

BIOLOŠKI UČINKI SEVANJ

Maja Čemažar

POVZETEK. Od odkritja virov ionizirajočega sevanja se vrstijo ugotovitve, kaj se dogaja z biološkimi sistemi pod njihovim vplivom. Pri bolnikih, ki so bili obsevani, so ugotovili pozitivne učinke, kot je zmanjševanje tumorjev, pa tudi negativne stranske učinke, ki so bili posledica poškodb zdravih tkiv. Dogodke v celicah, na ravni tkiv, organov in celega organizma po izpostavitvi ionizirajočem sevanju proučuje veja biologije – radiobiologija. Ionizirajoče sevanje pri prehodu skozi snov, tudi skozi biološko, na svoji poti odda energijo in povzroča ionizacije. Dogodki na celični ravni (sevalna poškodba) se kažejo z reakcijami organov in organskih sistemov, med katerimi so razlike, saj so nekateri organi bolj, drugi pa manj občutljivi na ionizirajoče sevanje. Na ravni celotnega telesa se to odseva v zgodnjih in poznih posledicah sevanja oz. v obliki poškodb organov in organskih sistemov, kadar je posledica sevalne poškodbe, ki povzroči smrt celice (deterministični učinki), kot tudi v nastanku raka, kadar je posledica sevalne poškodbe mutacija molekule DNA (stohastični učinki).

UVOD

Sevanje lahko razdelimo na ionizirajoče in neionizirajoče. Ionizirajoče je tisto, ki na poti skozi biološko snov odda svoje energijo v obliki ionizacij, torej povzroča izbitje elektronov iz njihovih orbit (energijskih stanj) v atomu. Neionizirajoče sevanje pa nima dovolj energije, da bi povzročilo ionizacijo, ampak povzroča vzbujanje elektronov, torej njihov prehod v višje energijsko stanje. Med neionizirajoče sevanje se uvrščajo elektromagnetna valovanja (ultravijolična svetloba/valovanje, vidna svetloba in infrardeče valovanje, mikrovvalovi in radijski valovi). Biološke učinke teh sevanj je zelo težko proučevati, ker so ta sevanja stalna in je zato težko izolirano proučevati učinek samo točno določene vrste neionizirajočega valovanja. Ker je tudi način delovanja drugačen kot pri ionizirajočem sevanju in ne povzroča ionizacij, so biološki učinki mnogo manj izraženi. Najbolj raziskani so vplivi pri mobilni telefoniji, kjer je bila vpeljana enota »stopnja specifične absorpcije« (SAR), ki je določena s količino moči, absorbirane v biološki snovi (W/kg). V Evropi se uporablja mejna vrednost 2 W/kg za lokalno omejeno sevanje, ki je porazdeljeno v tkivu mase 10 g v 6-minutnem meritvenem intervalu. Večje vrednosti povzročijo dvig temperature in zato učinke neionizirajočih sevanj v splošnem delimo na toplotne in netoplotne. Netoplotni in toplotni učinki različnih vrst neionizirajočih sevanj so tema mnogih raziskav, katerih rezultate pa je zelo težko povzeti zaradi heterogenosti v zasnovi, protokolov in metod, proučevanih bioloških sistemov in končnih točk meritev oz. rezultatov. Večina raz-

iskav je usmerjena na proučevanje mišične ekscitacije, vpliva na nevrone, limfatični sistem in možgane. Mogoče je zagotoviti, da se na njihovi osnovi ne da napraviti verodostojnih skupnih zaključkov o bioloških vplivih neionizirajočega sevanja in da je potrebno več primerljivih raziskav, katerih rezultati bi šele natančno opredelili biološke učinke teh vrst sevanj.







Biološke učinke ionizirajočega sevanja proučuje veja biologije – radiobiologija –, in sicer že od odkritja tega sevanja na začetku 20. stoletja; njegovi učinki so že dobro poznani in opisani. Na kratko so predstavljeni tudi v tem prispevku.

ZAPOREDJE DOGODKOV PRI INTERAKCIJI SEVANJA Z BIOLOŠKO SNOVJO

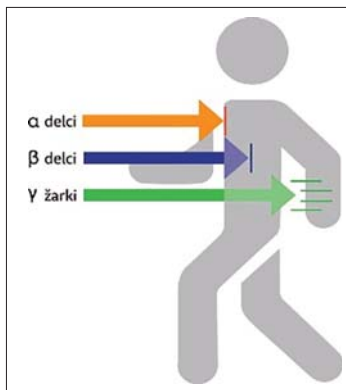
Glavna tarča ionizirajočega sevanja je molekula DNA. Velikost oz. stopnja poškodbe, ki nastane v molekuli DNA v odvisnosti od prejete doze sevanja, se potem odseva na ravni celice. Dogodki na celični ravni (radiacijska poškodba) se odsevajo v reakcijah organov in organskih sistemov, med katerimi so razlike, saj so nekateri organi bolj, drugi manj občutljivi na ionizirajoče sevanje. Če opazujemo dogajanje na ravni celotnega telesa, se učinki kažejo z zgodnjimi in poznimi posledicami sevanja oz. v obliki poškodb organov in organskih sistemov, vključno z nastankom novih tumorjev (Slika 1).

VRSTE SEVANJA IN BIOLOŠKI UČINKI

Sevanj, ki povzročajo ionizacije, je več vrst in od vrste je tudi odvisno, kakšno biološko poškodbo/učinke imajo. Razlikujejo se po tem, koliko energije oddajo na poti skozi biološko snov in kako prodorna so. Če na primer obseva mo telo z 1 Gy delcev alfa, delcev beta ali žarkov X, se energija delcev alfa porazdeli v globini nekaj mm pod površino telesa, delcev beta v globini nekaj centimetrov, medtem ko žarki X potujejo skozi vso debelino telesa (Slika 2). Poleg po prodornosti se sevanja razlikujejo tudi po gostoti odlaganja energije. Zaradi teh razlik so različni tudi biološki učinki in jih opišemo s pojmom **relativna biološka učinkovitost** (RBE), kar je posledica fizikalnih značilnosti sevalca oz. **linearnega prenosa energije** (LET).

| | Časovna lestvica | Biološka lestvica | Faze procesov |
|--|--|--|----------------|
|  ionizacija | delček sekunde 10^{-12} do 10^{-15} s | absorpcija energije | fizikalna faza |
|  prekinitev vezi | | vzbujanje/ionizacija | |
|  biokemična sprememba | 10^{-6} do 10^{-9} s | tvorba prostih radikalov difuzija prostih radikalov kemična reakcija poškodbe DNA | kemična faza |
|  poškodba celice | 10^{-3} s | poškodbe DNA | |
|  učinek na tkivo in organ | sekunde | popravljanje DNA stabilizacija poškodbe | biološka faza |
|  učinek na celotno telo | ure | umiranje celic | |
| | dnevi | mutacije transformacije celic kromosomske aberracije | |
| | leta | teratogeni učinki nastanek raka dedni učinki | |

Slika 1. Zaporedje dogodkov pri radiacijski poškodbi – od ionizacije v atomu do učinka na celotno telo in potomce



Slika 2. Prodornost ionizirajočega sevanja

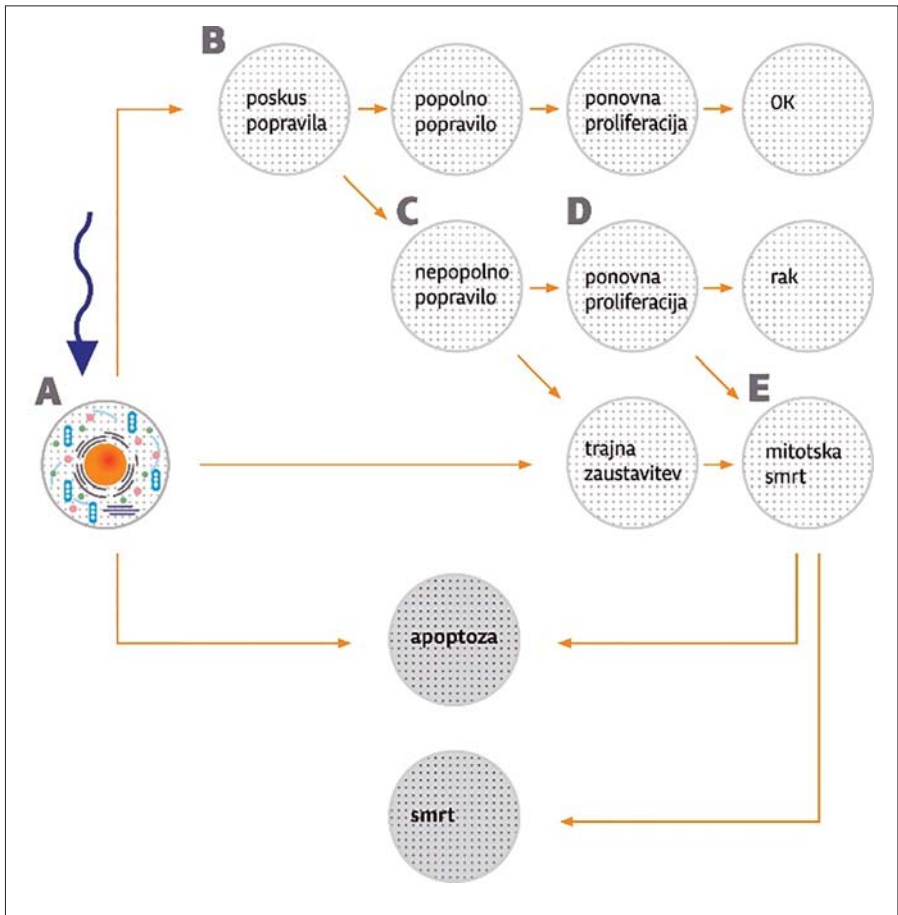
Po definiciji je LET količina energije sevanja (tj. vpadnega fotona ali delca atoma), oddane atomom biološke snovi na enoto poti v snovi. Energijo lahko torej sevanje predaja snovi z večjo ali manjšo gostoto ionizacij. Tako ima **gosto ionizirajoče sevanje** visok LET (90 keV/ μm), medtem ko ima **redko ionizirajoče sevanje** nizek LET (2,5 keV/ μm). Med vire sevanja, ki imajo **visok LET**, prištevamo delce alfa in beta, nevtrone, **nizek LET** pa imajo žarki gama in X ter elektroni.

ODZIVI CELICE NA SEVALNO POŠKODBO

Dogodki v celici, ki jih povzročijo ionizirajoče sevanje, so naključni. Ne moremo predvideti, katere strukture oziroma molekule bodo prizadete, lahko pa ugotovimo, da so dogodki pogostejši glede na nekatere vrste sevalcev. Vsaka vrsta sevanja povzroči določeno gostoto ionizacij (tj. število ionizacij na enoto poti skozi celico oz. tkivo); gosteje ionizirajoče sevanje povzroči več poškodb v celici, kar pomeni, da ima večjo relativno biološko učinkovitost. Ta je povezana z vrsto nastalih poškodb, kot so poškodbe DNA. Pri gosto ionizirajočih sevanjih je tako večja verjetnost, da bodo poškodovali molekulo DNA in da bo celica posledično umrla. Pri redko ionizirajočih sevanjih pa je večja verjetnost, da bodo poškodbe predvsem na drugih molekulah v celici, predvsem molekulah vode, ki sestavlja 70 % celice. Posledica obsevanja vode je nastanek prostih radikalov, ki so zelo reaktivni in lahko reagirajo z molekulo DNA in jo poškodujejo. Za ohranjanje reprodukcijske integritete (sposobnosti podvajanja molekule DNA in delitve celice) je najpomembnejša DNA, saj nosi zapis za vse delovanje celice. Za uspešno celično delitev je potrebna nepoškodovana DNA.

Vsaka poškodba celice in njene DNA sproži celične popravilne mehanizme. Zato ni nujno, da celica umre, če pride v stik s sevanjem. Popravilo celice je lahko 100-odstotno uspešno in taka celica bo normalno živela in opravljala svojo funkcijo še naprej. Če celična DNA ni natančno popravljena, večina celic poškodbo prepozna, preden vstopi v delitev, in jo zato ustavi ali pa sproži apoptozo lastno nadzorovano („kontrolirano“) smrt. Možno pa je tudi, da je poškodba DNA taka, da celica lahko še naprej omejeno deluje, vendar ne ohrani svoje reprodukcijske integritete. V tem primeru po nekaj (2–3) poskusih celične delitve umre v procesu, ki ga imenujemo **mitotska smrt ali mitotska katastrofa**. **Torej celica umre med svojo delitvijo**, lahko pa se zgodi tudi, da se nastale manjše poškodbe DNA ne popravijo in ostajajo v celicah kot **mutacije**. Take celice običajno ohranijo svojo reprodukcijsko

integriteto in prenašajo mutacijo na novo generacijo celic. Če so mutacije v tistih genih, ki so odgovorni za nastanek raka in če se take mutacije v celici še naprej dogajajo in kopičijo, lahko to privede do **maligne transformacije celic** (Slika 3). Nekatere celice umirajo tudi v procesu **interfazne smrti**, brez celične delitve. Ta proces je hitrejši kot mitotska smrt in se zgodi v 4–24 urah, predvsem takrat, kadar so bile celice obsevane z visokimi dozami, npr. z več kot 10 Gy. Interfazna smrt celic je na primer značilna za limfocite – bele krvne celice (Slika 3).



Slika 3. Možni odzivi celice na ionizirajoče sevanje

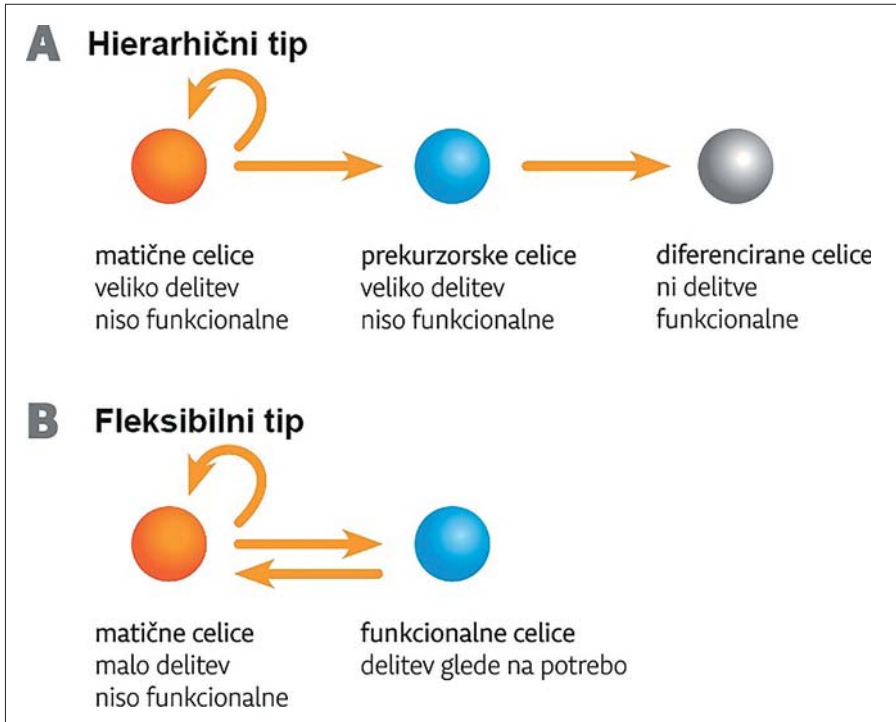
RELATIVNA BIOLOŠKA UČINKOVITOST

Bioloških učinkov sevanja ne moremo izmeriti absolutno, lahko pa ugotovimo, kako se različni sevalci med seboj razlikujejo pri doseganju določenega biološkega učinka (npr. deleža preživetja celic). Zato je relativna biološka učinkovitost (RBE) opredeljena kot razmerje v biološki učinkovitosti dveh različnih vrst sevanj. Za standard je bila izbrana učinkovitost 200 kV žarkov X v točno določenih pogojih; zanje velja, da je RBE enaka 1. Z naraščanjem LET se večja tudi RBE in lahko pri delcih alfa doseže vrednost 20. Pogosto to vrednost imenujemo tudi **utežni faktor sevanja**. Za primerjavo različnih vrst sevalcev uporabljamo količino Sievert (Sv), ki je absorbirana doza (v Gy), pomnožena z utežnim faktorjem za določeno vrsto ionizirajočega sevanja.

OBČUTLJIVOST CELIC, TKIV IN ORGANOV NA IONIZIRAJOČE SEVANJE

Poleg tega, da imajo sevanja različno radiobiološko učinkovitost, so tudi celice oz. tkiva in organi različno občutljivi na sevanje. Razlike so predvsem posledica različnih hitrosti delitve celic v posameznem tkivu oz. organu. Poleg tega sta vrsta in obseg sevalne poškodbe odvisna še od prirojene občutljivosti celic na sevanje (obstoj in sposobnost popravljalnih mehanizmov) in organizacije tkiv. Nekatere poškodbe se zato lahko pokažejo prej kot druge; tako razlikujemo zgodnje in pozne posledice sevanja.

Celice so prirojeno različno občutljive na sevanje, zato pa so nanj različno občutljivi tudi tkiva in organi. Med najbolj občutljive spadajo nediferencirane, matične celice kostnega mozga. Poleg tega je pomembna tudi **organizacija tkiv**. Med najbolj občutljivimi so tista tkiva in organi, ki imajo hierarhični tip organizacije (npr. koža, sluznice) (Slika 4A), z bazenom matičnih celic, ki se delijo in tvorijo predniške celice, ki se delijo naprej do končno diferenciranih celic. Manj občutljivi so organi in tkiva, pri katerih je možno obnavljanje in delitev tudi že diferenciranih celic (npr. jetra). To imenujemo fleksibilni tip organizacije tkiv (Slika 4B).



Slika 4. Razlika med hierarhičnim (A) in fleksibilnim tipom organizacije tkiv (B)

Število delečih se celic v tkivih je tudi povezano z organizacijo tkiv ali organov. Med najhitreje obnavljajoča se tkiva sodijo kostni mozeg, resice tankega črevesa in koža, ki jim je skupno, da so vsa hierarhično organizirana. Ostala tkiva, kot so mišice, hrustanec, živčevje idr., pa imajo le malo delečih se celic, njihovo obnavljanje je mnogo počasnejše. Tkiva lahko torej razdelimo na visoko, srednje in nizko občutljiva na sevanje (Slika 5).

| Občutljivost na sevanje | Organ |
|-------------------------|---|
| Visoka | limfoidno tkivo kostni mozeg spolne žleze |
| Srednja | koža črevo ledvice |
| Nizka | mišice možgani hrbtenjača |

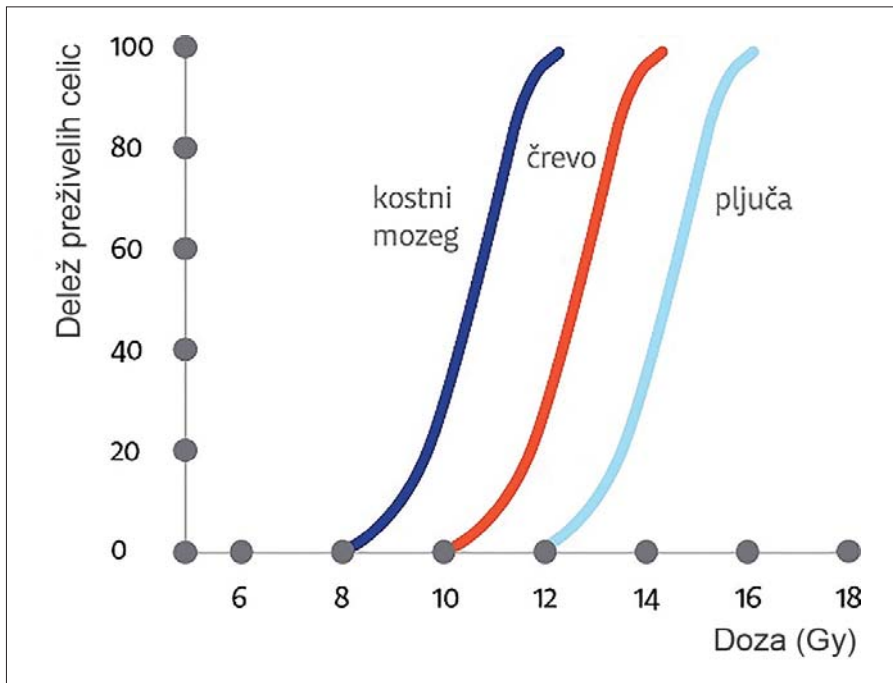
Slika 5. Razdelitev organov/tkiv glede na občutljivost na sevanje

Manifestacija radiacijske poškodbe, kadar je poškodba tako velika, da celice umirajo, pa ni odvisna niti od stopnje občutljivosti tkiv na sevanje niti od stopnje poškodbe. Čas do **nastopa kliničnih znakov** poškodbe po obsevanju imenujemo **latenca**. Pogojena je z življenjsko dobo zrelih, diferenciranih, funkcionalnih celic. Te celice ne umirajo zaradi radiacijske poškodbe, temveč zato, ker zaradi omejene življenjske dobe odmrejo oz. vstopajo v celično smrt (apoptozo). Tako je npr. življenjska doba večine krvnih celic približno 30 dni, celic črevesnih resic pa 3 do 4 dni. Ta dva organa imata različno občutljivost na sevanje – kostni mozeg večjo kot resice tankega črevesa. Ker imajo celice tankega črevesa krajšo življenjsko dobo, se pojavi poškodba na črevesju prej kot zaradi pomanjkanja krvnih celic. Poškodba se pojavi, ker zrele celice odmirajo, zaradi sevalne poškodbe matičnih celic pa ni ustrezne obnove oz. pritoka novih zrelih celic.

DETERMINISTIČNI IN STOHAŠTIČNI UČINKI SEVANJA

Poškodbe/učinke sevanja, ki nastanejo kot posledica umiranja, smrti celic imenujemo deterministični učinki sevanja. Dozo, ko se pojavijo prvi klinični znaki poškodbe tkiva zaradi determinističnih učinkov sevanja, imenujemo prag občutljivosti tkiva. Z naraščanjem doze se klinični znaki stopnjujejo kot posledica vedno večjega deleža poškodovanih (mrtvih) celic v določenem

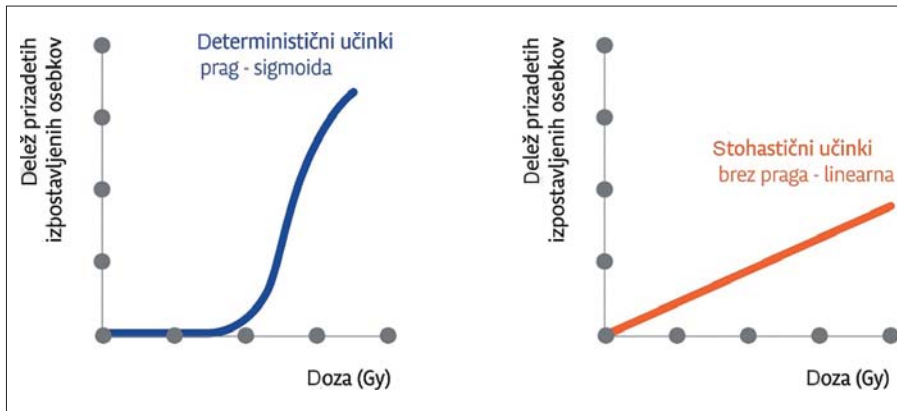
tkivu. Tako lahko izrišemo krivulje za različna tkiva in ugotovimo, kakšni so deterministični učinki (Slika 6). Primer determinističnega učinka je obsevanje kože, pri katerem se pojavi najprej eritem, kadar je koža obsevana z 3–10 Gy. Z naraščanjem doze se pojavijo drugi klinični znaki, kot sta suho in mokro luščenje, mehurji in razjede. Nekroza kože nastane pri obsevanju z dozo, večjo od 25 Gy.



Slika 6. Deterministični učinki sevanja za različna tkiva/organe in njihov prag občutljivosti

Stohastični učinki sevanja so posledica mutacij molekule DNA v celicah, ki ohranijo sposobnost delitve in ne umrejo v procesu mitotske smrti. S časom se te mutacije lahko kopičijo in privedejo do maligne transformacije celic in s tem do nastanka raka. Ti dogodki so naključni, verjetnost za nastanek mutacij narašča s prejeto dozo. V vsakem primeru mora biti ta doza nizka, saj ne sme ubiti celic. Načeloma ni tako nizke doze, ki ne bi mogla povzročiti mutacij. Zato je odnos med verjetnostjo nastanka mutacij in dozo sevanja linearen

(Slika 7). Posledice mutacij so maligne transformacije celic, kar pomeni, da ta učinek ni odvisen od doze sevanja; od doze je odvisna le verjetnost pojavljanja učinka. Z naraščanjem prejete doze sevanja se večja verjetnost za stohastične učinke. Značilno za stohastične učinke je tudi, da se pokažejo kasneje: do nastanka krvnih rakov lahko mine okoli sedem let, do solidnih rakov pa okoli deset let. Mutacije, nastale v spolnih (zarodnih) celicah, se prenašajo na potomce; govorimo o dednih učinkih sevanja.



Slika 7. Razlika med determinističnimi in stohastičnimi učinki sevanja

OBSEVANJE CELEGA TELESA

Razliko med determinističnimi in stohastičnimi učinki sevanja lahko pojasnimo na primeru obsevanja celega telesa. Ob obsevanju celega telesa prihaja tako do nepopravljivih poškodb celic kot tudi do mutacij v nekaterih celicah. Pri najnižjih dozah so poškodovani najobčutljivejši organi (npr. kostni mozeg), pri višjih dozah tanko črevo, pri še višjih dozah pa organski sistemi, ki imajo še višjo prazno dozo za razvoj determinističnih učinkov sevanja. Pri ekstremno visokih dozah (žarki gama, 100 Gy) človek umre v 24 do 48 urah zaradi tako imenovanega **cerebrovaskularnega sindroma** (odpovedi krvno-možganske pregrade). Glede na največjo občutljivost na sevanje nastane pri nizkih dozah (od 3 do 5 Gy) **sindrom kostnega mozga** z latenco okoli 21 dni, ko se pokažejo posledice pomanjkanja krvnih celic. Preživetje teh obsevancev je še vedno dobro. **Gastrointestinalni sindrom** se pokaže v 3 do 10 dneh; latenca je torej krajša, a so doze sevanja nekoliko višje (2–20 Gy). Tem sledijo, zaradi daljše latenčne dobe, tudi znaki in simptomi sindroma kostnega mozga.

Stohastični učinki se pojavijo pri obsevanjih, ki so preživeli in imajo zaradi mutacij lahko večjo incidenco nekaterih rakov. To so opazili tako na Japonskem po eksplozijah obeh atomskih bomb kot tudi v Černobilu. Seveda so se te vrste posledic pojavile po sedem ali več letih.

ZAKLJUČEK

Interakcija sevanja z biološko snovjo je naključna. Višje doze sevanja in gosto ionizirajoča sevanja (delci alfa in beta) huje in nepopravljivo poškodujejo celice, ki zato umrejo. To so deterministični učinki obsevanja, ki se kažejo kot klinični znaki in se pojavijo nad določenim pragom doze. Nižje doze sevanja in bolj redko ionizirajoča sevanja (žarki gama in X) lahko v nekaterih celicah poškodujejo DNA, nastala poškodba pa se ohrani kot mutacija in se prenaša v naslednje generacije celic; to privede do nastanka raka. Take učinke sevanja imenujemo stohastični učinki sevanja.

PRIPOROČENA LITERATURA

Bodewein L, Schmiedchen K, Dechent D, Stunder D, Graefrath D, Winter L, et al. Systematic review on the biological effects of electric, magnetic and electromagnetic fields in the intermediate frequency range (300 Hz to 1 MHz). *Environ Res* 2019;171: 247–59.

Serša G. Biološki učinki ionizirajočega sevanja. Ljubljana: ZVD – Zavod za varstvo pri delu, 2004: 56 pp.

Serša G, Čemažar M. Radiobiologija. In: Hočevar M, Strojman P (editors). *Onkologija: učbenik za študente medicine*. 1st ed. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2018: 184–204. Pridobljeno na spletni strani https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Dejavnosti/Raziskovalna_in_izobrazevalna_dejavnost/onkologija/Onkologija_ucbenik_april2018.pdf.