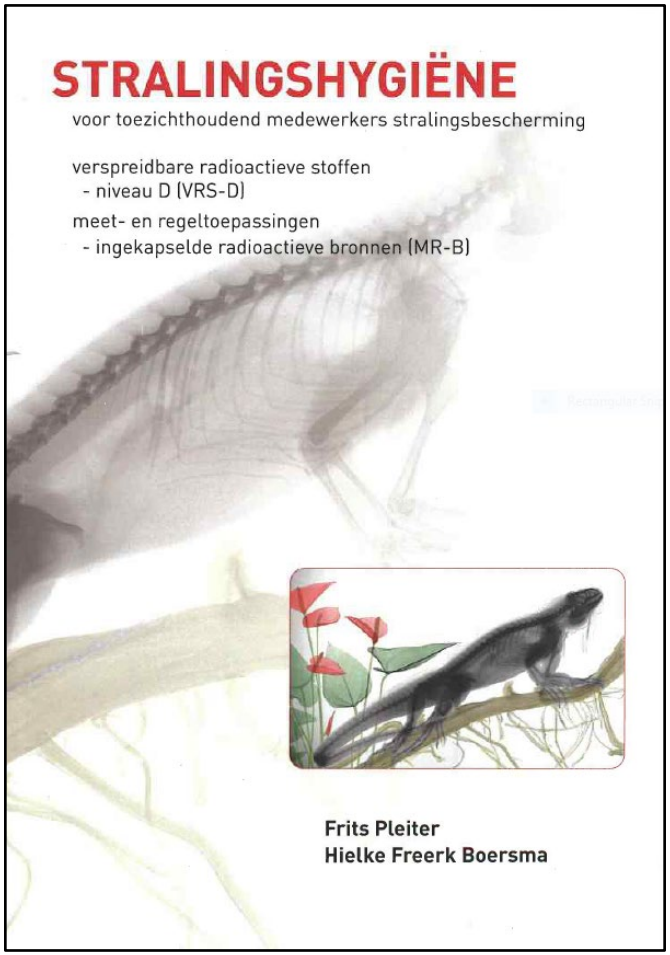




André Zandvoort
SBE/GARP

rijksuniversiteit groningen



Hoofdstuk Biologische effecten van ioniserende straling

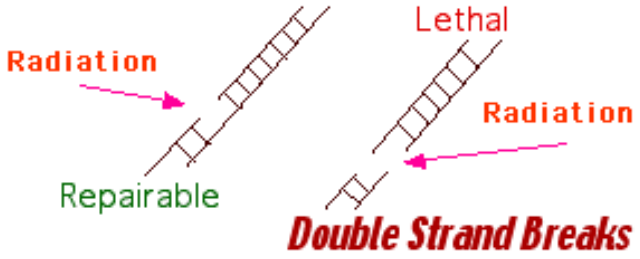
rijksuniversiteit groningen

MOLECULAR DAMAGE



DNA Base Damage
Mitotic Division Delay

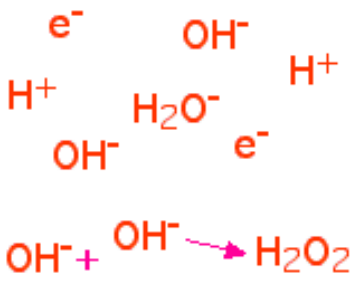
Single Strand Breaks

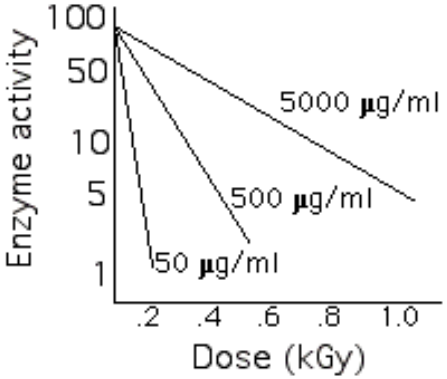


Direct Action

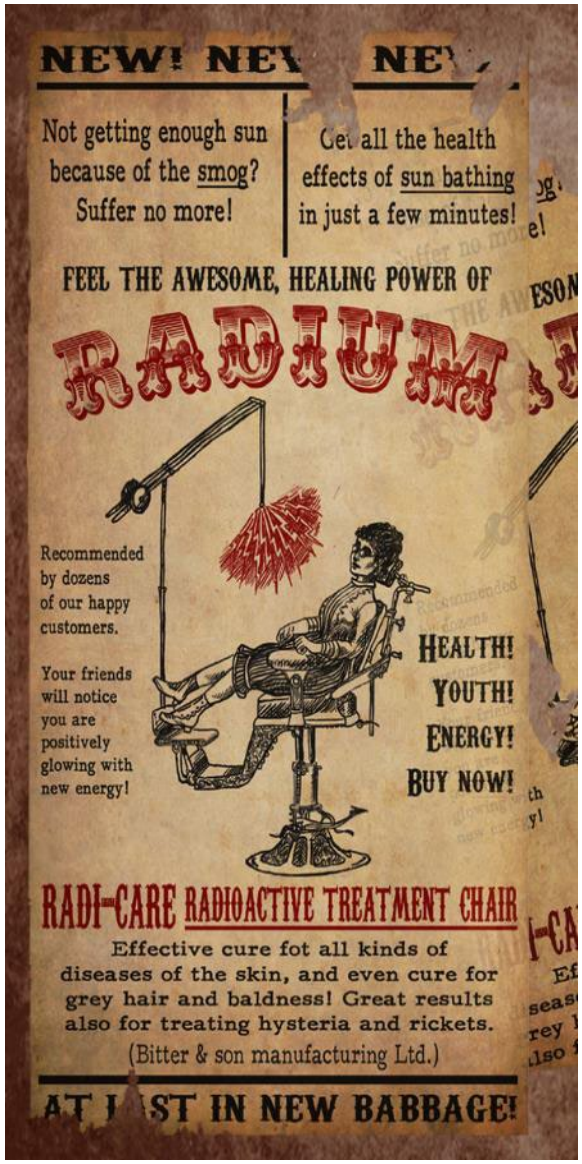
Indirect Action

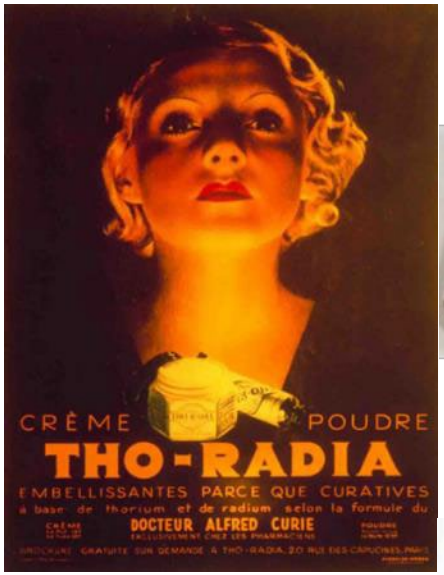
Free Radicals

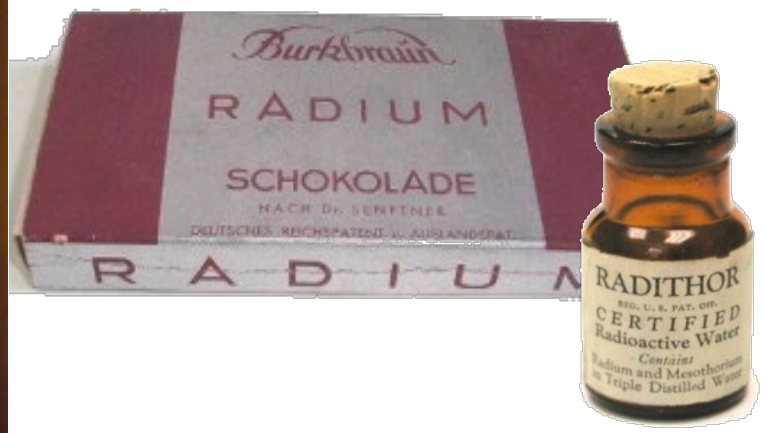




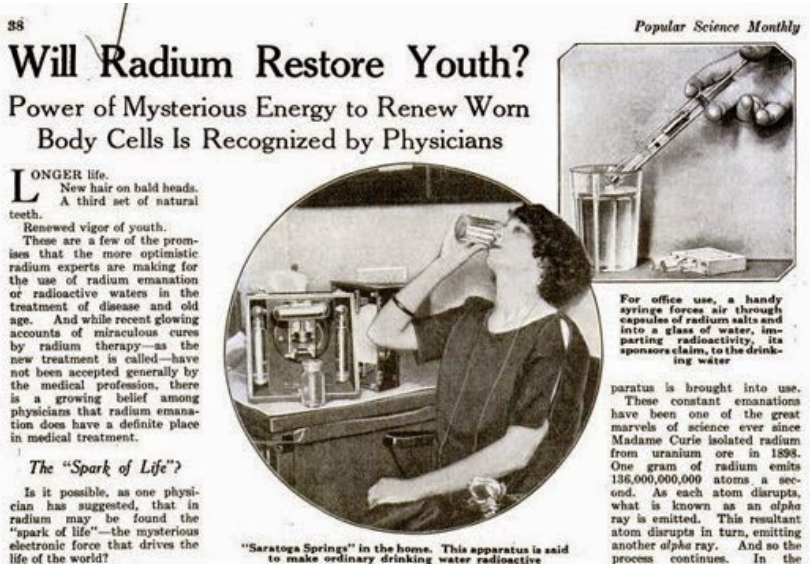
https://sdsu-physics.org/radiationphysics











38 Popular Science Monthly

Will Radium Restore Youth?

Power of Mysterious Energy to Renew Worn Body Cells Is Recognized by Physicians

LONGER life. New hair on bald heads. A third set of natural teeth.

Renewed vigor of youth.

These are a few of the promises that the more optimistic radium experts are making for the use of radium emanation or radioactive waters in the treatment of disease and old age. And while recent glowing accounts of miraculous cures by radium therapy—as the new treatment is called—have not been accepted generally by the medical profession, there is a growing belief among physicians that radium emanation does have a definite place in medical treatment.

The "Spark of Life"?

Is it possible, as one physician has suggested, that in radium may be found the "spark of life"—the mysterious electronic force that drives the life of the world?

"Saratoga Springs" in the home. This apparatus is said to make ordinary drinking water radioactive

For office use, a handy syringe forces air through capsules of radium salts and into a glass of water, imparting radioactivity, its sponsors claim, to the drinking water

paratus is brought into use.

These constant emanations have been one of the great marvels of science ever since Madame Curie isolated radium from uranium ore in 1898. One gram of radium emits 136,000,000,000 atoms a second. As each atom disrupts, what is known as an *alpha* ray is emitted. This resultant atom disrupts in turn, emitting another *alpha* ray. And so the process continues. In the

rijksuniversiteit groningen





RADIOACTIVE SOURCE REPLACEMENT

The radioactive sources in your Gilbert Atomic Energy Lab will, in a period ranging from 1 to 50 years, deteriorate with time. Therefore, when replacement of your Alpha, Beta, Gamma or Cloud Chamber sources is required (see inside back cover of this manual) fill in the coupon below and send it to The A. C. Gilbert Company. You will be notified as to cost and mailing.

IMPORTANT!

NO REQUEST FOR RADIOACTIVE SOURCE REPLACEMENT CAN BE HONORED BY THE A. C. GILBERT COMPANY UNLESS IT IS ACCOMPANIED BY THE COUPON BELOW. KEEP THIS SHEET IN A SAFE PLACE, PREFERABLY WITH THE MANUAL OR WITH THE ATOMIC ENERGY LAB ITSELF.

rijksuniversiteit groningen

Onderwerpen:

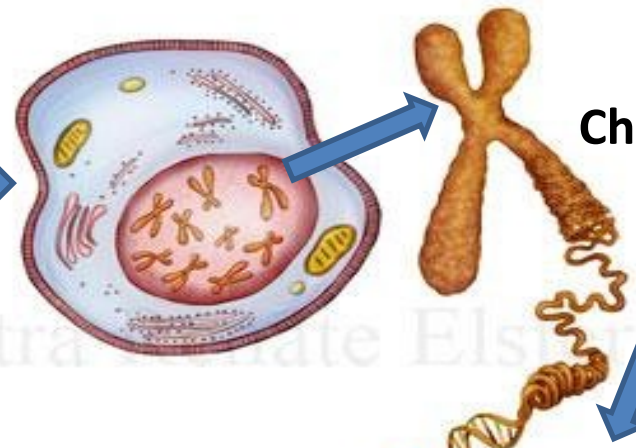
1. Biologie: Cellen, DNA en eiwitten
2. Effecten van straling op de cel
3. Effecten van straling op de mens
4. Kansgebonden effect
5. Weefselreacties
6. Effect op ongeboren kind
7. Effect op nageslacht
8. Risicogetallen
9. Medische toepassingen

1: Biologie: Cellen, DNA en Eiwitten

Mens
(organisme)

Cellen
100.000.000.000.000 = 10^{14} per individu





Chromosomen

Genen
(code voor erfelijke eigenschappen)



DNA

rijksuniversiteit groningen

DNA

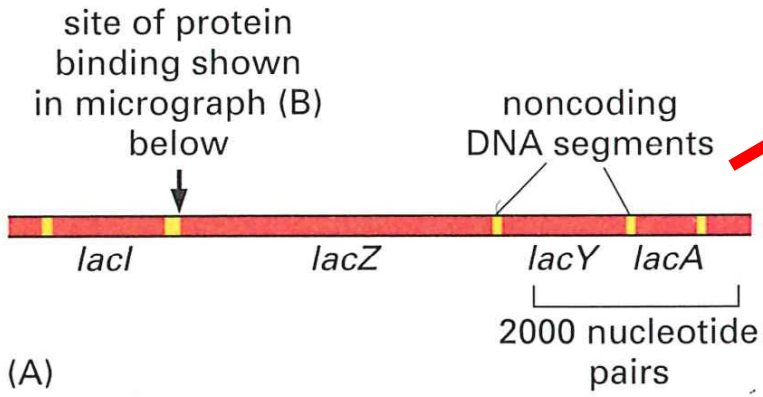
DNA is verdeeld over chromosomen

mens: 23 paren → 46 chromosomen

Chromosomen bevatten genen

DNA codeert voor genen

Genen coderen voor eiwitten





chromosomenpaar

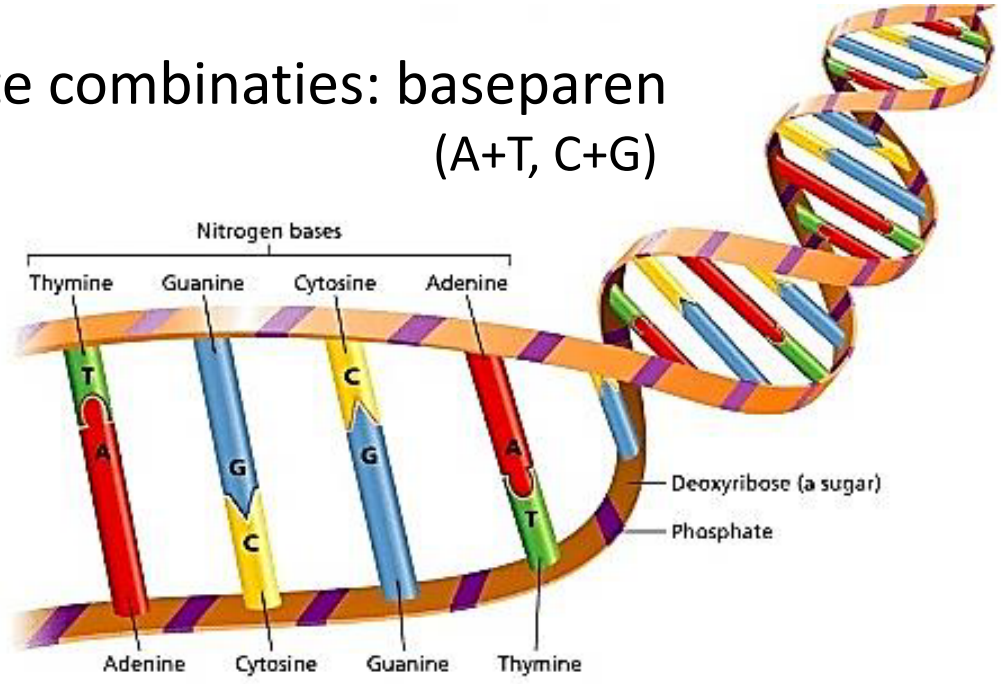
DNA, erfelijke informatie

DNA is de drager van de erfelijke informatie

Genetische code bestaat uit 4 bouwstenen (basen)

- Adenine **A**
- Guanine **G**
- Cytosine **C**
- Thymine **T**

Vaste combinaties: baseparen
(A+T, C+G)

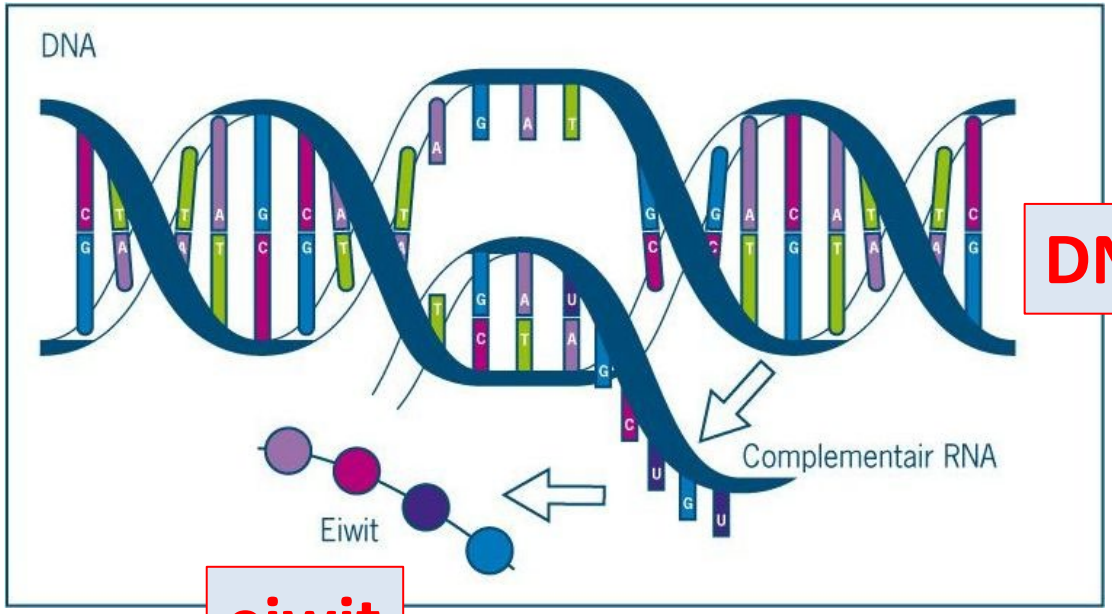


Dubbele helix

rijksuniversiteit groningen

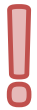
In de cel: van DNA naar eiwit

Elke soort cel maakt eigen set eiwitten uit het DNA



DNA

eiwit



In de cel: DNA en eiwit

Elke cel heeft DNA nodig om eiwitten te maken

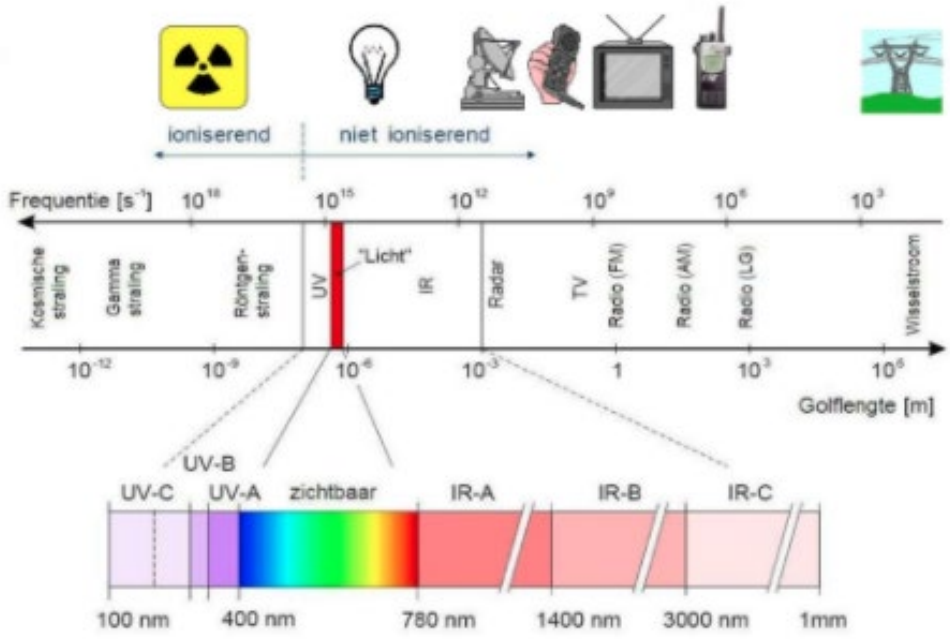
Elke lichaamscel heeft allerlei **eiwitten** nodig:

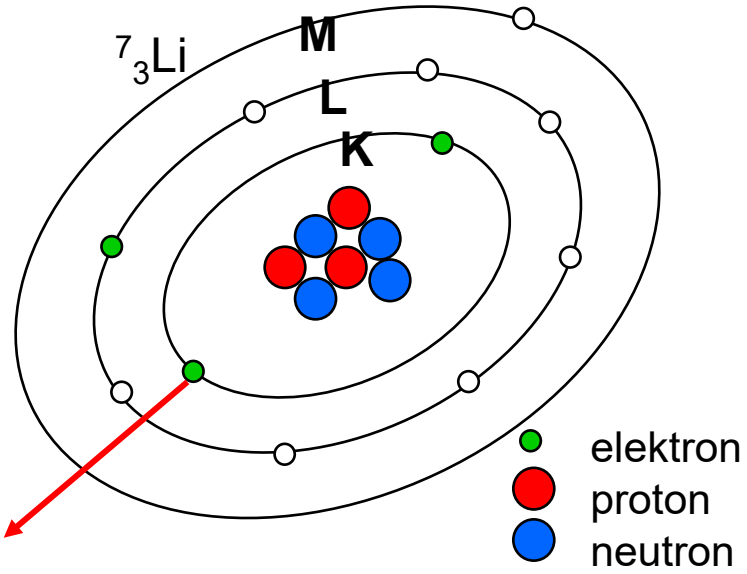
- Voor de bouw of het herstel van je lichaamscellen
- Enzymen zijn verantwoordelijk voor de stofwisseling
- Hormonen zorgen voor de communicatie tussen cellen en hun omgeving
- Eiwitten voor reparatie en vorming van nieuw DNA
- Vorming van nieuwe cellen door celdeling
- Etc.

2: **Ioniserende straling**

Ioniserende straling: **hoge stralingsenergie**

Energie hoog genoeg om elektronen los te slaan uit atoom

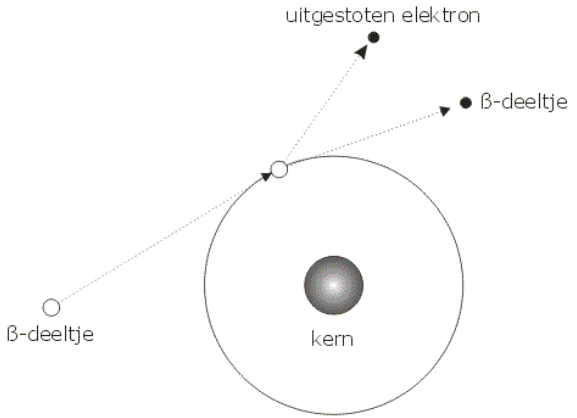




Ionisaties:
veroorzaken stralingsschade

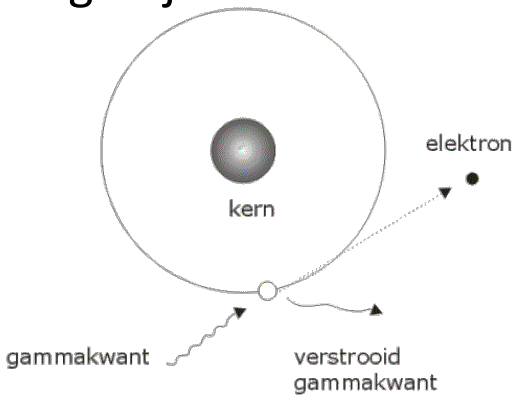
rijksuniversiteit groningen

Ionisatie



β-deeltjes → inelastische botsingen → ionisatie

γ-deeltjes en Röntgen-straling → Compton-effect → energierijke elektronen → ionisatie

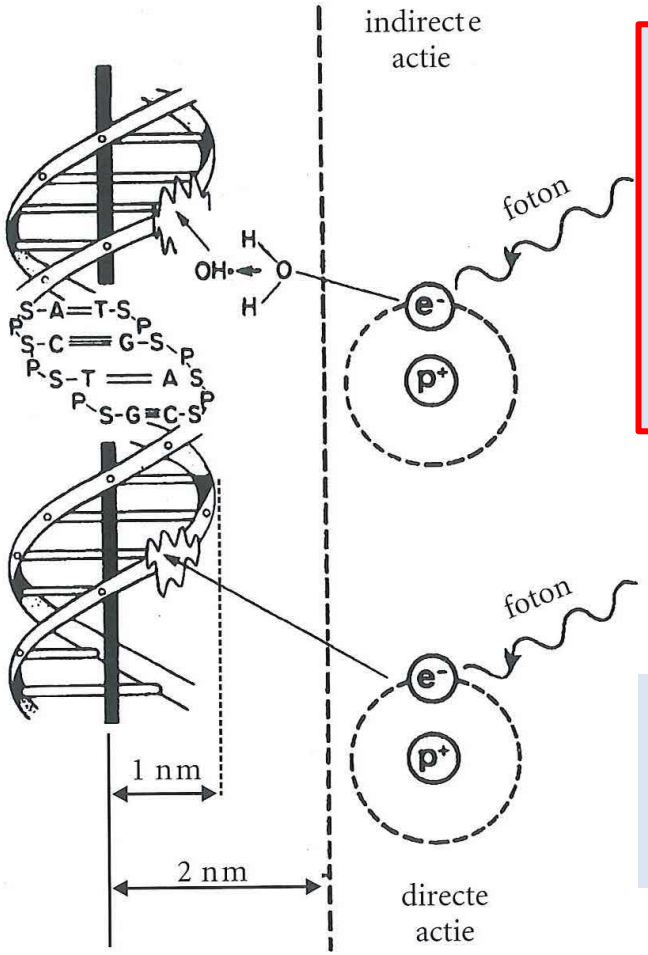


Ionisaties initiëren stralingsschade:

- Schade op moleculair en cellulair niveau

Ionisatie is het proces waarmee een atoom of molecuul uit ongeladen toestand een elektron kwijtraakt of er een bij krijgt en als gevolg daarvan verandert in een **geladen deeltje**, ook wel ion genoemd. **Ionisatie** is geen spontaan proces. Hiervoor is energie nodig, die ionisatiepotentiaal wordt genoemd.

Stralingsschade

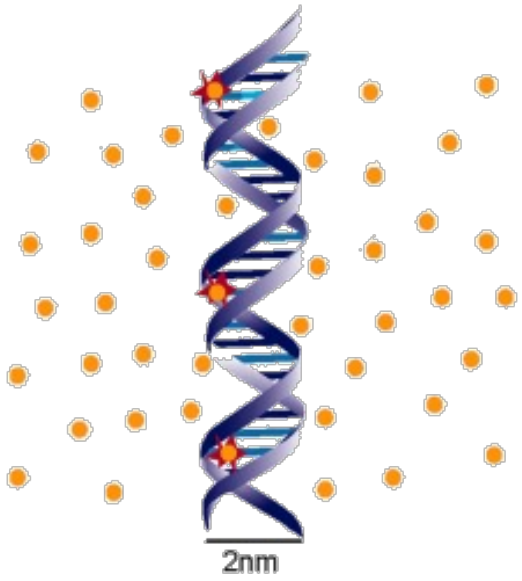


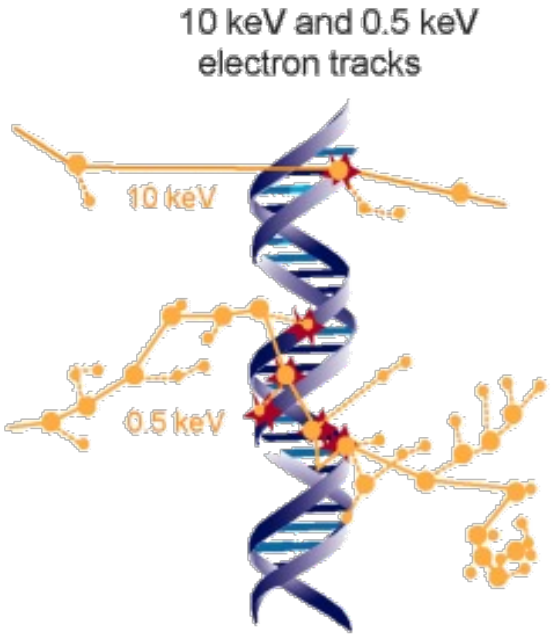
indirecte schade: belangrijkste bijdrage!

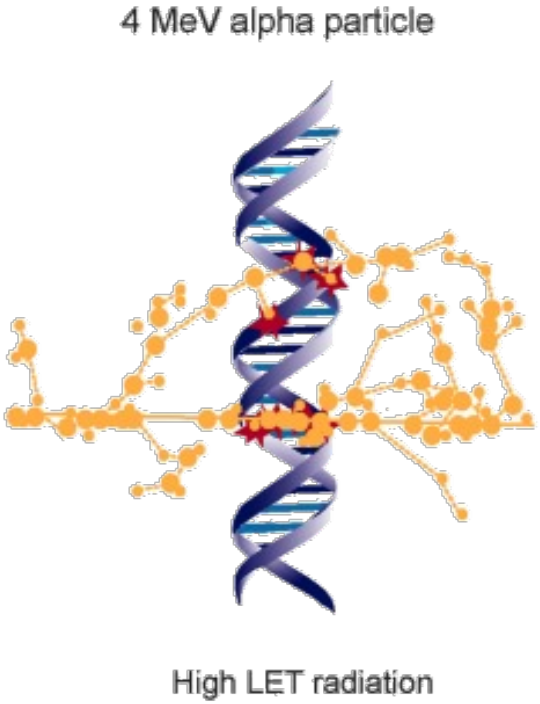
- weefsel bestaat voor 70-90% uit **water** (H_2O)
- ioniserende straling vormt **vrije radicalen H• en •OH**
- Vrije radicalen zijn erg reactief: veroorzaken schade aan biomoleculen zoals DNA

directe schade

- door ionisatie: **beschadiging van biomoleculen** (koolhydraat, eiwit, vet, DNA, ...)



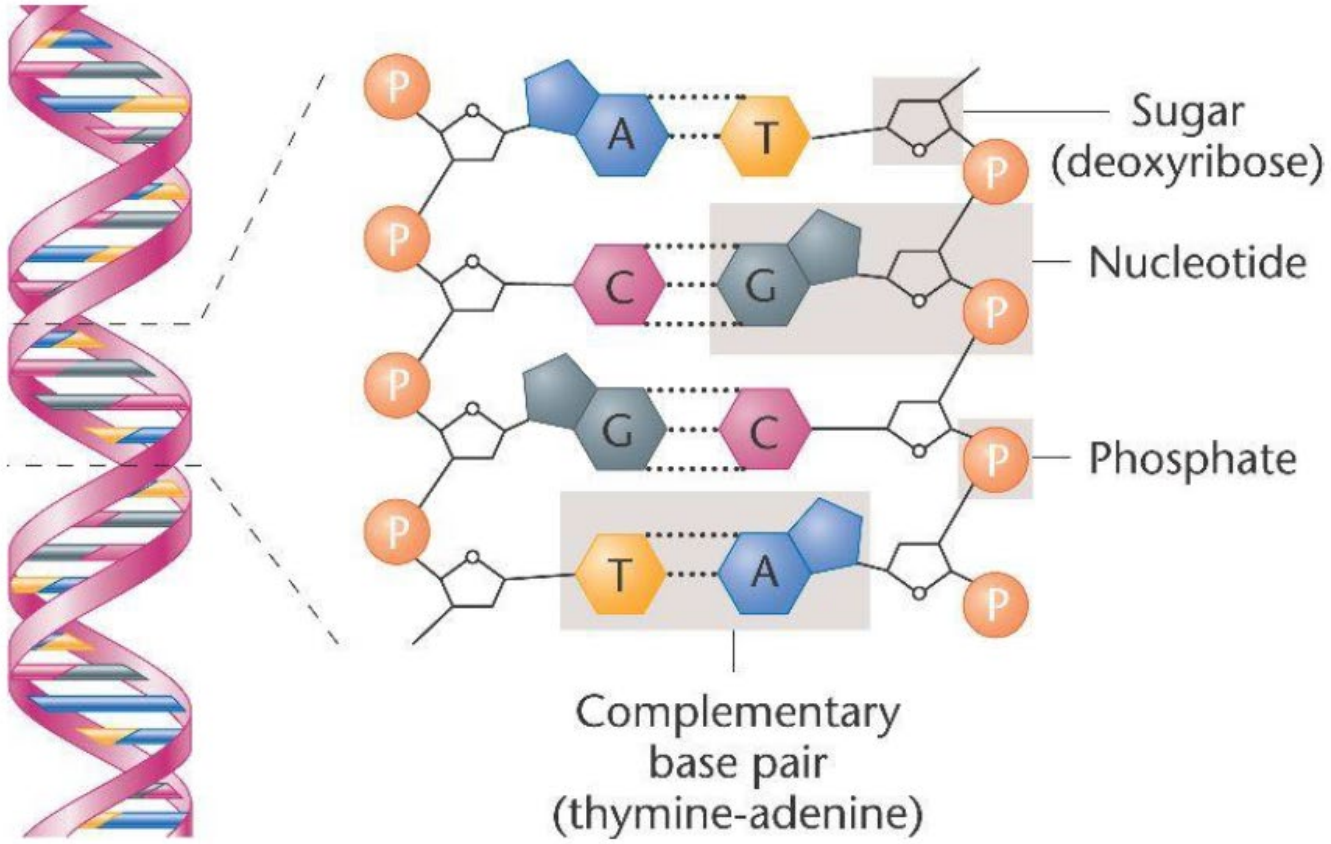




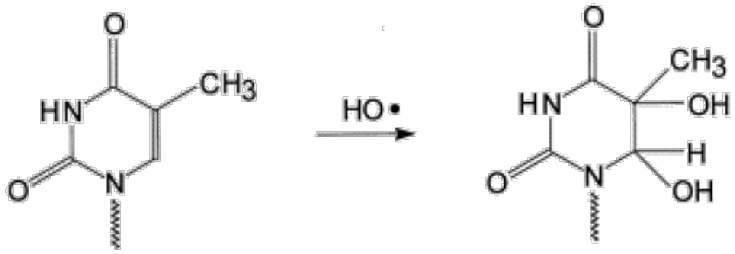
LET = Linear Energy Transfer

Nucleic Acids Research, 2013, Vol. 41, No. 16 7589–7605

rijksuniversiteit
groningen



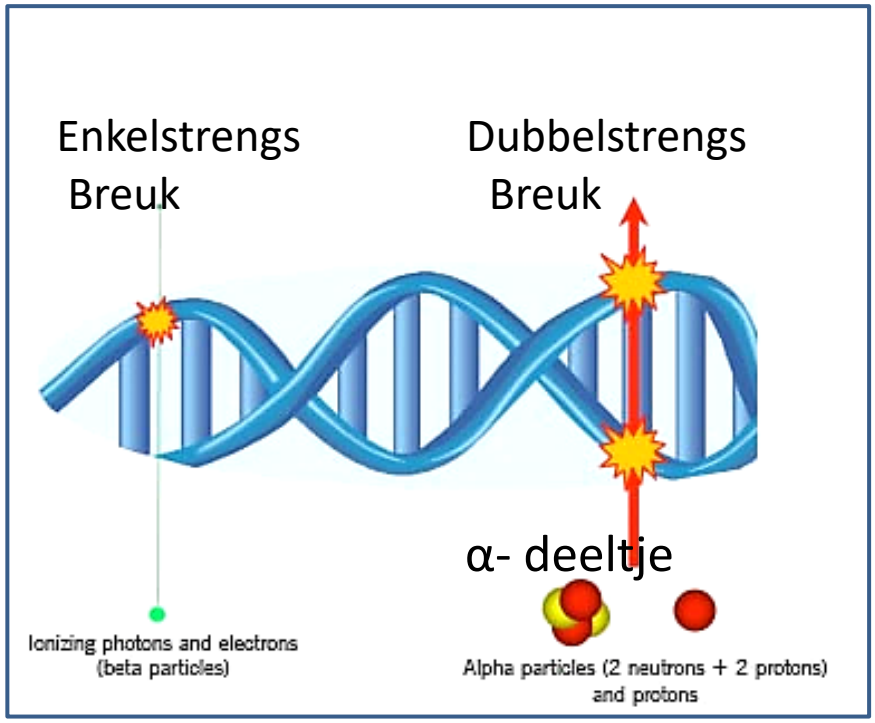
Watson and Crick, Nature, 1953



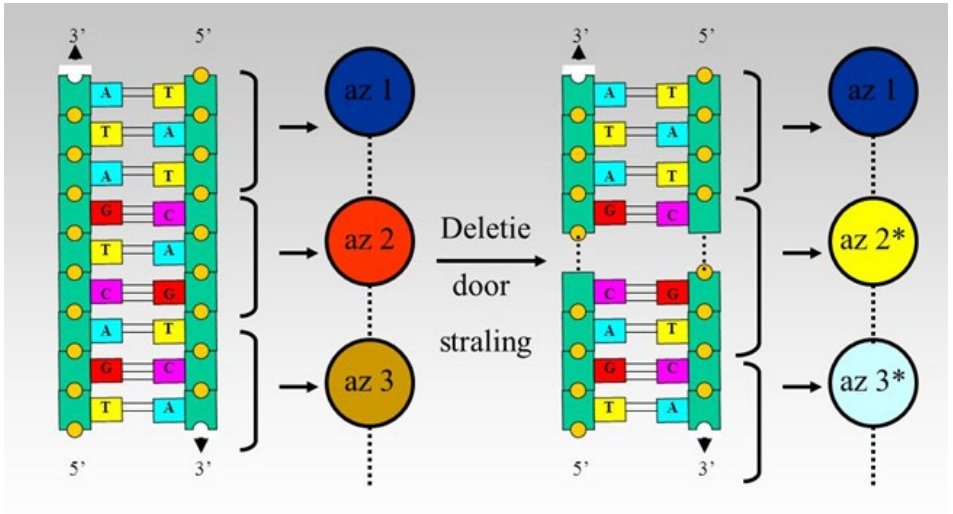
thymine thymine glycol

Stralingsschade

Breuk aan **zijkant DNA helix**



Verlies of verandering
van **DNA basen**



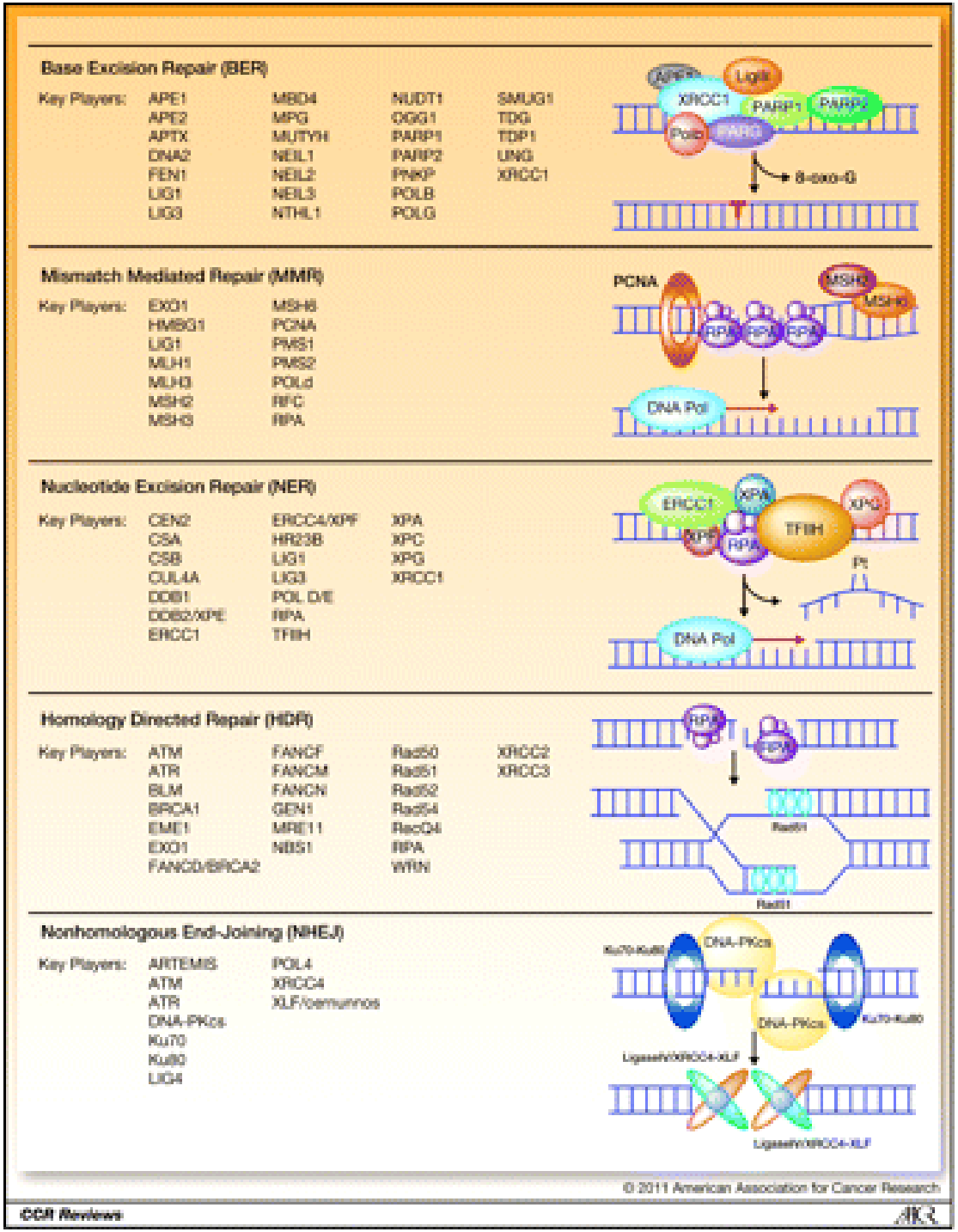
Gevolg: DNA functioneert niet goed

rijksuniversiteit
groningen

Beperking van stralingsschade (4 methoden)

1. **DNA-reparatie** door **DNA-reparatie enzymen** (eiwitten)
   Dubbelstrengs DNA- breuken moeilijk te repareren!





DNA Reparatie Stralingsschade

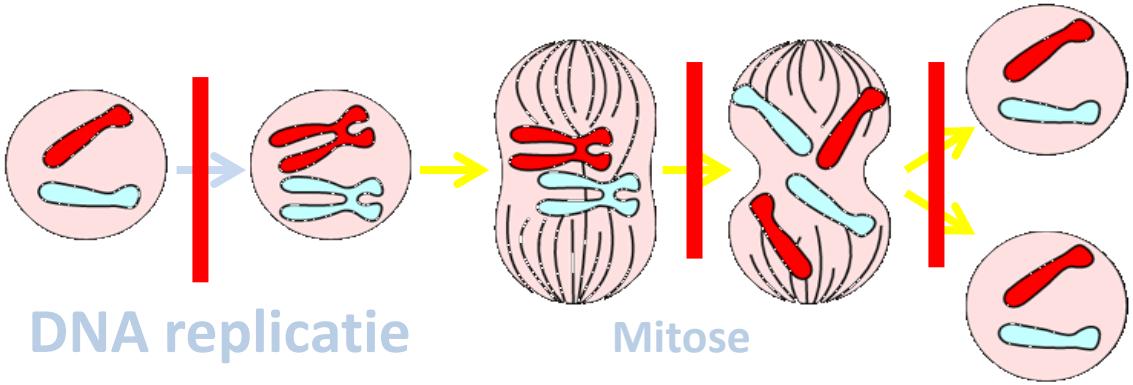


rijksuniversiteit groningen

Beperking van stralingsschade

2. Checkpoints in celcyclus:

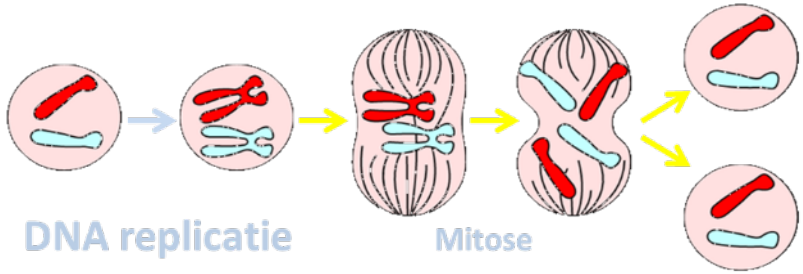
celcyclus wordt onderbroken bij detectie van DNA-schade

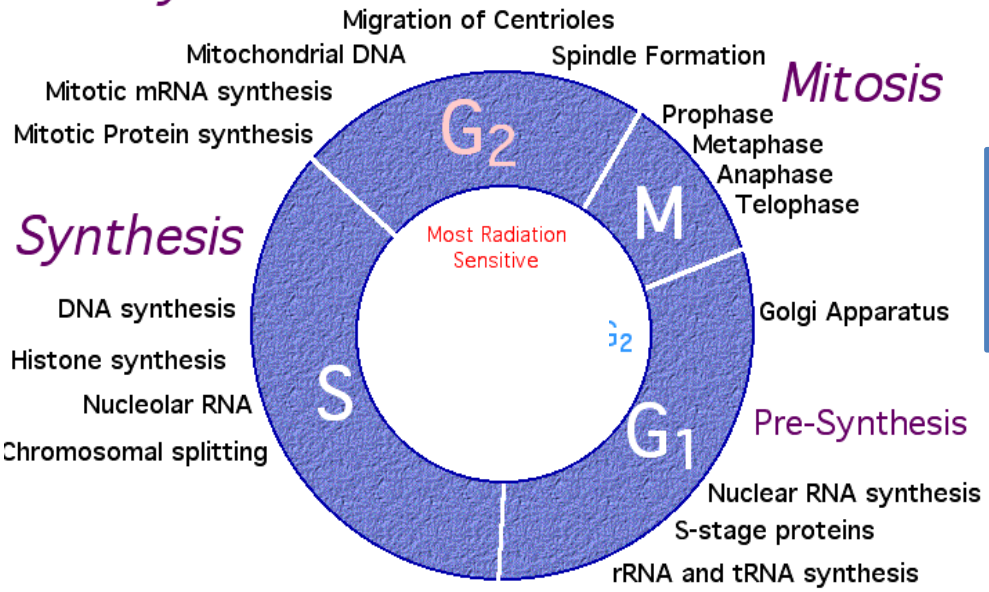


Celdeling:
Vorming van nieuwe cellen

Controle in celcyclus

Checkpoints: DNA-schade vertraagt voortgang cel-cyclus.
Ernstige fouten: celdood





Snel delende cel:
geen tijd voor reparatie!

https://sdsu-physics.org/radiationphysics

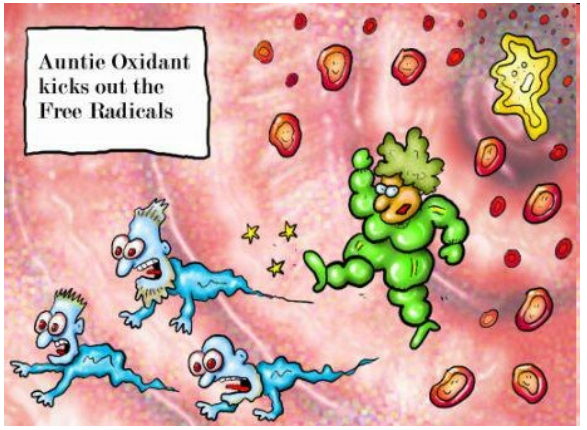
rijksuniversiteit groningen

Beperking van stralingsschade

3. Antioxidanten

(bijv. Vitamine C)

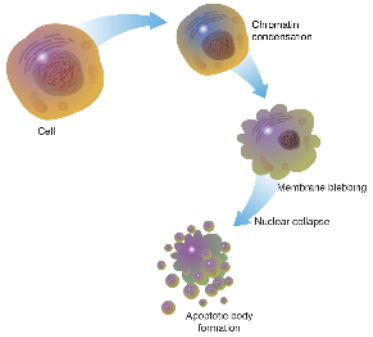
- **neutraliseren schadelijke vrije radicalen (H• en •OH)**

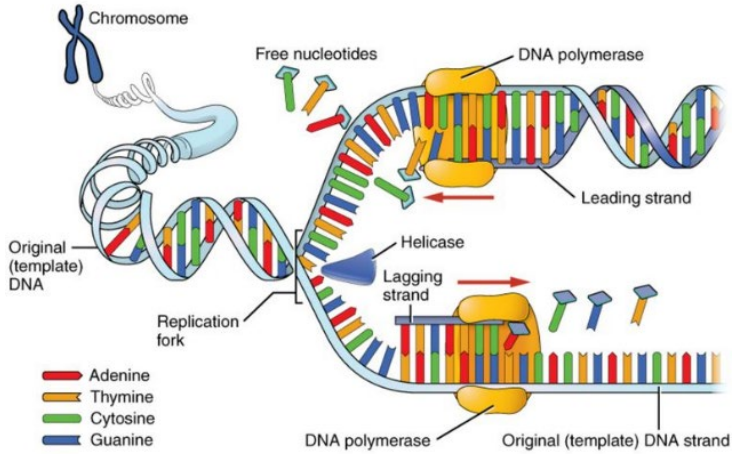


4. Geprogrammeerde celdood (Apoptose)

- **Opruimen van beschadigde cellen of**
- **Opruimen ongecontroleerd delende cellen**

(Bcl-2 en p53 zijn belangrijke eiwitten voor apoptose)





cnx.org/content/m46073/latest/0323_DNA_Replication.jpg

Stralingsgevoeligheid

Bij celdeling: DNA wordt gesplitst, nieuwe basen worden ingebouwd:

Meest stralingsgevoelig: snel delende cellen

Snel delende cel heeft minder tijd voor reparatie

- Beenmerg, milt, darmepitheel, maar ook **tumorcellen (radiotherapie)**
- Kinderen zijn gevoeliger voor straling dan volwassenen

Minst stralingsgevoelig: gedifferentieerde en functionele cellen die zich weinig delen:

- Spieren, zenuwcellen, hersenen

Effect van 1 Gy



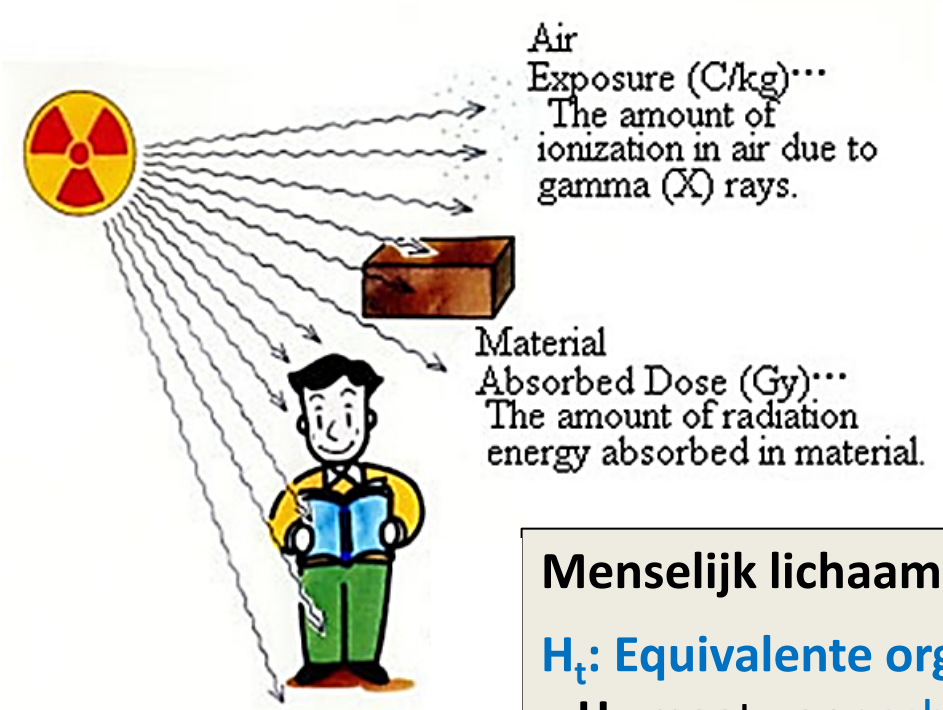
Schade van een dosis van 1 Gy

→ **2×10^5 ionisaties in een cel**

- Ongeveer 1% schade in het genomisch materiaal, rest chemische/eiwit schade in cel
- Ongeveer 1000 DNA breuken
- Bijna alle breuken verdwijnen binnen een aantal uren
- Rond de 40% van de bestraalde cellen behoud het vermogen om te groeien

Cellular and molecular biologie of cancer, Franks et.al.

Effecten op de mens: de dosis (herhaling)



X (C/kg)

D (Gy)

Menselijk lichaam

H_t: Equivalente orgaandosis = D x W_R (Sv)

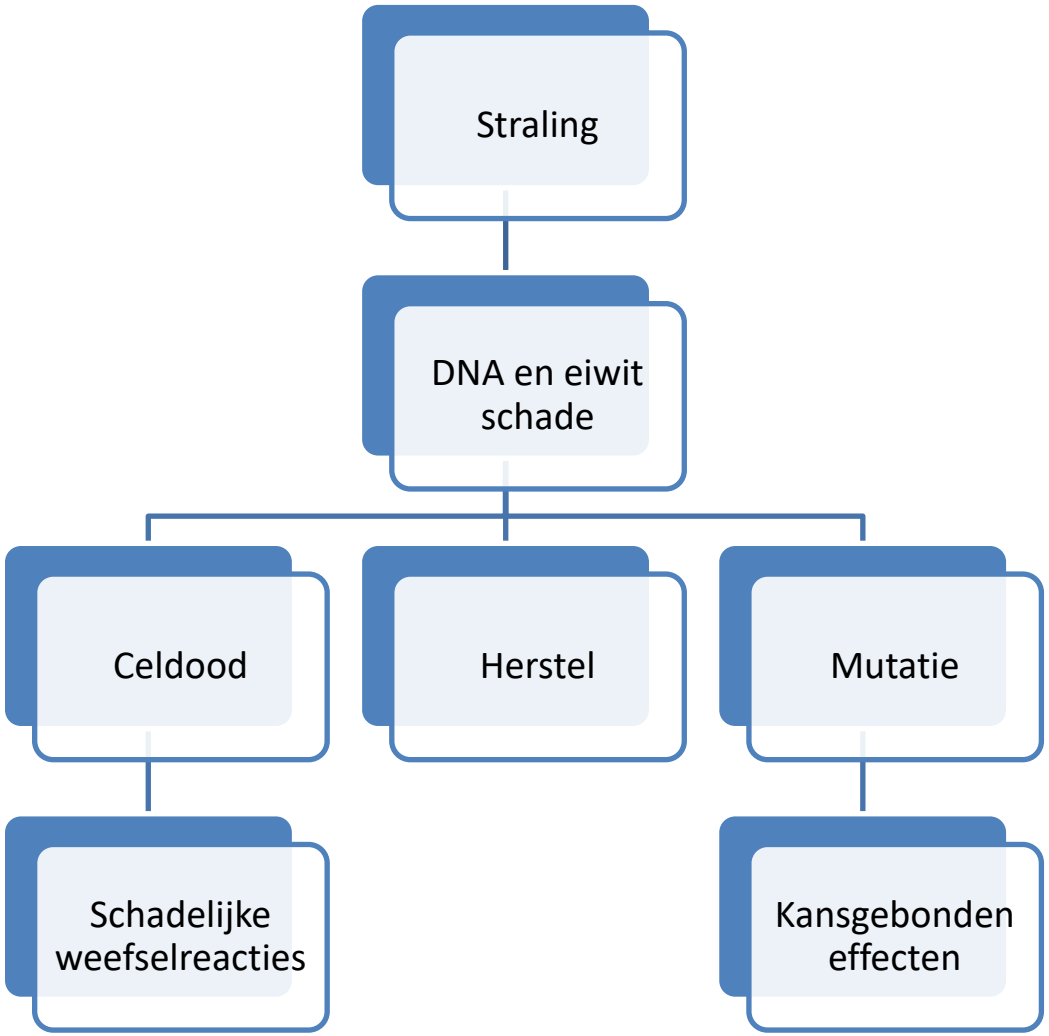
H_T maat voor schade aan menselijk weefsel

E: Effectieve dosis = H_t x W_T (Sv)

E maat voor gezondheidsrisico

rijksuniversiteit groningen

Effecten op de mens



3: Effecten op de mens

Somatische effecten
De schade komt tot uitdrukking **in het bestraalde individu**

- **Schadelijke weefselreactie**
  - **Acute effecten**
    < enkele maanden
  - **Late effecten**
    Na jaren
- **Kansgebonden effect**
  - **Laat effect**
    Na jaren

Genetische effecten
De schade komt tot uitdrukking **bij het nageslacht**

- **Kansgebonden effect**

Tijdschaal

tijdschaal	proces
10^{-18} - 10^{-17} s	absorptie van stralingsenergie
10^{-12} - 10^{-7} s	beschadiging molecuul door **vrije radicalen H• en •OH**
minuten - uren	reparatie van DNA-schade, hersensyndroom
dagen	celdood, darmsyndroom
dagen - weken	meer acute effecten, beenmergsyndroom, huidsyndroom
maanden - jaren	late effecten, kanker
generaties	genetische schade bij nakomelingen

Effecten op de mens

Somatische effecten

De schade komt tot uitdrukking
in de bestraalde individu

Schadelijke weefselreactie

Acute effecten
< enkele maanden

Late effecten
Na jaren

Kansgebonden effect

Laat effect
Na jaren

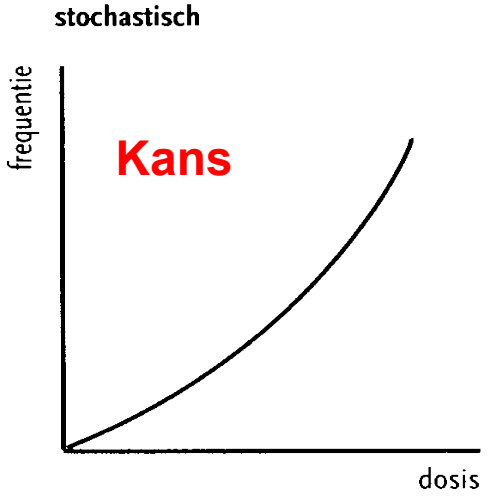
Genetische effecten
De schade komt tot uitdrukking
bij het nageslacht

4: Kansgebonden effecten

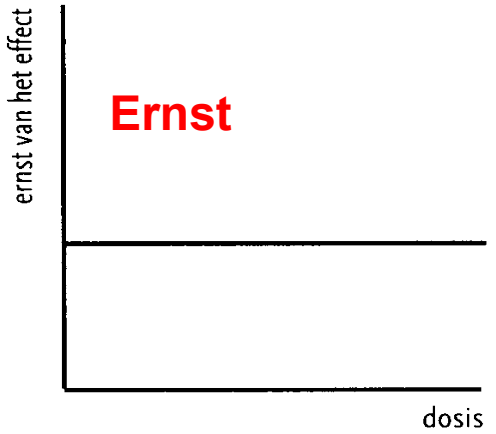
(*stochastisch effect)*

Hoe hoger de dosis, hoe groter de kans op het van optreden van het effect (letale kanker)

- **GEEN drempel-dosis**



- **Ernst hangt NIET af van de dosis: alles-of-niets effect**



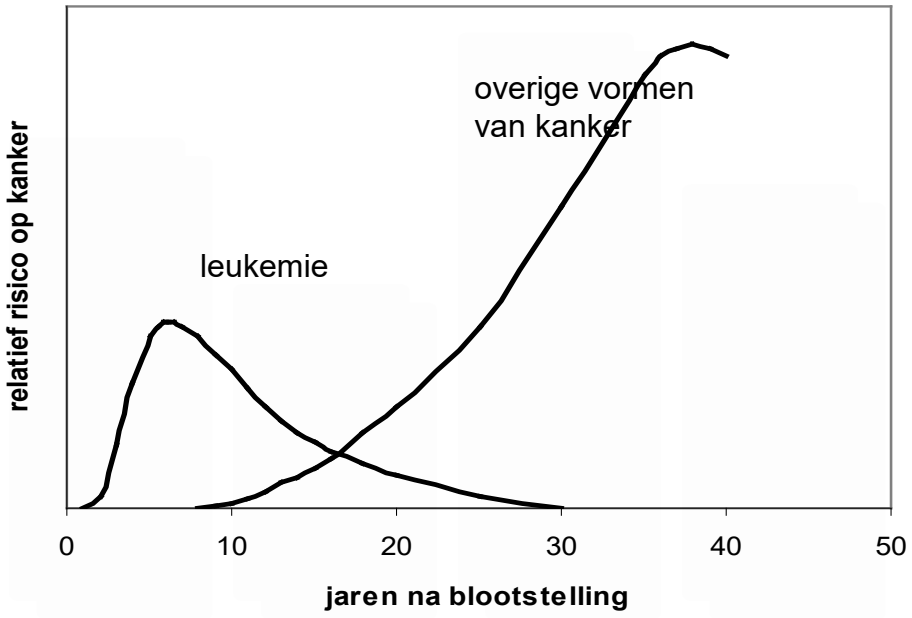
Treedt pas op na lange latentieperiode :

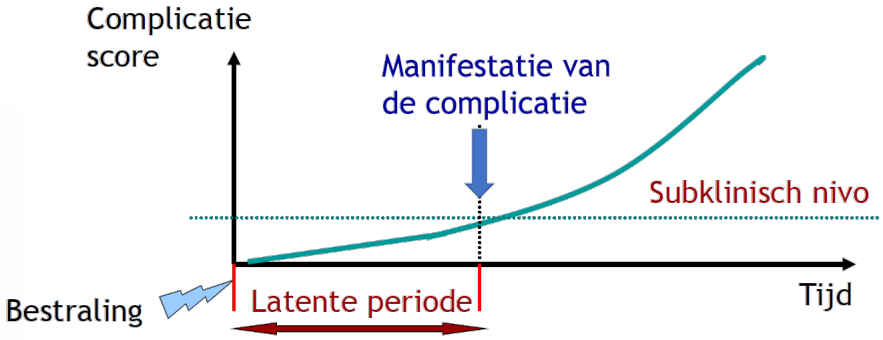
Laat effect

rijksuniversiteit groningen

Kansgebonden effecten: latentietijd

- minimaal 3 tot 5 jaar voor leukemie
- minimaal 10 jaar voor overige vormen van kanker





rijksuniversiteit groningen

Kansgebonden effecten

Effecten:

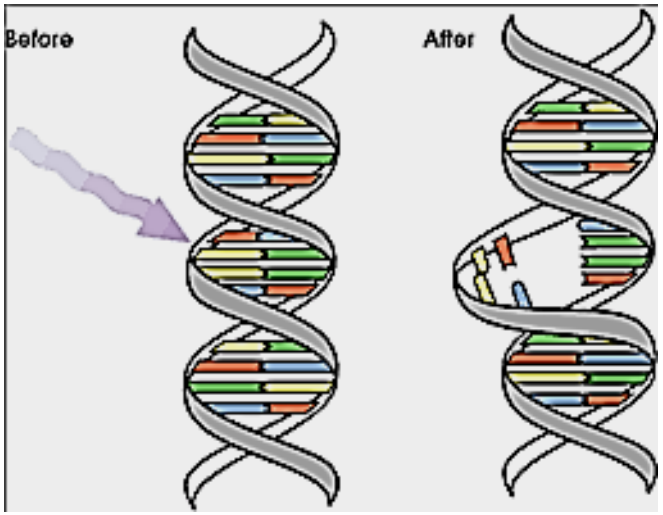
- **Tumorinductie (ongeremde groei eigen cel)**
- **Genetische effecten in het nageslacht**

Zeer lange latentietijd

begint met DNA-schade:

DNA mutatie

Bijvoorbeeld:
Insertie en deletie (stukken DNA ontbreken of teveel) of puntmutatie (1 base verkeerd)



Mutatie van DNA door straling

Kansgebonden effecten

Genen

Twee typen genen van belang in ontwikkeling van kanker:

- **Proto-oncogenen**

bevorderen ongeremde celgroei

- **Tumor-suppressorgenen**

remmen de groei

Mutaties in deze genen kunnen kanker bevorderen

(Mutaties kunnen ook aangeboren zijn)

rijksuniversiteit groningen

Kansgebonden effecten

Proto-oncogen: te actief:

	kanker
N-ras	neuroblastoma leukemie
Ki-ras	long, eierstokken darm, alvleesklier
c-myc	lymfeweefsel borst, maag, long
Bcl-2	lymfeweefsel
Bcl-1	borst, hoofd, hals

tumorsupressor-gen: te weinig actief:

	kanker
NF-1	zenuwweefsel myeoïde leukemie
NF-2	hersenen
p-53	**veel kankers**
BRCA-1	borst, eierstokken
BRCA-2	borst
VHL	nier

P-53: cruciaal tumorsupressor-gen:
DNA-reparatie, celcyclus-arrest, apoptose

rijksuniversiteit groningen

Effecten op de mens

Somatische effecten
De schade komt tot uitdrukking
in de bestraalde individu

Schadelijke weefselreactie

Acute effecten
< enkele maanden

Late effecten
Na jaren

Kansgebonden effect

Laat effect
Na jaren

Genetische effecten
De schade komt tot uitdrukking
bij het nageslacht

5: Schadelijke weefselreactie

(*niet-kansgebonden effect, deterministisch effect*)

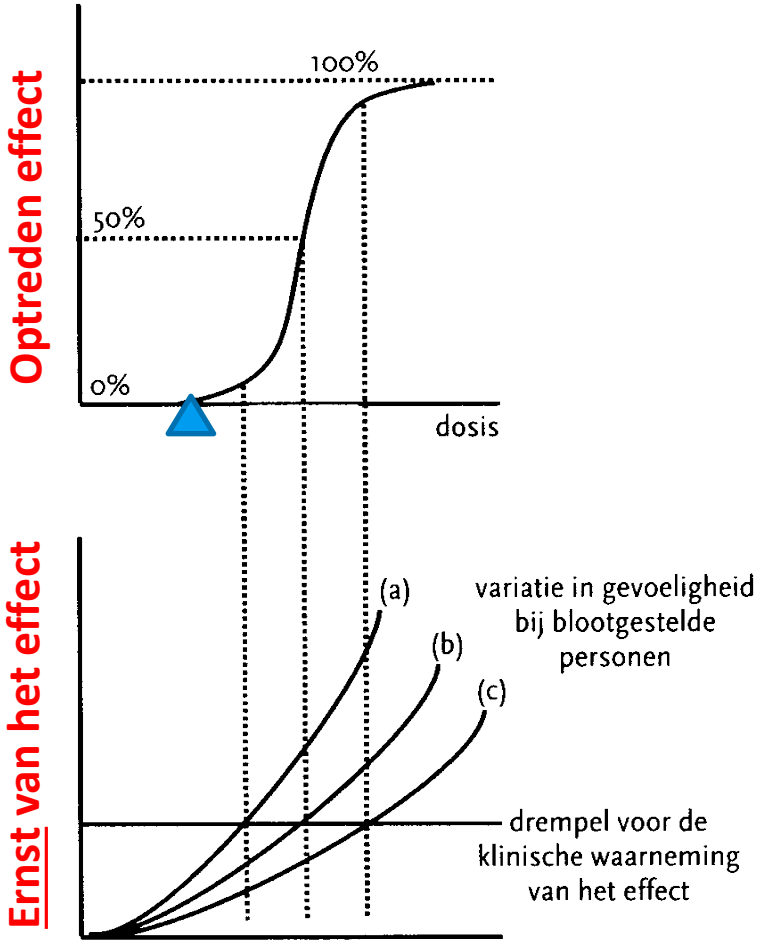
Alleen boven een bepaalde

▲ **drempel- dosis**

Treedt op als veel cellen van een orgaan of weefsel beschadigd zijn

Hoe hoger de dosis
hoe ernstiger het effect

acuut of laat effect



rijksuniversiteit groningen

Schadelijke weefselreactie

Drempel-Dosis	Effect	Mortaliteit
0,1 Gy	**tijdelijke steriliteit (man)**	
3 Gy	**afname vruchtbaarheid (vrouw)**	
0,5 Gy	**staar in oog (cataract)**	
0,5 Gy	**tijdelijk minder wittte bloedlichaampjes (afweer)**	
1 Gy*	**beenmergsyndroom** (*zonder medische zorg)	10 - 30 dagen
5 Gy*	**Darmsyndroom** (*zonder medische zorg)	4 - 10 dagen
50 Gy	**Hersensyndroom**	Binnen 2 dagen

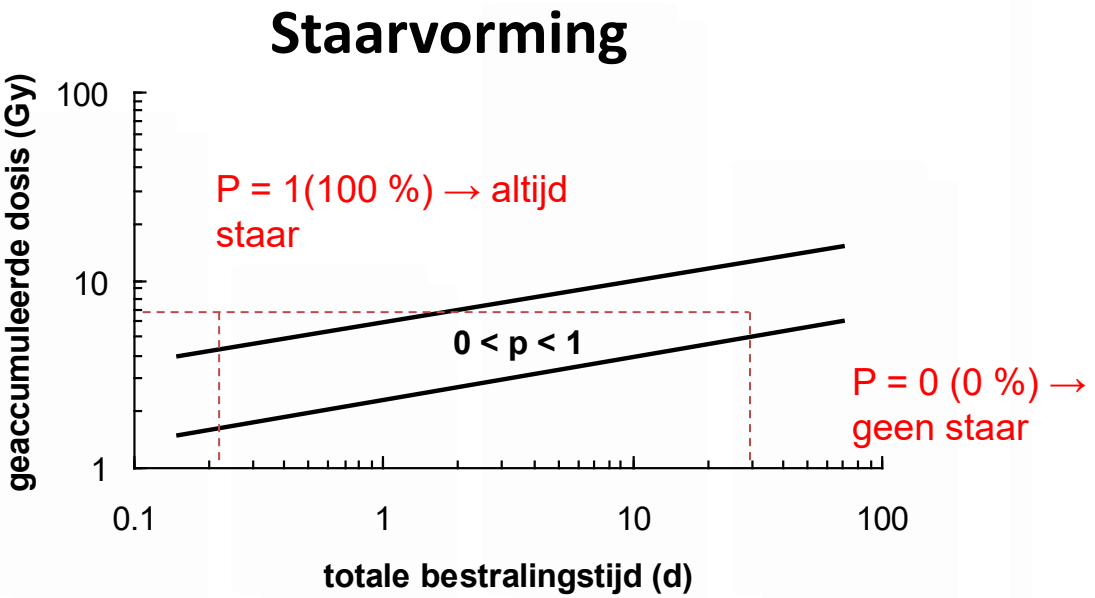
Bij **totale lichaamsbestraling** ($W_T = 1$) van **ca. 3-5 Gy** overlijdt 50 % van personen

rijksuniversiteit groningen

Schadelijke weefselreactie

Als straling over langere tijd verdeeld wordt daalt de kans op schadelijke weefselreacties: tussentijds herstel mogelijk

Drempeldosis bij eenmalige bestraling: 0,5 Gy



De kans op het optreden van staar (cataract) bij patiënten die een behandeling met radiotherapie hebben ondergaan.

rijksuniversiteit groningen

Schadelijke weefselreactie

Beenmergsyndroom

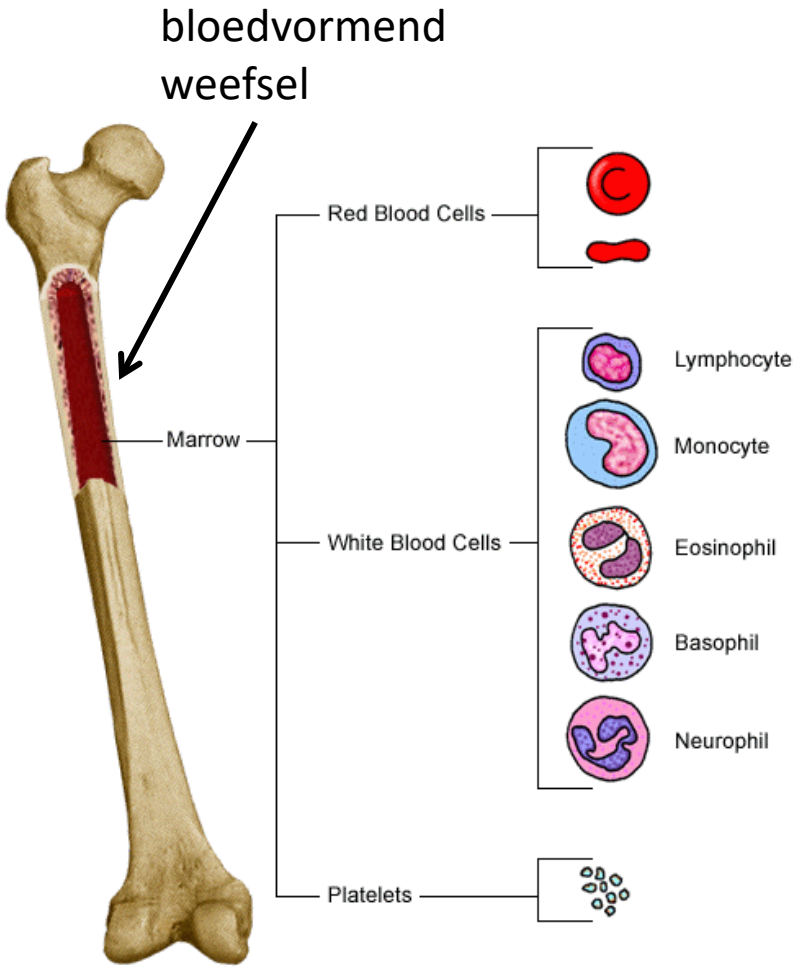
Lichaamsbestraling > 1 Gy

Bij dosis ca. 3-5 Gy ineens overlijdt 50 % van personen

Binnen 1 tot 2 dagen aantasting Immuunsysteem en vorming bloedplaatjes (nodig voor stolling)

Verminderde weerstand tegen infecties, Na 7 tot 10 dagen bloedingen

Herstel mogelijk na transfusie of beenmergtransplantatie.



Schadelijke weefselreactie

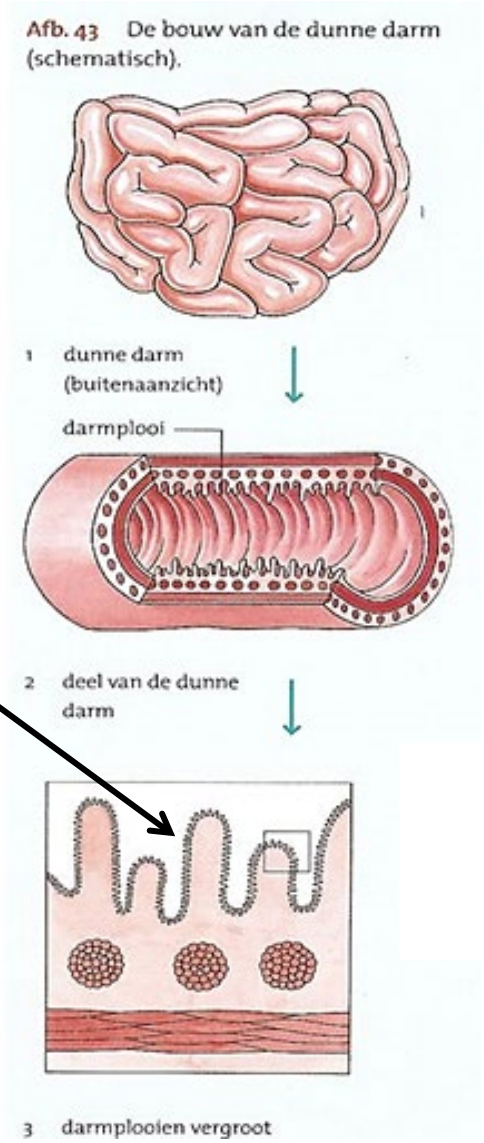
Darmsyndroom

Lichaams- of buikholte bestraling met **> 5 Gy** binnen korte tijd

Aanmaak nieuwe darmvlokken stopt

Sterk verminderde opname van water, mineralen en voedingsstoffen

- Diarree en braken, overlijden door uitdroging.
- Lichte vormen te behandelen, mits celdeling weer op gang komt.
- Ook letten op beenmergsyndroom!



Schadelijke weefselreactie, huid

Vlak na de ontdekking van röntgenstraling in 1895 en natuurlijke radioactiviteit in 1896: medische toepassingen, zoals het ***gebruik van röntgenstraling voor ontharing !***
Vrij snel kwam aan het licht dat deze toepassing niet zonder gevaar was …
Het eerste gevolg van overbestraling is roodheid na enkele uren (erytheem).

Huidsyndroom

Zeer ernstige, moeilijk te behandelen brandwonden

Foto rechts:
huiddosis : 50 Gy
lichaamsdosis : 4,5 Gy



(Na uitgebreide plastische chirurgie)
Gilam, Iran, juli 1996

https://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/Pub1123_scr.pdf

Cesium-137

Piepkleine, maar levensgevaarlijk capsule kwijt in Australië

27 januari 2023 18:42 • Aangepast 27 januari 2023 21:08



Het is een piepkleine onopvallende capsule, van 6 bij 8 millimeter, maar hij is levensgevaarlijk. En hij is kwijtgeraakt, ergens langs een 1400 kilometer lange weg in Australië.

Cs-137
19 GBq

Stel:
2 uur in borstzak
(1 cm afstand):

$$\frac{0{,}077\ \mu Gy/h \times 19\ 10^3}{0{,}01^2}$$

$\Rightarrow$ 14,6 Gy /h x 2 = 29,3 Gy
equivalente dosis Wr = 1:
29,3 Sv lokale huidbestraling

Wt = 0,01
Effectieve dosis: 0,3 Sv

rijksuniversiteit groningen

Schadelijke weefselreactie, late effecten

Orgaan/weefsel	Drempeldosis (mGy)	Biologisch effect	Latente periode
Testis	~100	Tijdelijke steriliteit	3-9 weken
Testis	~6 x 10^3	Permanente steriliteit	3 weken
Ovaria	~3 x 10^3	Permanente steriliteit	< 1 week
Beenmerg	~500	Verminderde Hematopoëse	3-7 dagen
Huid (groot oppervlak)	< 3-6 x10^3	Roodheid van de huid	1-4 weken
Huid (groot oppervlak)	5-10 x10^3	Brandwonden	2-3 weken
Huid	~4 x10^3	Tijdelijk haarverlies	2-3 weken
Huid (groot oppervlak)	10 x10^3	Late atrofie	>1 jaar
Huid (groot oppervlak)	10 x10^3	Telangiectasia op 5 jaar	>1 jaar
Oog	~100 per 5 jaar**	Cataract (verminderde visus)	>20 jaar
Hersenen	100-200	Cognitieve defecten bij baby's jonger dan 18 maanden	Enkele jaren
Carotide	~500	Cardiovasculaire ziekte	>10 jaar
Hart	~500	Cardiovasculaire ziekte	>10-15 jaar

Tabel 1. *Schattingen van drempeldoses voor een 1% indicatie van weefselschade na blootstelling aan ioniserende straling, zoals beschreven in NCS rapport 26 [NCS16].*

rijksuniversiteit
groningen

6: Schadelijke weefselreacties - Effecten op het ongeboren kind

week 1-2 : alles-of-niets-effect: spontane abortus (drempeldosis: 100 mGy)

week 3-8 : vorming van organen (organogenese)
stralingsschade kan leiden tot misvormingen

week 8-15 : ontwikkeling van de hersenen
stralingsschade kan leiden tot vermindering van IQ
drempeldosis: 100 mGy

week 16-36 : voltooiing van de ontwikkeling
stralingsschade kan leiden tot groeiachterstand
risico voor ongeboren kind ongeveer gelijk aan dat voor jong kind

Kansgebonden effecten - risico voor ongeboren kind ongeveer gelijk aan dat voor jong kind

(Denk om term trimester: periode van 3 maand)

7: Kansgebonden effecten – nageslacht

Somatische effecten
De schade komt tot uitdrukking
in de bestraalde individu

→ **Schadelijke weefselreactie**
- → **Acute effecten**
  < enkele maanden
- → **Late effecten**
  Na jaren

→ **Kansgebonden effect**
- → **Laat effect**
  Na jaren

Genetische effecten
De schade komt tot uitdrukking
bij het nageslacht

→ **Kansgebonden effect**

8: Risicogetal van stralingsschade

Kansgebonden effecten – risicofactor

Risicofactor (detriment) = 5% per sievert

Kwantificatie van het risico voor **fatale** kankers

Niet te gebruiken voor een individueel risico, alleen populatierisico

Afgeleid uit epidemiologisch onderzoek
onder de overlevenden van de atoombommen
op Hiroshima en Nagasaki;

Risico stralingsschade in perspectief

beroepsrisico > 1 x 10^{-3} is onaanvaardbaar
beroepsrisico < 1 x 10^{-5} is aanvaardbaar

werkzaamheden	**overlijdenskans / jaar** Gezondheidsraad	
Lichte industrie	2 x 10^{-5}	
Zware industrie	4 x 10^{-5}	
Bouw	1 x 10^{-4}	
Wegtransport	1,7 x 10^{-4}	
radiologisch werk (20 mSv per jaar)	1 x 10^{-3}	hoog risico

(afgeleid van 5% per Sv)

natuurlijke straling (2 mSv per jaar) 1 x 10^{-4}

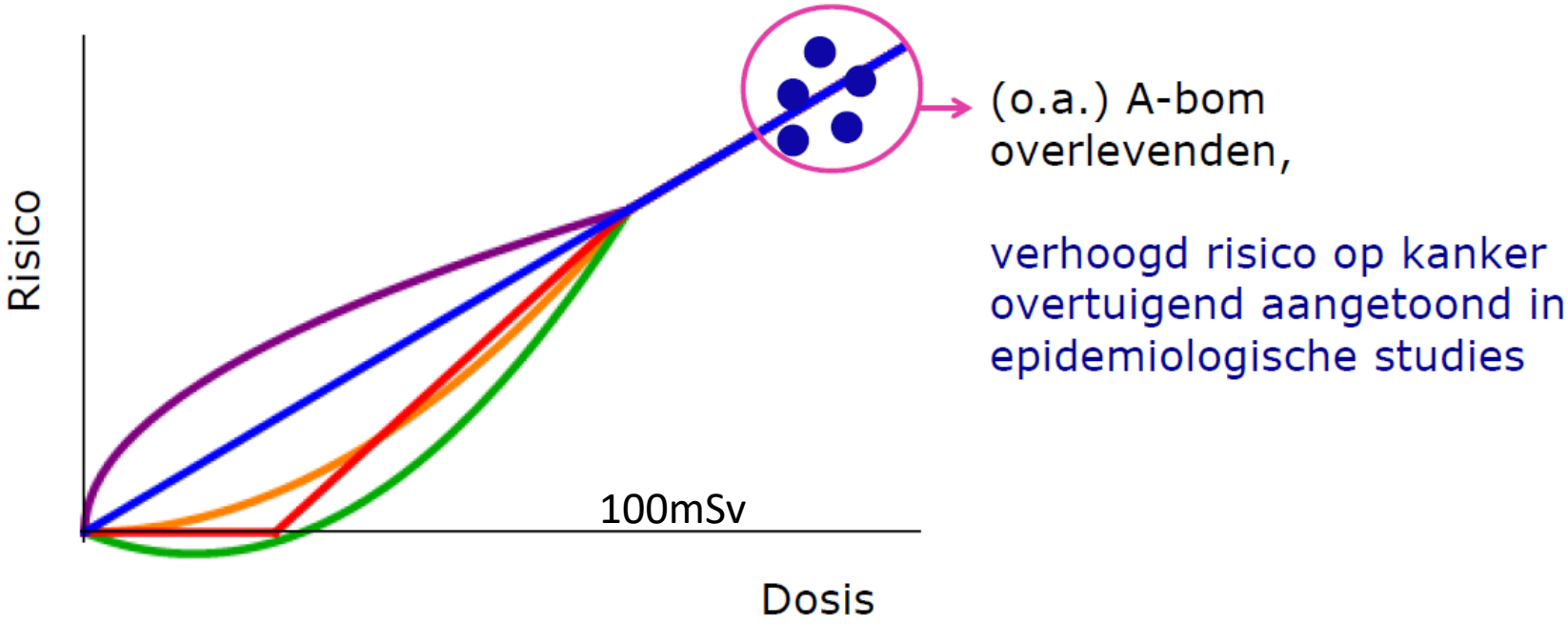
Jaardosis verschillende beroepsgroepen

beroepsrisico > 1 x 10^{-3} is onaanvaardbaar
beroepsrisico < 1 x 10^{-5} is aanvaardbaar

Beroepsgroep	**Jaardosis**
Medische sector	0,54 mSv
Nucleaire sector	0,25 mSv
Industriële sector	0,46 mSv
Luchtvaartsector	1,88 mSv
Overige sectoren	0,38 mSv
Gemiddeld	1 mSv

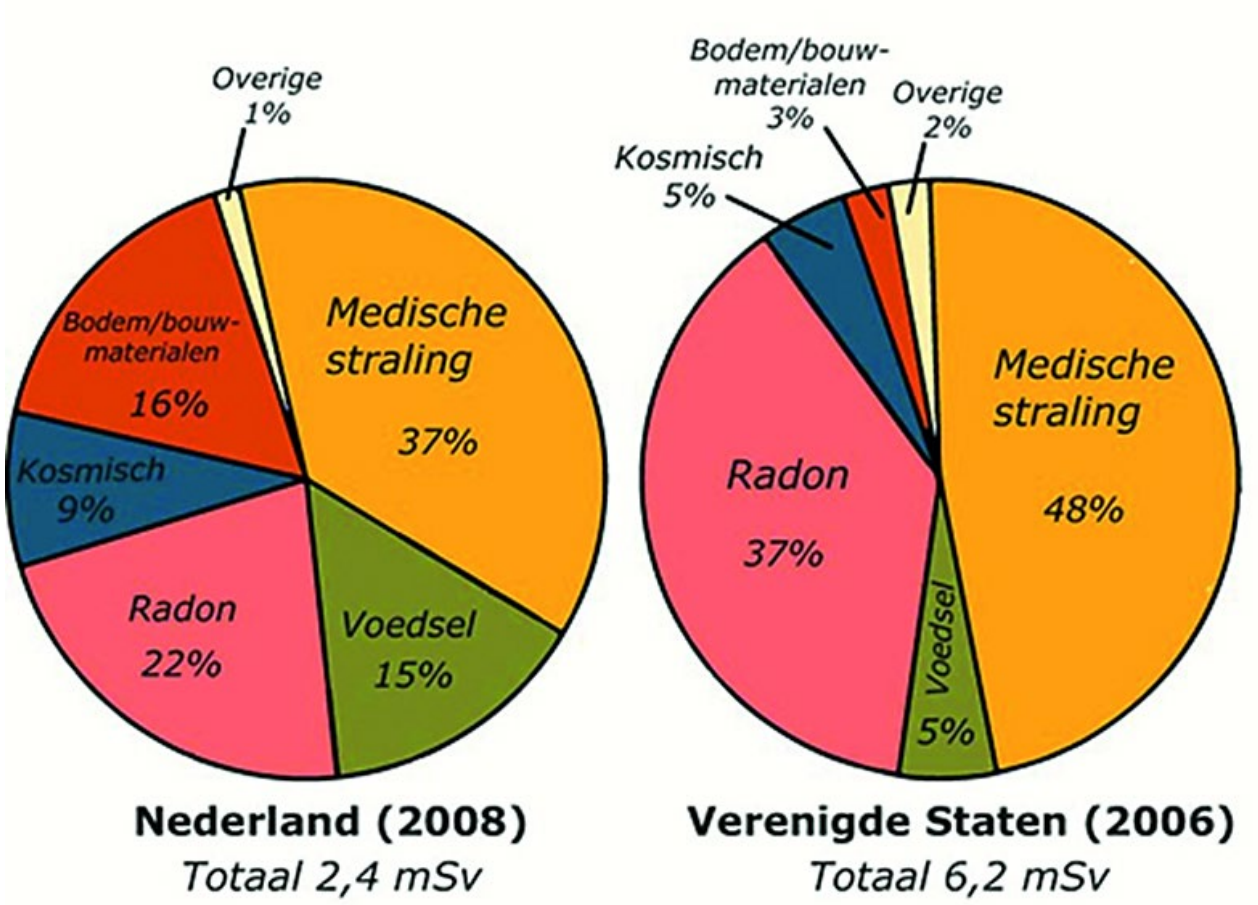
Risico: 1 10^{-3} Sv x 5 10^{-2} kans = 5 10^{-5} => risico aanvaardbaar
(1 mSv x 5% / Sv)

Risico bij lage dosis onduidelijk



Lage doses (beneden 50-100 mSv): risico onduidelijk

Stralingstaart



http://www.startpuntradiologie.nl/basiskennis/straling/

Lethale dosis

Mens:

Bij totale lichaamsbestraling ($W_T = 1$) van
3-5 Gy ineens overlijdt 50 % van de personen
10 Gy: 100 %

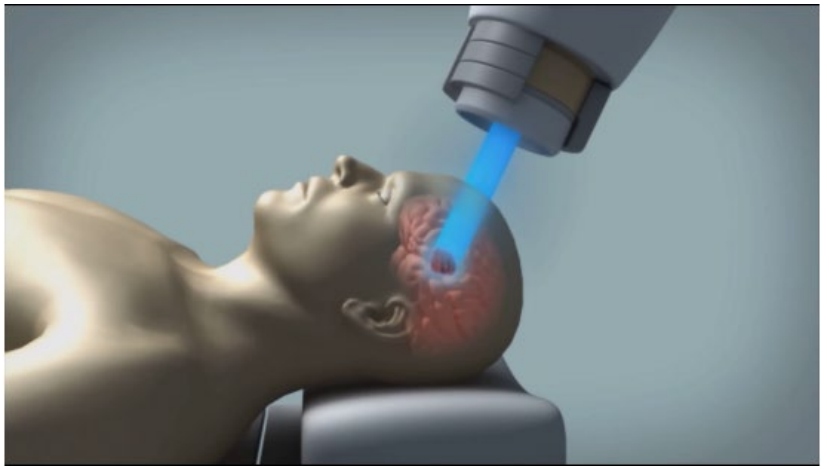


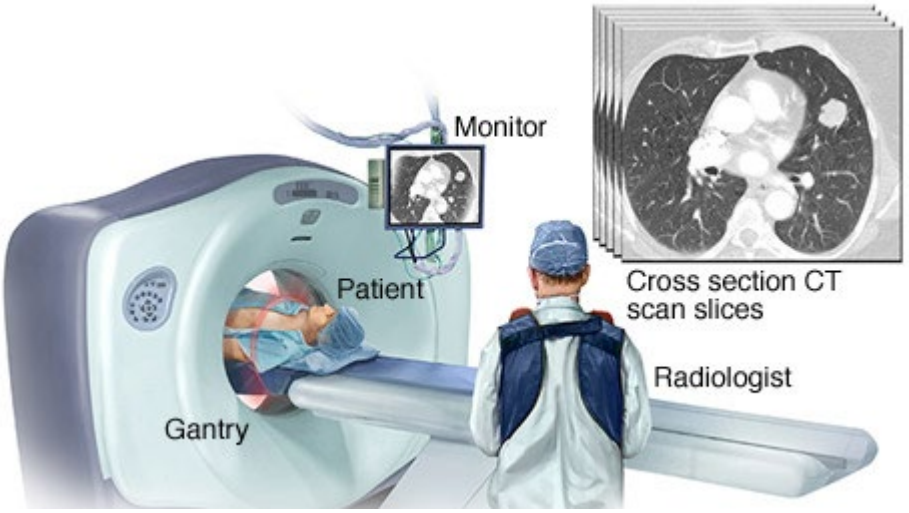


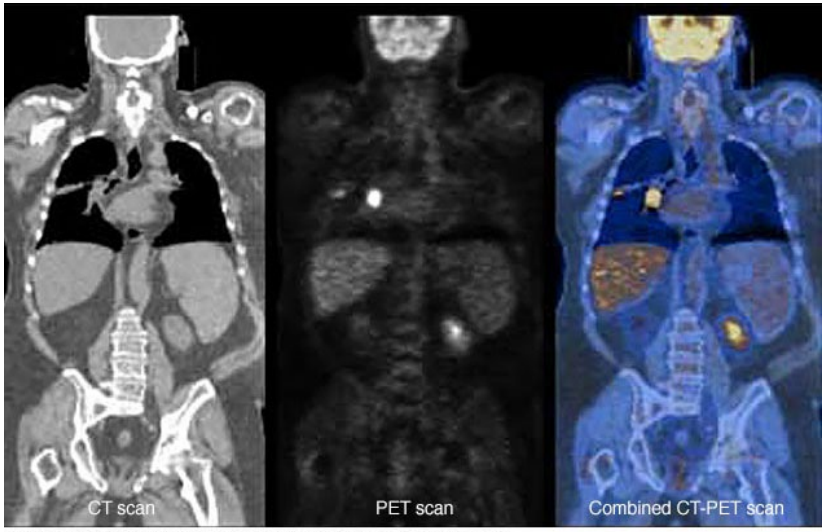
Approximate lethal doses of radiation for plants and animals UNSCEAR

Indicative dose range (Sv)	Mortality
1 - 10	Mammals and birds
10 - 100	Crustaceans, reptiles amphibians, fish, higher plants
100 - 1 000	Molluscs
1 000 - 10 000	Protozoa, bacteria, moss, lichen, algae, Insects

Medische toepassingen



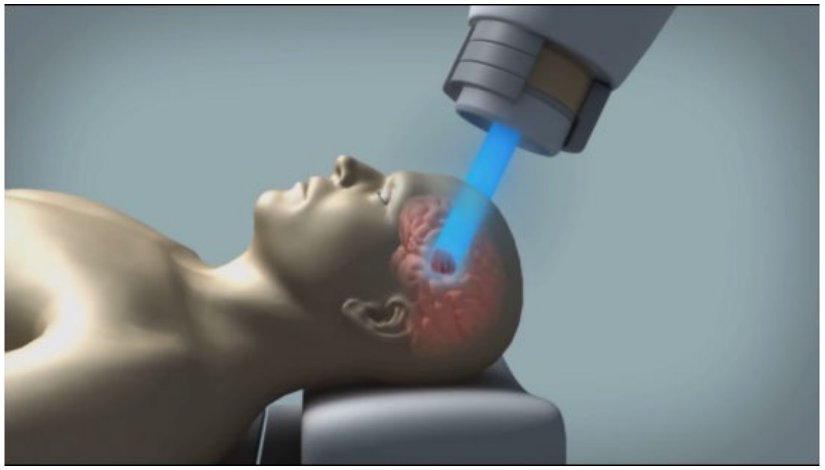


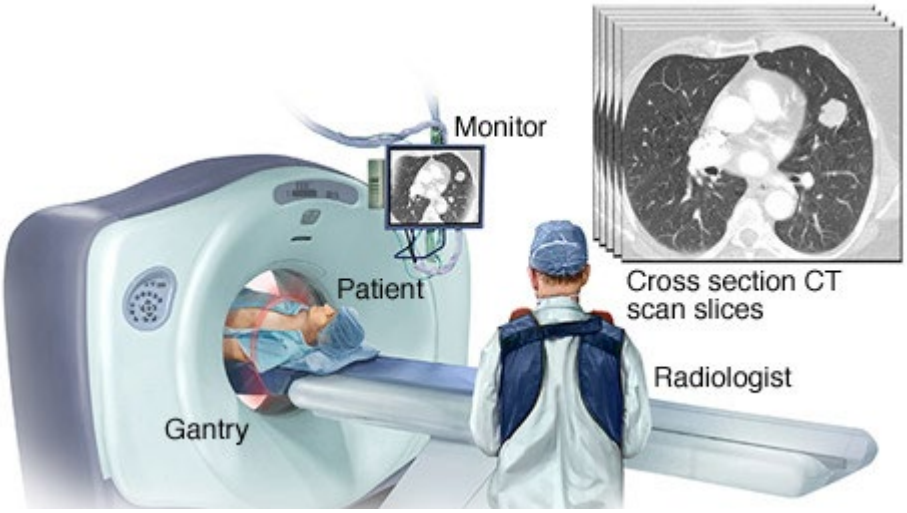


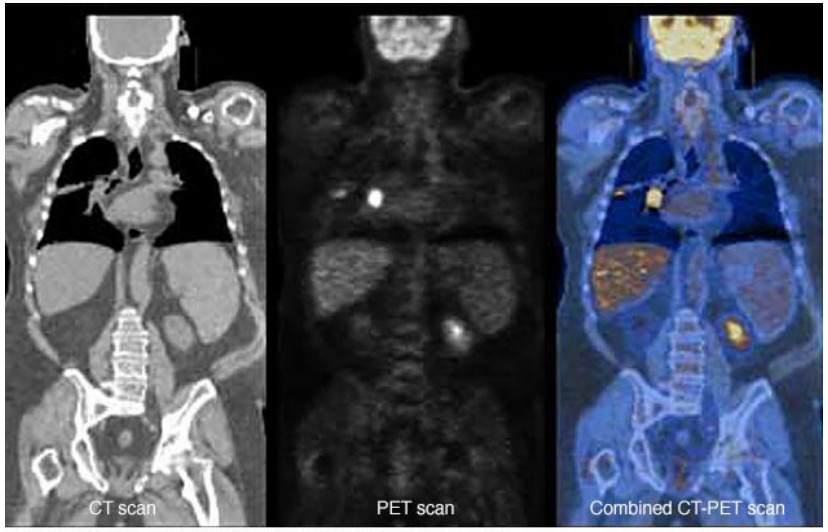
© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

Medische toepassingen

Tumor doden is geen probleem, patiënt in leven houden is de uitdaging…..

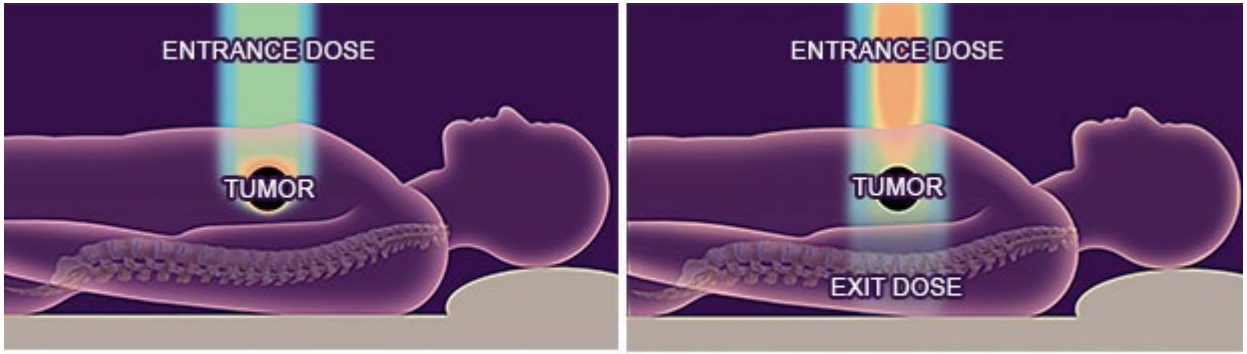






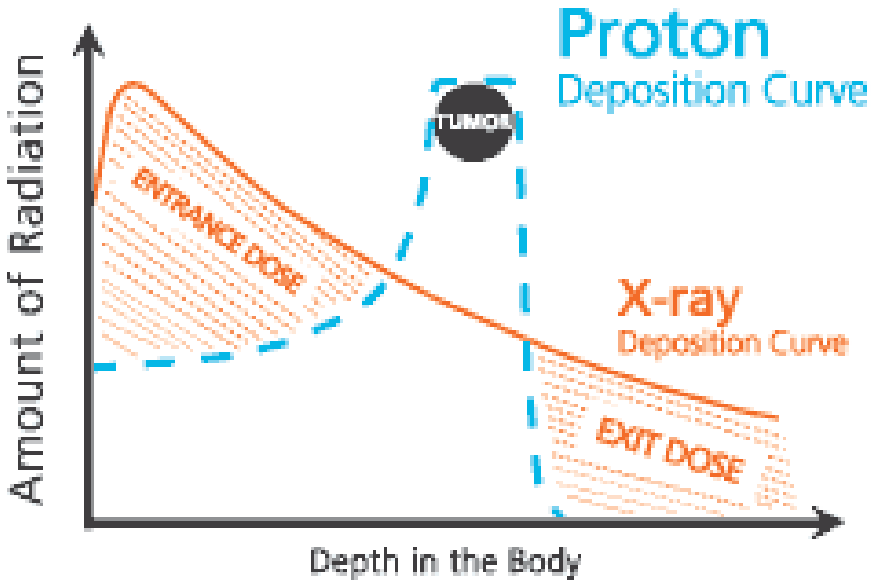
© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

Protonen therapie

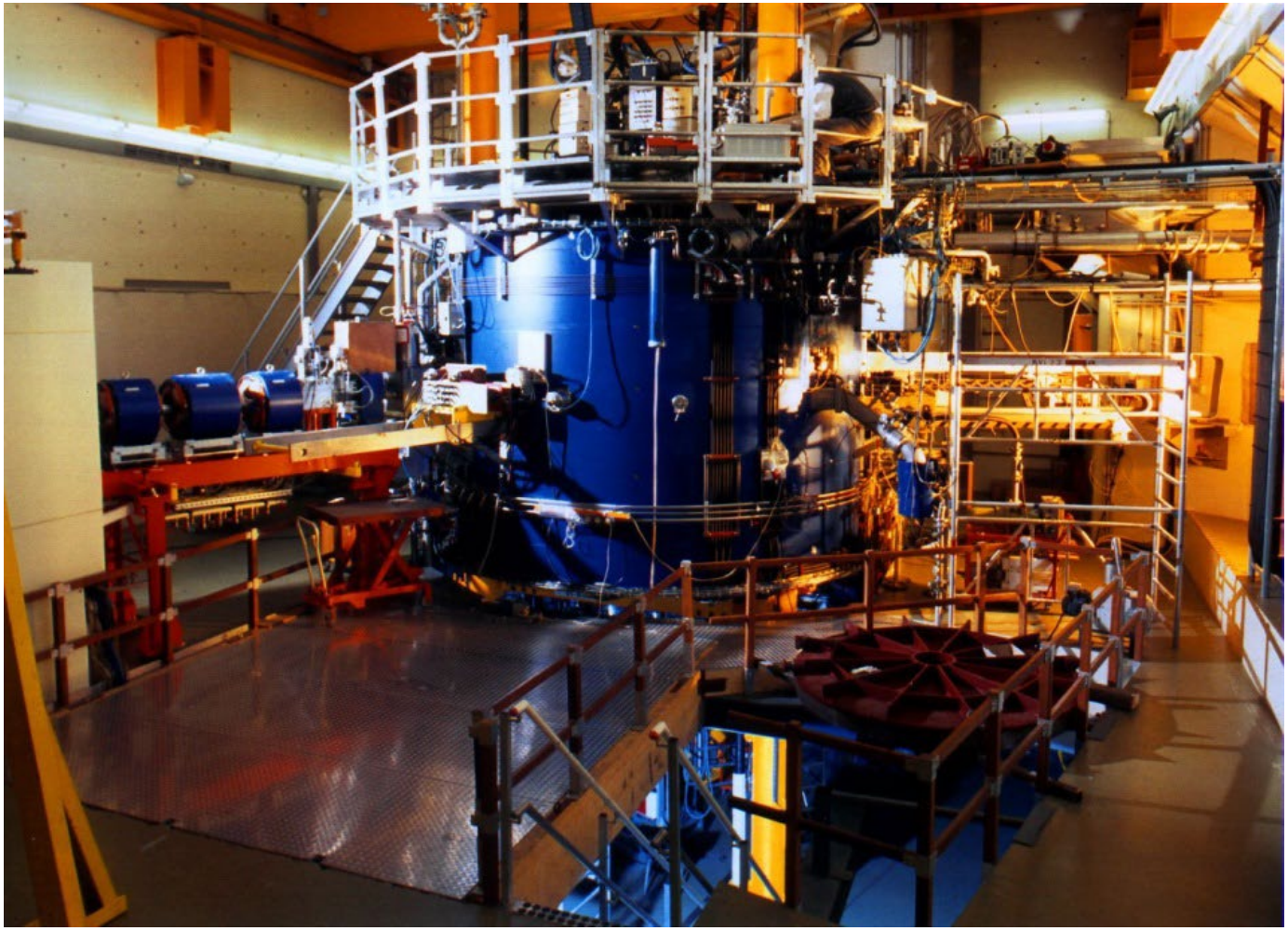


TARGETED PROTON THERAPY:
Deposits most energy on target

CONVENTIONAL RADIATION THERAPY:
Deposits most energy before target

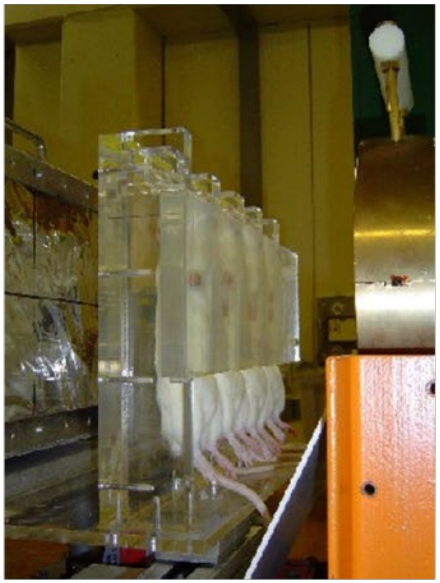






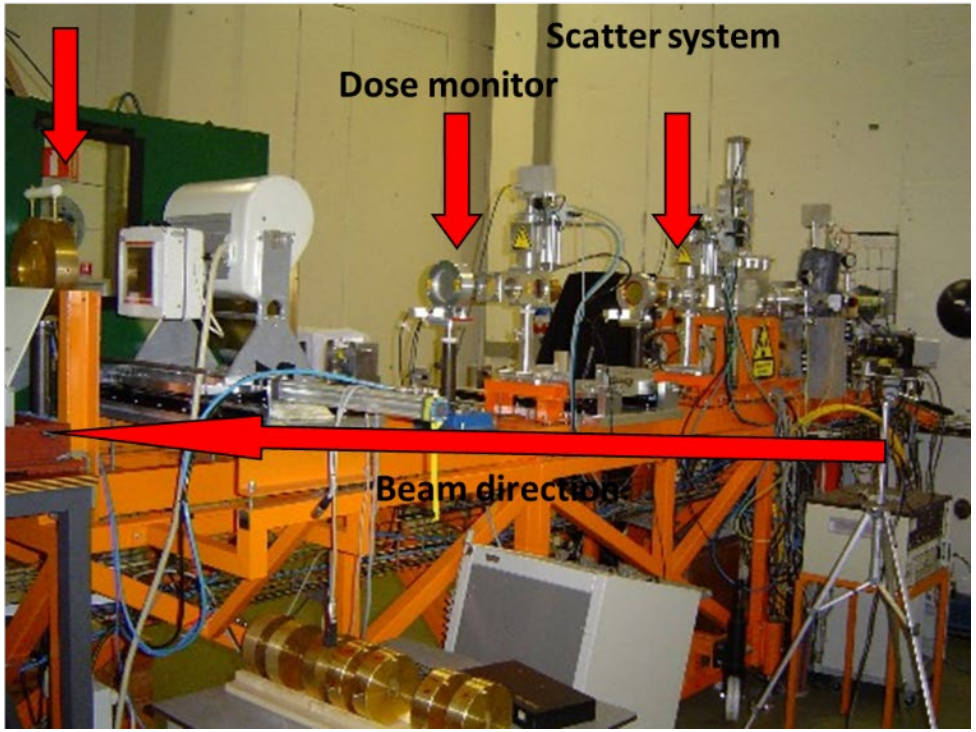
Particle Therapy Research Center (PARTREC)
Experimental Proton therapy: KVI (LZL25)

PROTON IRRADIATION SETUP



Rats hanging in setup

collimator



Onderwerpen:

Radiobiologie

- Ionisatie
- DNA schade
- Gevoeligheid cellen
- Kansgebonden effect
- Schadelijke weefselreacties
- Effect op ongeboren kind
- Risicogetal



rijksuniversiteit groningen