

Mehanizmi radiacijske okvare možganov

Mechanisms of radiation-induced brain injury / Review

Nataša Šuštar,¹ Berta Jereb,² David Neubauer³

¹ Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, SI-1525, Ljubljana

² Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, SI-1000, Ljubljana

³ Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, SI-1525, Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Nataša Šuštar, dr. med., specializantka pediatrije
e: natasa.sustar@gmail.com

Ključne besede:

ionizirajoče sevanje; okvara možganov; vnetni in oksidativni procesi; nevrogeneza; kognitivni upad

Key words:

ionizing radiation; brain injury; inflammatory and oxidative processes; neurogenesis; cognitive decline

Izvleček

Mehanizmi okvare možganov po obsevanju še niso docela pojasnjeni. Zgodnja okvara po obsevanju nastane zaradi učinka ionizirajočega sevanja na deleče se celice endotela in oligodendroglije. Pozna okvara pa hipotetično nastane zaradi kroničnega vnetja in oksidativnega stresa v obsevanem predelu možganov. Pri obsevanju hipokampusa naj bi zaradi tovrstnih procesov prišlo do okvare nevrogeneze in upada kognitivnih sposobnosti. Zaradi pomanjkanja diagnostičnih orodij, ki bi okvaro zaradi obsevanja natančneje opredelili, trenutno ne poznamo zdravljenja, da bi preprečili tovrstne posledice pri bolnikih, ki potrebujejo radioterapevtsko zdravljenje. V članku so povzete raziskave procesov okvare možganov po obsevanju in obeti v diagnostiki ter pristopih zdravljenja.

Abstract

Mechanisms of radiation-induced brain injury are not yet fully understood. Early failure occurs because of the effect of ionizing radiation on dividing endothelial cells and oligodendrocytes. Hypothetically, late radiation-induced brain injury is caused by chronic inflammation and oxidative stress. In the case of irradiation of the hippocampus, the failure of neurogenesis and cognitive decline could be consequences of such pathological mechanisms. Due to the lack of diagnostic tools that could more precisely define the brain injury after irradiation, any therapy that may prevent such consequences in patients who require radiotherapy is currently not known. This article summarizes research hypotheses regarding processes of the brain damage after radiation, prospects in the diagnosis and therapeutic approaches.

1 Uvod

Patološki mehanizmi okvare možganov zaradi ionizirajočega sevanja še niso docela pojasnjeni. Pri bolnikih, zdravljenih z obsevanjem možganov, je simptome in znake neželenih učinkov radioterapije (RT) težko razlikovati od klinične slike osnovne bolezni, recidiva, posledic kirurškega zdravljenja ali sočasne kemoterapije (KT). Klinična slika se lahko pojavi med in po obsevanju ali

leta po njem. Diagnozo na račun neželenih učinkov obsevanja možganov lahko postavimo le z izključitvijo drugih vzrokov. Te možnosti pa se je treba zavedati pri vsakem bolniku, pri katerem se je obseval centralni živčni sistem (CŽS).^{1,2} Otroci so še posebej občutljivi, ker je zorenje možganov v prvih letih najaktivnejše. Zaradi daljšega preživetja pa so bolj podvrženi pojavu poznih po-

Citirajte kot/Cite as:
Zdrav Vestn 2014;
83: 683–91

Prispelo: 16. nov. 2013,
Sprejeto: 20. avg. 2014

sledic.^{3,4} Občutljivejša je tudi starejša populacija zaradi pridruženih kroničnih bolezni, pri katerih izstopajo dejavniki tveganja za aterosklerozo. Med ostale dejavnike tveganja sodijo ženski spol, genetska nagnjenost, izhodiščna okvara možganov in bolnikove razvade.⁵

Teža poškodbe po obsevanju možganov se je v zadnjih desetletjih zmanjšala zaradi prilagoditev sevalne tehnike: zmanjšanja odmerka ionizirajočega sevanja na frakcijo, skupnega odmerka ter prostornine obsevanega tkiva in spremembe energije ionizirajočega sevanja ter trajanja RT.⁶ V zadnjem desetletju se doze sevanja na populacije v zahodnem razvitem svetu povečujejo na račun dostopnosti medicinske diagnostike, ki temelji na ionizirajočem sevanju.^{7,8} Anglija pri tem izstopa, ker so že leta 2000 načrtno omejili uporabo tovrstnih preiskav.⁹ Retrospektivne študije, ki opisujejo negativne učinke sevanja zaradi preiskav z računalniško tomografijo (CT), ocenjujejo, da pri otrocih v primerjavi z odraslimi po tovrstni diagnostiki obstaja večje tveganje za kasnejši razvoj raka.^{10,11} V tej smeri so že pripravljene protokoli za nadaljnje epidemiološke študije.¹²

2 Okvara možganov po obsevanju

Okvara možganov po obsevanju je lahko zgodnja, odložena in pozna. Pomembno jih je ločevati, ker sta zgodnja in odložena okvara navadno povratni, pozna pa nepovratna in napredujoča.² Zgodnji neželeni učinki se pojavijo zaradi večje prepustnosti krvno-možganske pregrade, kar privede do možganskega edema in porasta znotrajlobanjskega tlaka. Nevrološka simptomatika, kot so glavobol, slabost in bruhanje, se zaradi prilagoditve protokolov in sočasnega zdravljenja s kortikosteroidi pojavlja v manjši meri. Prehodna demielinizacija se lahko pojavi vse do nekaj mesecev po obsevanju možganov in je posledica okvare oligodendroglije. V klinični sliki se odloženi učinki po obsevanju celotnih možganov, predvsem pri otrocih, izrazijo kot radiacijski somnolentni sindrom. Med pozne posledice, ki se lahko pojavijo mesece ali leta po obsevanju, šteje-

mo radiacijsko nekrozo, atrofijo možganov, radiogeno povzročene tumorje, radiacijsko vaskulopatijo, okvaro hipotalamične-hipofizne osi in kognitivne spremembe.^{1,2,13}

Radiacijska nekroza se klinično kaže z nevrološkimi znaki, odvisnimi od predela možganov, kjer nastane. Ker se nekroza pojavi v sorazmerju z večanjem odmerka sevanja, je danes redek pojav, saj sodobno zdravljenje uporablja zmanjšane odmerke.¹⁴

Za radiogeno povzročene tumorje je značilno, da se pojavijo več let po obsevanju. Vzniknejo znotraj obsevanega področja in se histološko razlikujejo od primarnega tumorja. Pojavijo se neodvisno od velikosti sevalnega odmerka, verjetneje pri bolnikih z gensko nagnjenostjo. Otroci so zaradi daljše dobe preživetja temu zapletu bolj podvrženi.^{15,16} Radiacijska vaskulopatija se pojavi zaradi prizadetosti možganskega žilja po obsevanju, kar se kaže z napredujočo aterosklerozo in zaporo žilja.¹⁷ Lahko nastanejo kavernoze malformacije in anevrizme, ki privedejo do možganskih krvavitvev.¹⁸ Radiacijska vaskulopatija je pogostejša pri bolnikih, ki so prejeli visoke doze sevanja. Ta lahko privede do nekroze možganovine in prispeva h kognitivnemu upadu.^{1,2} Po obsevanju osrednje ležečih možganskih tumorjev in karcinomov nosnega dela žrela pride pogosto do okvare hipotalamične hipofizne osi. Najbolj so na sevanje občutljive somatotropne celice adenohipofize. Tako je najpogostejša motnja zmanjšano izločanje rastnega hormona, ki se lahko pojavi že po prejetju manjših skupnih sevalnih odmerkov pod 30 Gy. Tudi prezgodnja puberteta se lahko pojavi po prejetju manjših odmerkov, vendar le pri deklicah, pri dozah od 30 do 50 Gy pa je pojavnost prezgodnje pubertete pri obeh spolih enaka. Pri odraslih bolnikih so pogostejše težave zmanjšanje libida in potence ter utrudljivost. Ocenjujejo, da so endokrinološke motnje po obsevanju hipotalamične hipofizne osi napredujoče in nepovratne. Potrebno je dolgoročno spremljanje bolnikov in zdravljenje z nadomeščanjem hormonov.^{19,2} Zaskrbljujoč pojav poznih posledic so kognitivne spremembe, za katere je ocenjeno, da se pojavljajo pri 50–90 % odraslih bolnikov po obsevanju in znatno vplivajo na kakovost življenja (QOL).²⁰ Klinične študije

pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z RT in s KT zaradi možganskih tumorjev ali akutne limfoblastne levkemije, poročajo o upadu kognitivnih sposobnosti. Nevropsihološka testiranja so pri teh bolnikih pokazala mo-tnje spomina, koncentracije in težave pri izvajanju zahtevnejših miselnih nalog.^{21,22,23} Pri otrocih so ugotavljali nižje vrednosti inteligenčnega količnika v primerjavi z zdravimi vrstniki.^{24,25} Trenutno zdravljenja, ki bi preprečilo nastanek odloženih in poznih posledic po obsevanju možganov, ne pozna-
mo.

3 Patološki mehanizmi

V preteklosti sta patološke učinke ionizirajočega sevanja na možgane poskusili razložiti dve teoriji: hipoteza okvare žilnega endotela (vaskularna hipoteza) in hipoteza okvare oligodendroglije (parenhimska hipoteza).²⁶

3.1 Vaskularna hipoteza

Endotelne celice so po obsevanju podvržene apoptozi, kar vodi v večjo prepustnost krvno-možganske pregrade, ki ne zagotavlja več svoje funkcije. Okvara žilja po tej hipotezi vodi v ishemijo, zmanjšano oskrbo oligodendrocitov in zato demielinizacijo, medtem ko naj bi radiacijska nekroza nastala izključno zaradi zapore žilja. Nasprotno pa lahko radiacijska nekroza ob visokih sevalnih odmerkih nastane zaradi neposredne okvare parenhima, brez žilnih sprememb. Hipotezi, da ishemija igra glavno vlogo, nasprotujejo tudi dognanja, da so zreli nevrni, kljub večji občutljivosti za pomanjkanje kisika, na sevanje odpornejši kot mielinizirana vlakna, ki se neprestano obnavljajo.^{26,27}

3.2 Parenhimska hipoteza

Parenhimska hipoteza z razlago, da so obnovljive celice na sevanje bolj občutljive, pojasnjuje pojav prehodne demielinizacije. Nastajanje mielina namreč po obsevanju ni zadostno zaradi okvare celic O-2A, predhodnic zrelih oligodendrocitov.^{26,27} Prav tako kot vaskularna hipoteza pa ne pojasnjuje negativnih učinkov, ki privedejo do kognitivnih sprememb.²⁰

3.3 Novejše hipoteze

Novejše raziskave kažejo, da je patološka podlaga radiacijske okvare katerega koli tkiva kompleksna in dinamična interakcija med različnimi vrstami celic znotraj obsevanega organa. V možganih so po obsevanju poleg endotela in oligodendrocitov okvarjene tudi ostale parenhimske celice.^{20,27}

3.3.1 Nevroni in nevrogeneza

Včasih je veljalo, da so zreli nevrni odporni na sevanje, novejše študije pa kažejo, da so prav tako vključeni v odgovoru na radiacijsko poškodbo.^{20,27} Pri visokih sevalnih odmerkih lahko zaradi neposredne okvare DNA nevrni zapadejo apoptozi ali pa zaradi okvare v ekspresiji genov ali funkciji mitohondrijev, slabše opravljajo svojo vlogo. Posredno so nevrni prizadeti zaradi neustrezne medcelične komunikacije z drugimi celicami v obsevani možganovini.^{5,27} Še posebej so na obsevanje, že z nižjimi sevalnimi odmerki, občutljivi nevroblasti, predhodniki zrelih nevronov, ob čemer je sinteza nevronov (nevrogeneza) neuspešna ali zmanjšana.²⁸ Sinteza nevronov je najživahnjša v zgodnjem otroštvu,²⁹ nadalje pa poteka v hipokampusih in subventrikularni coni stranskih ventriklov (SVZ).³⁰ Ionizirajoče sevanje lahko prizadene vse procese zorenja nevronov.^{27,20}

3.3.2 Vloga astrocitov

Astrociti predstavljajo okrog 50 % populacije celic glije. Izločajo različne vrste citokinov, proteaz in rastnih faktorjev in uravnavajo komunikacijo med endotelom, nevrni in oligodendrociti.^{20,27} Pri glodalcih so opazovali hipertrofijo in množenje astrocitov v odvisnosti od večanja odmerka in časa obsevanja. Reaktivni astrociti so izločali provnetne substance, citokine in kemokine, ki so pospeševali infiltracijo možganovine z levkociti ob okvari krvno-možganske pregrade.³¹ Raziskave so tudi pokazale, da so astrociti sposobni uravnavati nevrogenezo v hipokampusu. Njihova vloga pri odgovoru na poškodbo možganov še zdaleč ni poznana.^{32,33}

3.3.3 Vloga mikroglije

Mikroglijo sestavlja 10 % celic glije. Ugotavljajo, da mikroglija na vsak patološki

dogodek odgovori z vnetjem. Povzročila infiltracijo možganovine z makrofagi, ki aktivirajo hidrolitične encime in lipide in povečajo nastanek reaktivnih kisikovih spojin (ROS), prostih kisikovih radikalov, citokinov in kemokinov.^{20,27} ROS in prosti kisikovi radikali povratno aktivirajo mikroglijo in na ta način vzdržujejo vnetje.³⁴ Raziskave pri glodalcih so pokazale, da se je po obsevanju mikroglije povečalo izražanje pro-vnetnih dejavnikov TNF- α , IL-1 β , IL-6, COX 2 in kemokinov.^{35,36} V raziskavah na živalskih modelih so po obsevanju merili produkte oksidativnega stresa v nevrogenih področjih možganov. Ugotavljali so povečano izražanje nitrotirozina in produktov lipidne peroksidacije v dentatnem girusu hipokampusa in SVZ.^{37,38} Raziskave so tudi pokazale povezavo med vnetnim odgovorom mikroglije in zmanjšano sintezo nevronov v hipokampusih,^{39,40} ter slabšanjem kognitivnih funkcij.^{41,42} V primerjavi z modeli pri glodalcih pa so pri človeku prizadeta širša področja možganov, ki so vključena v procesiranje učenja in spomina.⁴³ Mikroglija pomembno prispeva k nastanku kroničnega vnetja in oksidativnega stresa v obsevani možganovini. Domnevno igra glavno vlogo v določanju resnosti okvare možganov po obsevanju.^{34,42}

3.3.3 Okvara hipokampusa

Model nevroanatomske tarčne teorije predlaga, da so nekatera področja možganov, ob sicer enakem sevalnem odmerku, bolj občutljiva na ionizirajoče sevanje kot druga. Raziskave kažejo, da kognitivni primanjkljaj ni odvisen od velikosti doze obsevanja celotnih možganov, temveč od doze sevanja na področja, ki igrajo pomembno vlogo v procesiranju učenja in spomina.^{44,45} V dentatnem girusu hipokampusa so izvorne celice sposobne rasti v nove nevrone, astrocite in oligodendrocite.⁴⁶ Pri podganah, ki so jim obsevali celotne možgane z enkratnim odmerkom 10 Gy, so ugotavljali, da je bilo po obsevanju ohranjene le še 3 % nevrogeneze hipokampusov, v primerjavi s kontrolno skupino neobsevanih podgan (v raziskavi navajajo, da je učinek doze 10 Gy pri glodalcih, primerljiv z dozo 2 Gy pri ljudeh).³⁹ Različne raziskave, kjer so po ob-

sevanju možganov miši proučevali zmanjšanje sinteze nevronov v hipokampusih, so poročale, da opisane spremembe korelirajo z upadom sposobnosti učenja in spomina.^{41,47} V nedavni prospektivni študiji, so pri otrocih, ki so bili obsevani zaradi možganskih tumorjev, primerjali velikost doze sevanja na posamezna področja možganov, z rezultati nevropsiholoških testiranj. Pokazali so pomembno povezavo med večanjem velikosti odmerka obsevanja hipokampusov ter medialnih temporalnih režnjev in slabšanjem kognitivnih sposobnosti.⁴⁸

4 Iskanje označevalcev radiacijske okvare možganov

Standardne slikovne preiskave (T1/T2 MR, UZ, CT) lahko prikažejo morfološko vidne okvare možganov po obsevanju, kot sta demielinizacija ali nekroza možganovine, ki nastaneta po prejetju večjih skupnih sevalnih odmerkov (20–60 Gy) ali odmerkov posameznih frakcij (nad 2 Gy). Ne prikažejo pa sprememb po prejetju manjših sevalnih odmerkov.² Sodobne funkcijske slikovne preiskave lahko prikažejo določena fiziološka, funkcijska in presnovna dogajanja in v prihodnosti predstavljajo glavno diagnostično orodje za določitev obsega okvare možganov po obsevanju na celično-molekularni ravni.²⁰

V manjši študiji so pri otrocih, ki so jim obsevali glavo zaradi možganskega tumorja, s funkcijskim magnetno resonančnim slikanjem primerjali aktivnost vidne skorje med vidno stimulacijo z neobsevanimi vrstniki in odraslimi. Z merjenjem razlike v magnetnih lastnostih oksigeniranega in deoksigiranega hemoglobina v krvi (signal BOLD) so pri obsevanih otrocih med vizualno nalogo ugotavljali zmanjšano aktivnost vidne skorje v primerjavi s kontrolami. Ob tem pa zmanjšanja signala BOLD ni bilo mogoče ovrednotiti na način, ki bi služil kot označevalec radiacijske okvare.⁴⁹ V podobni preiskavi so pri odraslih, ki so bili v otroštvu zdravljeni zaradi akutne limfoblastne levkemije z RT in sistemsko ter intratekalno KT, ugotavljali spremembe v stopnji oksigenacije krvi ob nalogi pomnjenja prikazanih slik. Pri preiskovancih so prikazali atrofijo in

spremembe signala BOLD v hipokampusih ter težave pri pomnjenju v primerjavi s kontrolnimi preiskovanci.⁵⁰

V raziskavah iskanja označevalcev okvare možganov po obsevanju je obetavna tudi jedrska magnetnoresonančna spektroskopija (MRS). V različnih predkliničnih in kliničnih študijah so v akutnem obdobju po obsevanju z MRS proučevali spremembe v koncentraciji označevalcev okvare nevronov in glije ter vnetnega dogajanja. Z MRS bi lahko predvideli, kateri bolniki so po obsevanju bolj izpostavljeni tveganju za razvoj poznih posledic ali pa bi merili odziv na zdravljenje radiacijske okvare na molekularnocelični ravni.⁵¹⁻⁵³

Nadalje so v kliničnih študijah z difuzijskim tenzorskim slikanjem (DTI) prikazali spremembe v beli substanci možganov po obsevanju. Pri skupini bolnikov, ki so bili obsevani zaradi gliomov in benignih možganskih tumorjev, so z difuzijskim tenzorskim slikanjem pred, med in po obsevanju, prikazali napredujoče spremembe v mieliniziranih področjih. Med obsevanjem so bile spremembe prisotne na različnih delih korpusa kalozuma. Tu so bile doze sevanja največje. Šest mesecev po obsevanju pa so z DTI prikazali demielinizacijo tudi na področjih, ki so bila obsevana z manjšimi dozami.⁵⁴ Pri otrocih, ki so bili zdravljeni zaradi meduloblastoma, so z DTI prikazali spremembe v frontalnem in parietalnih režnjih. Kljub enakim sevalnim odmerkom na frontalni in parietalne režnje so bile spremembe, prikazane z DTI, v frontalnem režnju obsežnejše.⁵⁵ V podobnih raziskavah so pri otrocih, ki so jim obsevali ČS zaradi zdravljenja meduloblastoma ali akutne limfoblastne levkemije, poročali, da obsežnost DTI sprememb korelira z nižjimi vrednostmi inteligenčnega količnika. Ob uporabi DTI kot označevalca okvare mieliniziranih vlaken bi lahko bolniki opravili DTI slikanje in nevropsihološko testiranje pred načrtovanim obsevanjem glave in po njem in tako sami sebi služili za kontrolo.^{56,57}

5 Pristopi k zdravljenju in obeti

Možne strategije zdravljenja so usmerjene v preprečevanje nastanka kroničnega

vnetja in oksidativnega stresa ter obnovo nevrogeneze. Raziskave preprečevanja oksidativnega stresa z antioksidanti se razvijajo v manjši meri zaradi stališča, da bi na ta način zmanjšali učinkovitost RT in ovirali zdravljenje tumorjev. Tako prevladujejo raziskave, ki proučujejo zdravila, ki bi preprečila vnetni odgovor po obsevanju.^{20,27} V članku so predstavljene raziskave, ki so prispevale največ obetov.

Na živalskih modelih so raziskovali učinke protivnetnih agonistov proliferacije peroksisomov (PPAR) in pokazali, da imajo v možganovini po obsevanju zaščitno vlogo. PPAR s podenotami α , δ in γ so transkripcijski faktorji, ki preko jedrne DNA uravnajo vnetno dogajanje. *In vitro* so po dajanju PPAR δ v obsevanih celičnih kulturah mikroglije pokazali zmanjšan odziv mikroglije z zavrtim vnetnim odgovorom, ob čemer so izmerili nižje koncentracije ROS in kisikovih radikalov kot v kulturah brez PPAR δ .⁵⁸ V podobni študiji podgane, ki so prejemale PPAR γ od obsevanja celotnih možganov dalje, niso imele kognitivnih primanjkljajev. Pri skupini, pri kateri so pričeli z dajanjem PPAR γ šele v 54. tednu po obsevanju, pa kognitivnega upada ni bilo več mogoče preprečiti. S tem so pokazali, da obstaja določeno obdobje po obsevanju, ko ta zdravila preprečujejo nastanek okvare, kar pa zunaj tega časovnega okvira ni uspešno.⁵⁹

Obete so pokazali tudi inhibitorji acetyl-holin-esteraze (ACEI), ki se vpletajo v renin-angiotenzinski sistem (RAS). Z odkritjem, da so hormoni RAS prisotni tudi v centralnem živčevju, so ugotavljali njihovo vlogo v uravnavanju spomina in drugih kognitivnih funkcij ter uravnavanju vloge krvno-možganske pregrade.⁶⁰ V eni od raziskav so pri podganah z rednim dajanjem ramiprila (ACEI) od 2. tedna po obsevanju preprečili optično nevropatijo. Pri obsevanih podganah, ki niso prejemale ramiprila, pa so bile prisotne demielinizacijske spremembe obeh optičnih živcev.⁶¹

Mnenja, ali ACEI zaščitno vplivajo na nevrogenezo, so deljena, so pa predklinične^{62,63} in klinične⁶⁴ raziskave pokazale, da preprečujejo kognitivni upad po obsevanju. Pri bolnikih, ki so po obsevanju zaradi možganskega tumorja prejeli donepezil

(reverzibilni ACEI), so ugotavljali izboljšanje koncentracije, spomina, razpoloženja in ocene QOL. Ob prenehanju zdravljenja z denepezilom za nekaj tednov, pa so opažali poslabšanje kognitivnih funkcij.⁶⁴

Poleg iskanja protivnetnih zdravil potekajo tudi raziskave, ki proučujejo možnosti obnove nevrogeneze s presajanjem izvornih matičnih celic na obsevana nevrogena področja možganov. Z neposrednim vbrizgavanjem humanih embrionalnih matičnih celic v hipokampus miši po obsevanju celotnih možganov so deloma preprečili okvaro nevrogeneze.⁶⁵ Vbrizgane matične celice so delno ohranile sposobnost diferenciacije, ne le v nevrone, temveč tudi oligodendrocite, astrocite in endotelijske celice, ki so prav tako potrebni za uspešno nevrogenezo.⁶⁶

Ena od strategij preprečevanja pojavov kognitivnih sprememb, bi bila tehnika obsevanja, pri kateri bi določena področja možganov zaščitili pred sevanjem.^{48,45} V mednarodni študiji RTOG 0933, ki je potekala v letih od 2011 do 2013, v ZDA in Kanadi, so primerjali nevropsihološke ocene bolnikov, ki so bili obsevani s tehniko HA-WBRT (*angl.* hippocampal avoidance whole-brain radiotherapy), ob čemer so prejeli znatno nižje sevalne odmerke na hipokampus, z bolniki, ki so bili zdravljeni s klasično tehniko obsevanja celotnih možganov (WBRT). Ob zaključku faze 2 so poročali, da so bolniki, zdravljeni s HA-WBRT, dosegali pomembno boljše rezultate v primerjavi s kontrolno skupino, predvsem pri testiranju spominskih funkcij.⁶⁷

Zaključek

Možnosti neželenih učinkov sevanja na možgane se je treba zavedati pri vsakem bolniku, ki je bil izpostavljen virom ionizirajočega sevanja, ne glede na čas, ki je preteklo od izpostavitve. Posebej zaskrbljujoče so kognitivne spremembe, ker pomembno vplivajo na kakovost življenja in se lahko pojavijo tudi po prejetju nižjih sevalnih odmerkov.^{43,5}

Pomemben namen proučevanja patoloških mehanizmov radiacijske okvare možganov ima iskanje neinvazivnih označevalcev na molekularni ravni, s katerimi bi

lahko opredelili resnost okvare pri bolnikih, pri katerih osnovna diagnostična orodja ne pokažejo vidnih sprememb. Ob dognanjih, da kronično vnetje po obsevanju igra ključno vlogo pri pojavu pozne radiacijske okvare, so raziskave usmerjene v terapevtske pristope, ki preprečujejo vnetno dogajanje. Obetavni so tudi rezultati raziskav presajanja matičnih celic na nevrogena področja po obsevanju, vendar bo v tej smeri potrebnih še veliko raziskav, preden bo mogoče te izsledke prenesti na klinično raven.^{20,43,27}

Proučevanje radiacijske okvare možganov tako ostaja nadaljnji izziv v rokah bazične znanosti in kliničnih raziskovalcev.

Kratice:

- RT – radioterapija
- KT – kemoterapija
- CŽS – centralni živčni sistem
- CT – računalniška tomografija
- QOL – ocena kakovosti življenja
- SVZ – subventrikularna cona stranskih ventriklov
- ROS – reaktivne kisikove spojine
- TNF- α – tumor nekrotizirajoči faktor- α
- IL-1 β – interlevkin-1 beta
- IL-6 – interlevkin-6
- COX 2 – ciklooksigenaza 2
- MR – magnetnoresonančno slikanje
- UZ – ultrazvočna preiskava
- signal BOLD – signal, odvisen od stopnje oksigenacije krvi
- MRS – magnetnoresonančna spektroskopija
- DTI – difuzijsko tenzorsko slikanje
- PPAR – protivnetni agonist proliferacije peroksisomov
- ACEI – inhibitor acetil-holin-esteraze
- RAS – renin-angiotenzinski sistem
- RTOG – *angl.* Radiation Therapy Oncology Group
- HA-WBRT – tehnika obsevanja celotnih možganov z zmanjšanjem sevalnih odmerkov na predel hipokampusov
- WBRT – tehnika obsevanja celotnih možganov

Literatura

- DeAngelis LM, Posner JB. Side effects of radiation therapy. Neurologic complications of cancer. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2009; 511–55.
- Zupan M, Roš Opaškar T. Neželeni učinki radioterapije na možgane. *Onkologija/za prakso* 2011; XV (2): 119–25.
- Macedoni-Lukšič M, Jereb B, Todorovski L. Long-term sequelae in children treated for brain tumors: Impairments, Disability, and Handicap. *Pediatr Hematol Oncol* 2003; 20: 89–101.
- Zdravec-Zaletel L, Bratanič N, Korenjak R, Macedoni-Lukšič M, Stirn-Kranjc B, Černelč S, Jereb B. Late sequelae in brain tumor patients treated with central nervous axis irradiation (CNA RT). V: Long-term complications of treatment of children and adolescents for cancer. Roswell: Cancer Institute; 1998; 130: 1–2.
- Kempf SJ, Azimzadeh O, Atkinson MJ, Tapio S. Long-term effects of ionising radiation on the brain: cause for concern? *Radiat Environ Biophys* 2013; 52 (1): 5–16.
- Schultheiss TE, Kun LE, Ang KK, Stephens LC. Radiation response of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1093–112.
- Bernier MO, Rehel JL, Brisse HJ, Wu-Zhou X, Carer-Lorho S, Jacob S, et al. Radiation exposure from CT in early childhood: a French large-scale multicentre study. *Br J Radiol* 2012; 85: 53–60.
- Schonfeld SJ, Lee C, Berrington De Gonzalez A. Medical exposure to radiation and thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011; 23: 244–50.
- Ionising Radiation (Medical Exposure) Regulations 2000 No. 1059.
- Pearce MS, Salotti JA, Little MP, Mchugh K, Lee C, Kim KP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet* 2012; 380: 499–505.
- Krille L, Zeeb H, Jahnen A, Mildenerger P, Seidenbusch M, Schneider K, et al. Computed tomographies and cancer risk in children: a literature overview of CT practices, risk estimations and an epidemiologic cohort study proposal. *Radiat Environ Biophys* 2012; 51 (2): 103–11.
- Thierry-Chef I, Dabin J, Friberg EG, Hermen J, Istad TS, Jahnen A, et al. Assessing organ doses from paediatric CT scans—a novel approach for an epidemiology study (the EPI-CT study). *Int J Environ Res Public Health* 2013; 10 (2): 717–28.
- Jereb B. Model for Long-Term Follow-Up of Survivors of Childhood Cancer. *Medical and Pediatric Oncology* 2000; 34: 256–8.
- Ruben JD, Dally M, Bailey M, Smith R, McLean CA, Fedele P. Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 499–508.
- Jazbec J, Ećimović P, Jereb B. Second neoplasms after treatment of childhood cancer in Slovenia. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42 (7): 574–81.
- Walter AW, Hancock ML, Pui CH, Hudson MM, Ochs JS, Rivera GK, et al. Secondary brain tumors in children treated for acute lymphoblastic leukemia at St Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3761–7.
- Haddy N, Mousannif A, Tukenova M, Guibout C, Grill J, Dhermain F, et al. Relationship between the brain radiation dose for the treatment of childhood cancer and the risk of long-term cerebrovascular mortality. *Brain* 2011; 134: 1362–72.
- Nimjee SM, Powers CJ, Bulsara KR. Review of the literature on de novo formation of cavernous malformations of the central nervous system after radiation therapy. *Neurosurg Focus* 2006; 21: E4.
- Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism following radiotherapy. *Pituitary* 2009; 12(1): 40–50.
- Greene-Schloesser D, Robbins ME, Peiffer AM, Shaw EG, Wheeler KT, Chan MD. Radiation-induced brain injury: A review. *Front Oncol* 2012; 2: 73.
- Meyers CA, Brown PD. Role and relevance of neurocognitive assessment in clinical trials of patients with CNS tumors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1305–9.
- Anderson VA, Godber T, Smibert E, Weiskop S, Ekert H. Cognitive and academic outcome following cranial irradiation and chemotherapy in children: a longitudinal study. *Br J Cancer* 2000; 82: 255–62.
- Mulhern R, Fairclough D, Ochs D. A prospective comparison of neuropsychological performance of children surviving leukemia who received 18 Gy, 24 Gy, or no cranial irradiation. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1348–56.
- Mulhern RK, Merchant TE, Gajjar A, Reddick WE, Kun LE. Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood. *Lancet Oncol* 2004; 5 (7): 399–408.
- Halberg F, Kramer J, Moore I, Wara W, Matthay K, Ablin A. Prophylactic cranial irradiation dose effects on late cognitive function in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 11: 13–6.
- Tofilon PJ, Fike JR. The radioresponse of the central nervous system: a dynamic process. *Radiat Res* 2000; 153: 357–70.
- Shaw EG, Robbins ME. The management of radiation-induced brain injury. *Cancer Treat Res* 2006; 128: 7–22.
- Otsuka S, Coderre JA, Micca PL, Morris GM, Hopewell JW, Rola R, et al. Depletion of neural precursor cells after local brain irradiation is due to radiation dose to the parenchyma, not the vasculature. *Radiat Res* 2006; 165: 582–91.
- Casey BJ, Giedd JN, Thomas KM. Structural and functional brain development and its relation to cognitive development. *Biol Psychol* 2000; 54: 241–57.
- Palmer TD, Willhoite AR, Gage FH. Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis. *J Comp Neurol* 2000; 425: 479–94.
- Wilson CM, Gaber MW, Sabek OM, Zawaski JA, Merchant TE. Radiation-induced astrogliosis and blood-brain barrier damage can be abrogated using anti-TNF treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 934–41.

32. Song H, Stevens CF, Gage FH. Astroglia induce neurogenesis from adult neural stem cells. *Nature* 2002; 417: 39–44.
33. Seth P, Koul N. Astrocyte, the star avatar: redefined. *J Biosci* 2008; 33: 405–21.
34. Robbins ME, Zhao W. Chronic oxidative stress and radiation-induced late normal tissue injury: a review. *Int J Radiat Biol* 2004; 80: 251–9.
35. Lee WH, Sonntag WE, Mitschelen M, Yan H, Lee YW. Irradiation induces regionally specific alterations in pro-inflammatory environments in rat brain. *Int J Radiat Biol* 2010; 86: 132–44.
36. Ramanan S, Kooshki M, Zhao W, Hsu FC, Robbins ME. PPAR α ligands inhibit radiation-induced microglial inflammatory responses by negatively regulating NF- κ B and AP-1 pathways. *Free Radic Biol Med* 2008; 45: 1695–704.
37. Fukuda H, Fukuda A, Zhu C, Korhonen L, Swannalmer J, Hertzman S, et al. Irradiation-induced progenitor cell death in the developing brain is resistant to erythropoietin treatment and caspase inhibition. *Cell Death Differ* 2004; 11: 1166–78.
38. Limoli CL, Rola R, Giedzinski E, Mantha S, Huang TT, Fike JR. Cell-density-dependent regulation of neural precursor cells function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2004; 101: 16052–7.
39. Monje ML, Mizumatsu S, Fike JR, Palmer TD. Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction. *Nat Med* 2002; 8: 955–62.
40. Ramanan S, Kooshki M, Zhao W, Hsu FC, Riddle DR, Robbins ME. The PPAR α agonist fenofibrate preserves hippocampal neurogenesis and inhibits microglial activation after whole-brain irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 870–7.
41. Rola R, Raber J, Rizk A, Otsuka S, VandenBerg SR, Morhardt DR, Fike JR. Radiation-induced impairment of hippocampal neurogenesis is associated with cognitive deficits in young mice. *Exp Neurol* 2004; 188: 316–30.
42. Monje ML, Vogel H, Masek M, Ligon KL, Fisher PG, Palmer TD. Impaired human hippocampal neurogenesis after treatment for central nervous system malignancies. *Ann Neurol* 2007; 62: 515–20.
43. Greene-Schloesser D, Robbins ME. Radiation-induced cognitive impairment from bench to bedside. *Neuro-Oncology* 2012; 14: 37–44.
44. Peiffer AM, Leyrer CM, Greene-Schloesser DM, Shing E, Kearns WT, Hinson WH, et al. Neuroanatomical target theory as a predictive model for radiation-induced cognitive decline. *Neurology* 2013; 80 (8): 747–53.
45. Marsh JC, Gielda BT, Herskovic AM, Abrams RA. Cognitive Sparing during the Administration of Whole Brain Radiotherapy and Prophylactic Cranial Irradiation: Current Concepts and Approaches. *J Oncol* 2010; 2010: 198208–24.
46. Gage FH, Kempermann G, Palmer TD, Peterson DA, Ray J. Multipotent progenitor cells in the adult dentate gyrus. *J Neurobiol* 1998; 36: 249–66.
47. Raber J, Rola R, LeFevour A, Morhardt D, Curley J, Mizumatsu S, et al. Radiation-induced cognitive impairments are associated with changes in indicators of hippocampal neurogenesis. *Radiat Res* 2004; 162: 39–47.
48. Redmond KJ, Mahone EM, Terezakis S, Ishaq O, Ford E, McNutt T, et al. Association between radiation dose to neuronal progenitor cell niches and temporal lobes and performance on neuropsychological testing in children: a prospective study. *Neuro Oncol* 2013; 15 (3): 360–9.
49. Zou P, Mulhern RK, Butler RW, Li CS, Langston JW, Ogg RJ. BOLD responses to visual stimulation in survivors of childhood cancer. *Neuroimage* 2005; 24: 61–9.
50. Monje M, Thomason ME, Rigolo L, Wang Y, Waber DP, Sallan SE, Golby AJ. Functional and structural differences in the hippocampus associated with memory deficits in adult survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60 (2): 293–300.
51. Sundgren PC, Nagesh V, Elias A, Tsien C, Junck L, Gomez Hassan DM, et al. Metabolic alterations: a biomarker for radiation-induced normal brain injury—an MR spectroscopy study. *J Magn Reson Imaging* 2009; 29: 291–7.
52. Robbins ME, Brunso-Bechtold JK, Peiffer AM, Tsien CI, Bailey JE, Marks LB. Imaging radiation-induced normal tissue injury. *Radiat Res* 2012; 177: 449–66.
53. Shi L, Olson J, D'Agostino R Jr, Linville C, Nicollet MM, Robbins ME. Aging masks detection of radiation-induced brain injury. *Brain Res* 2011; 1385: 307–16.
54. Nagesh V, Tsien CI, Chenevert TL, Ross BD, Lawrence TS, Junick L, Cao Y. Radiation-induced changes in normal-appearing white matter in patients with cerebral tumors: a diffusion tensor imaging study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 1002–10.
55. Qiu D, Kwong DL, Chan GC, Leung LH, Khong PL. Diffusion tensor magnetic resonance imaging finding of discrepant fractional anisotropy between the frontal and parietal lobes after whole-brain irradiation in childhood medulloblastoma survivors: reflection of regional white matter radiosensitivity? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 846–51.
56. Khong PL, Leung LHT, Fung ASM, Fong DYT, Qiu D, Kwong DL, et al. White matter anisotropy in post-treatment childhood cancer survivors: preliminary evidence of association with neurocognitive function. *J Clin Oncol* 2006; 24: 884–90.
57. Chapman CH, Nagesh V, Sundgren PC, Buchtel H, Chenevert TL, Junck L, et al. Diffusion tensor imaging of normal-appearing white matter as biomarker for radiation-induced late delayed cognitive decline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82 (5): 2033–40.
58. Schnegg CI, Kooshki M, Hsu FC, Sui G, Robbins ME. PPAR δ prevents radiation-induced proinflammatory responses in microglia via transrepression of NF- κ B and inhibition of the PKC α /MEK1/2/ERK1/2/AP-1 pathway. *Free Radic Biol Med* 2012; 52 (9): 1734–43.
59. Zhao W, Payne V, Tommasi E, Diz DI, Hsu FC, Robbins ME. Administration of the peroxisomal proliferator-activated receptor (PPAR) γ agonist pioglitazone during fractionated brain irradiation prevents radiation-induced cognitive impairment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67 (1): 6–9.

60. Robbins ME, Zhao W, Garcia-Espinosa MA, Diz DI. Renin-angiotensin system blockers and modulation of radiation-induced brain injury. *Curr Drug Targets* 2010; 11 (11): 1413–22.
61. Kim JH, Brown SL, Kolozsvary A, Jenrow KA, Ryu S, Rosenblum ML, Carretero OA. Modification of radiation injury by ramipril, inhibitor of angiotensin-converting enzyme, on optic neuropathy in the rat. *Radiat Res* 2004; 161: 137–142.
62. Jenrow KA, Brown SL, Liu J, Kolozsvary A, Lapanowski K, Kim JH. Ramipril mitigates radiation-induced impairment of neurogenesis in the rat dentate gyrus. *Radiat Oncol* 2010; 5: 6.
63. Lee TC, Greene-Schloesser D, Payne V, Diz DI, Hsu FC, Kooshki M, et al. Chronic administration of the ACE inhibitor, ramipril, prevents fractionated whole-brain irradiation-induced perirhinal cortex dependent cognitive impairment. *Radiat Res* 2012; 178 (1): 46–56.
64. Shaw EG, Rosdhal R, D'Agostino RB Jr, Lovato J, Naughton MJ, Robbins ME, Rapp SR. Phase II study of donepezil in irradiated brain tumor patients: effect on cognitive function, mood, and quality of life. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1415–20.
65. Acharya MM, Christie LA, Lan ML, Donovan PJ, Cotman CW, Fike JR, Limoli CL. Rescue of radiation-induced cognitive impairment through cranial transplantation of human embryonic stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2009; 106 (45): 19150–5.
66. Joo KM, Jin J, Kang BG, Lee SJ, Kim KH, Yang H, et al. Trans-differentiation of neural stem cells: a therapeutic mechanism against the radiation induced brain damage. *PLoS One* 2012; 7 (2): e25936.
67. Gondi V, Mehta MP, Pugh S, Tome WA, Kanner A, Caine C, et al. Memory Preservation with Conformal Avoidance of the Hippocampus during Whole-Brain Radiotherapy (WBRT) for Patients with Brain Metastases: Primary Endpoint Results of RTOG 0933. ASTRO's 55th Annual Meeting, 2013 Sep 23. Dosegljivo na: <http://appliedradiationoncology.com/hippocampal-avoidance-whole-brain-radiotherapy-reduces-cognitive-impairment/>