

Università degli Studi di Ferrara e Università degli Studi di Trento

Corso di Laurea in

EDUCAZIONE PROFESSIONALE

(Anno Accademico 2017-2018)

***Corso Integrato di
Abilità Strumentali e Formative:
Modulo 1***

Corrado Cittanti

Sezione di Diagnostica per Immagini

Università degli Studi di Ferrara

Obiettivi formativi

- *Fornire gli strumenti necessari per comprendere ed applicare le normative vigenti in ambito di radioprotezione, con particolare riferimento alle situazioni lavorative in cui i futuri educatori professionali debbano operare in ambiti in cui siano attive strutture di Radiodiagnostica, Medicina Nucleare o Radioterapia.*

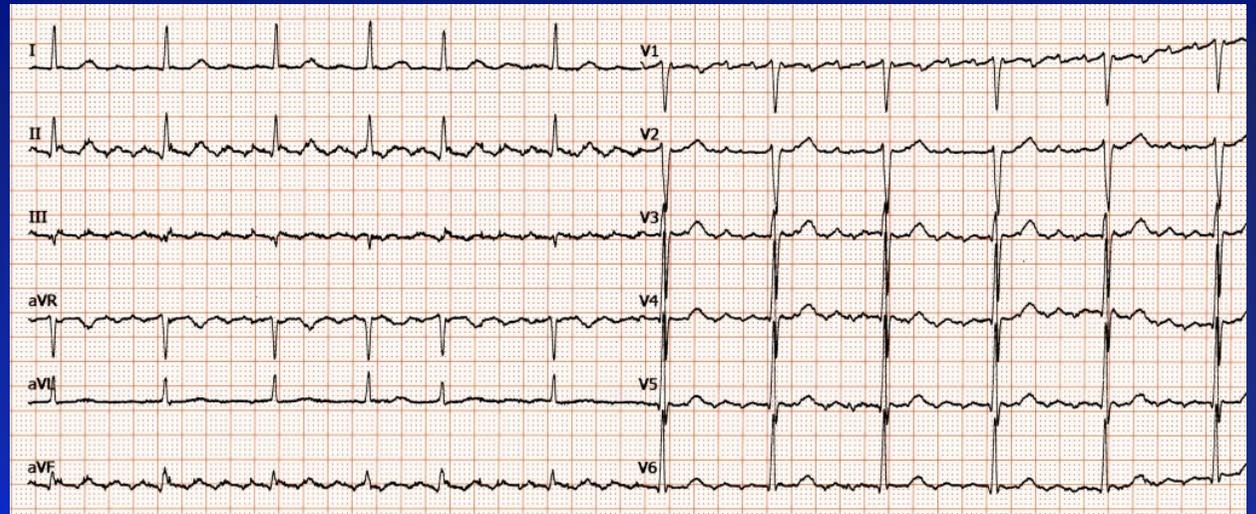
Contenuti del Corso

- *Cenni sulle apparecchiature radiogene e sui principali radionuclidi impiegati in ambito sanitario.*
- *Cenni sulle radiazioni con particolare riferimento alle radiazioni ionizzanti.*
- *Meccanismi del danno biologico da radiazioni.*
- *Definizione di radioprotezione.*
- *Unità di misura in radioprotezione.*
- *Cenni sui rischi e sulle normative relative all'uso della risonanza magnetica.*

*Estrarre informazioni
diagnostiche
dal corpo umano...*

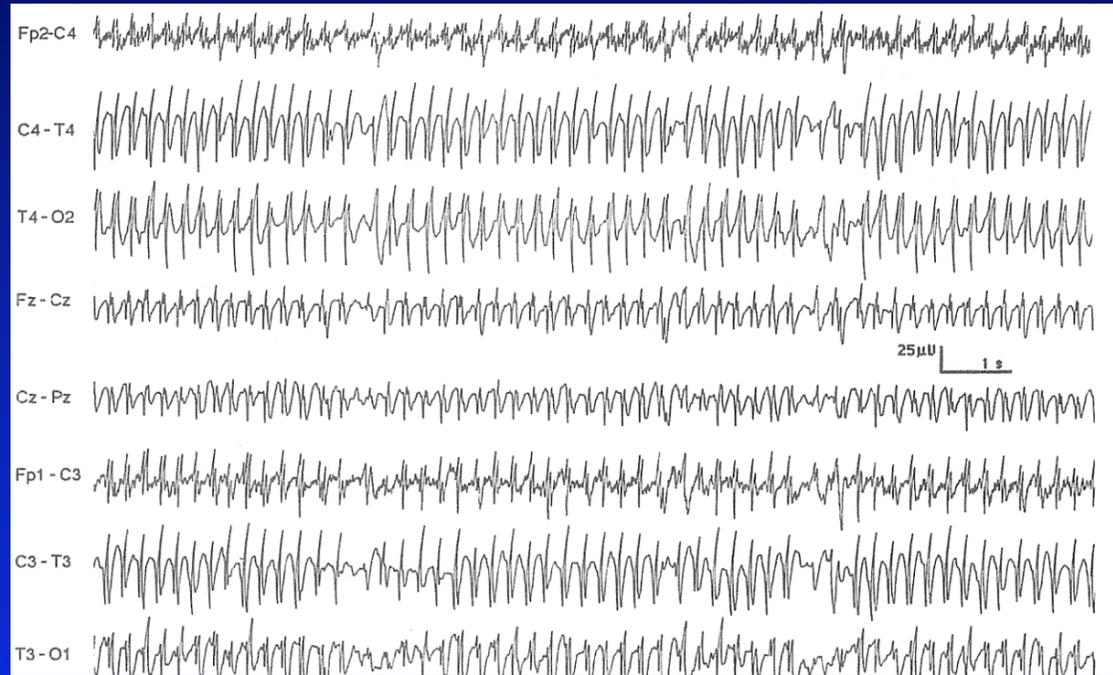
I metodi di formazione delle immagini diagnostiche sfruttano diversi tipi di energia

- *Onde “elettriche”:*
 - *elettrocardiogramma*



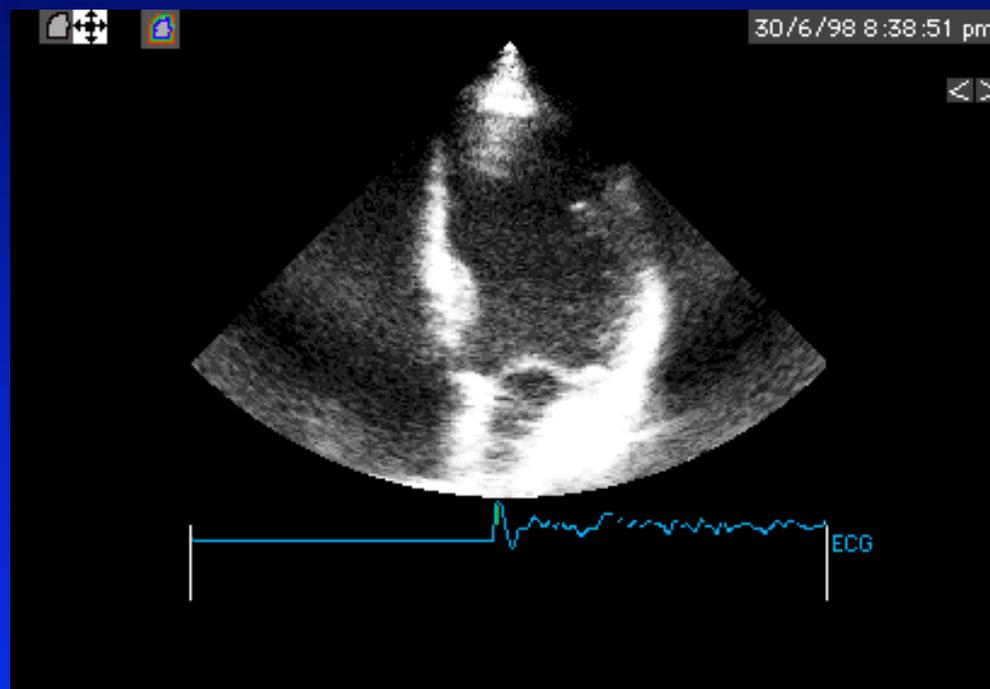
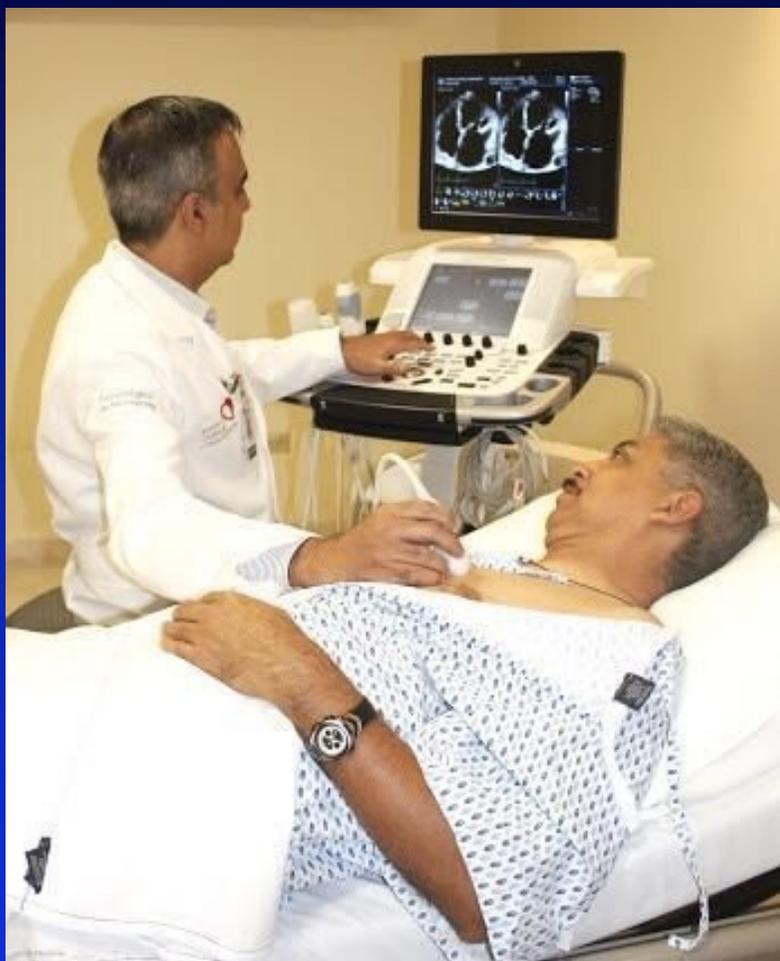
I metodi di formazione delle immagini diagnostiche sfruttano diversi tipi di energia

- *Onde “elettriche”:*
 - *elettrocardiogramma*
 - *elettroencefalogramma*



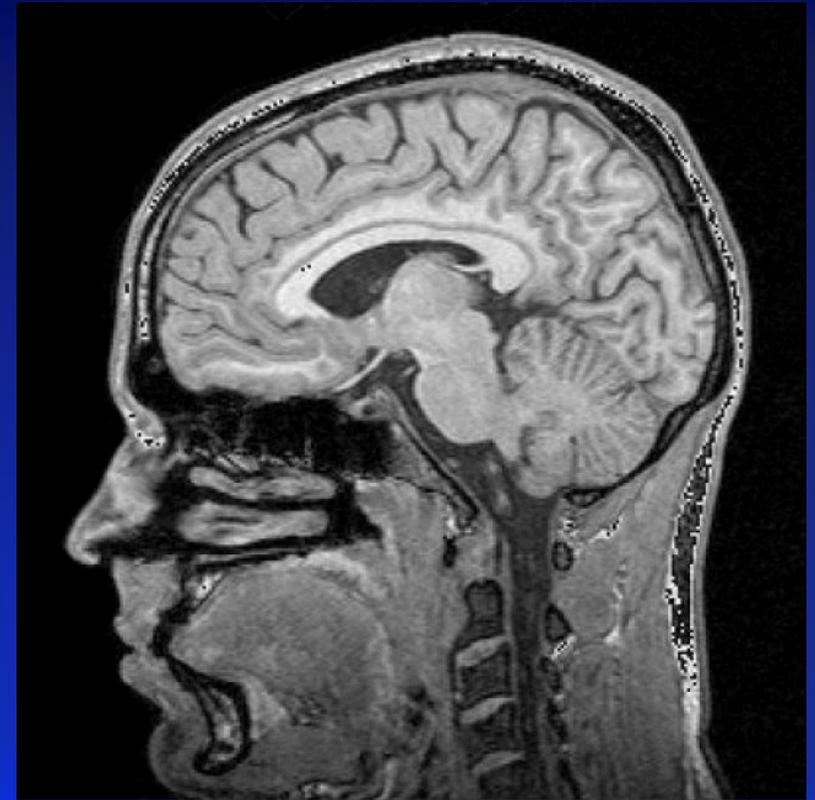
I metodi di formazione delle immagini diagnostiche sfruttano diversi tipi di energia

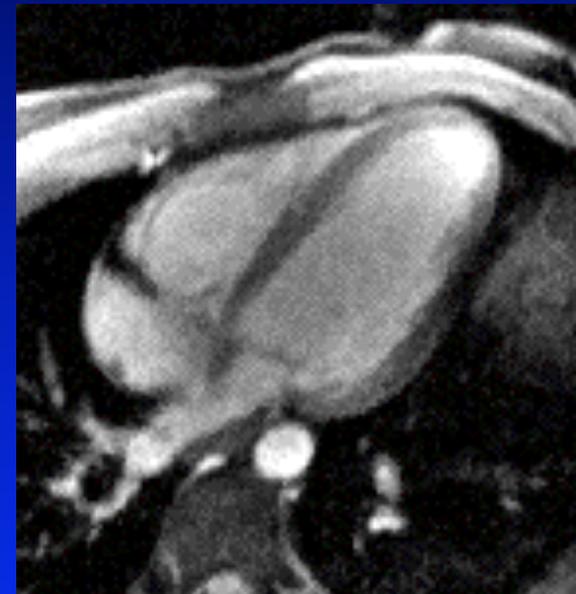
- *Onde “elettriche”* *E.C.G. , E.E.G. , etc.*
- *Onde ultrasonore* *Ecografia*



I metodi di formazione delle immagini diagnostiche sfruttano diversi tipi di energia

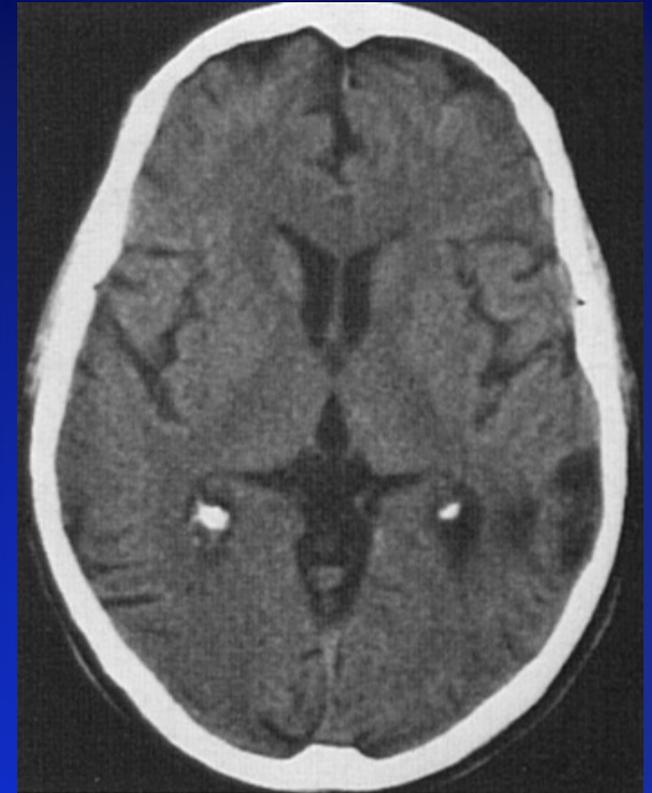
- *Onde “elettriche”* *E.C.G. , E.E.G. , etc.*
- *Onde ultrasonore* *Ecografia*
- *Onde magnetiche* *Risonanza Magnetica*





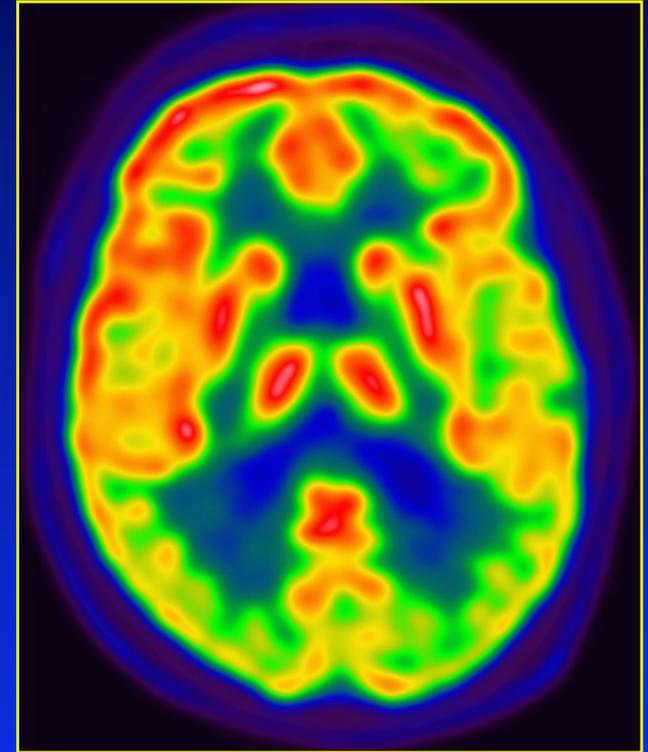
I metodi di formazione delle immagini diagnostiche sfruttano diversi tipi di energia

- *Onde “elettriche”* *E.C.G. , E.E.G. , etc.*
- *Onde ultrasonore* *Ecografia*
- *Onde magnetiche* *Risonanza Magnetica*
- *Radiazioni X* *Radiodiagnostica*



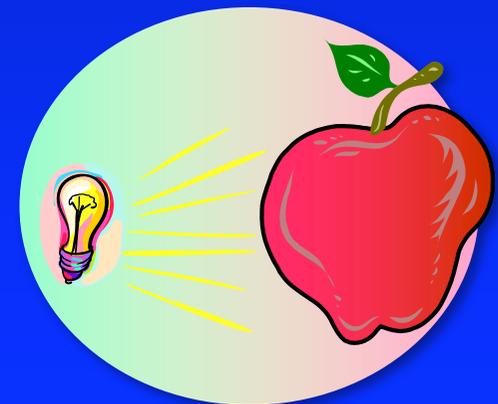
I metodi di formazione delle immagini diagnostiche sfruttano diversi tipi di energia

- *Onde “elettriche”* *E.C.G. , E.E.G. , etc.*
- *Onde ultrasonore* *Ecografia*
- *Onde magnetiche* *Risonanza Magnetica*
- *Radiazioni X* *Radiodiagnostica*
- *Radiazioni γ* *Medicina Nucleare*



Radiologia e Medicina Nucleare

- Sia la **Radiologia** che la **Medicina Nucleare** impiegano radiazioni ionizzanti per produrre immagini.
- In **Radiologia** sono le apparecchiature utilizzate che producono un **fascio di radiazioni** che, dopo aver attraversato il corpo del paziente, viene registrato su **appositi rilevatori** creando immagini degli organi esplorati (radiografia e TAC).



Medicina Nucleare



Medicina Nucleare impiegano

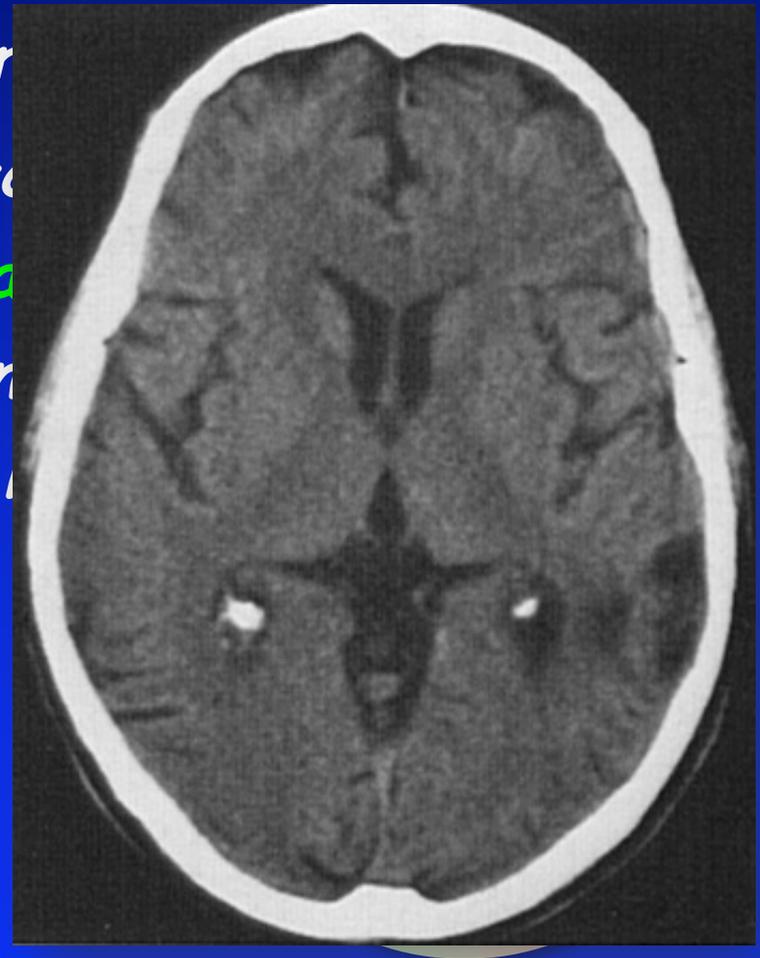
odurr

arece

radio

azien

appositi rilevatori creando
esplorati (radiografia e TAC).



Radiologia e Medicina Nucleare

- In *Medicina Nucleare* le radiazioni vengono emesse da particolari sostanze chiamate "radiofarmaci" che vengono somministrate al paziente e che si concentrano nell'organo che si vuole studiare.
- Le apparecchiature in Medicina Nucleare servono pertanto a rilevare come si sono distribuiti i radiofarmaci all'interno degli organi del paziente.
- Si parla in questo caso di "SCINTIGRAFIA".



Ro

re

Patient Name: Study Name: Ossea total body Patient ID: 04275025 Study Date: 01/10/2004 DOB: 17/04/1968

Wholebody 01/10/2004 Wholebody 01/10/2004



Anterior 1192K Duration:766sec 256x1024 Pix:2,4mm 99m Technetium Posterior 1190K Duration:766sec 256x1024 Pix:2,4mm 99m Technetium

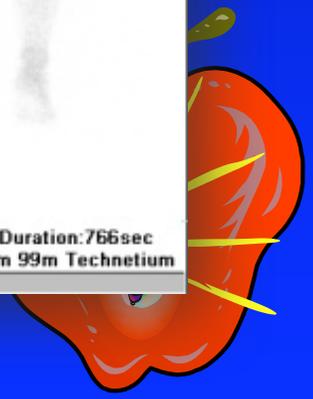
Anterior 1192K Duration:766sec 256x1024 Pix:2,4mm 99m Technetium Posterior 1190K Duration:766sec 256x1024 Pix:2,4mm 99m Technetium

(B:0%,T:42%)

(B:0%,T:67%)

- In
- po
- ve
- co
- Le
- po
- re
- S

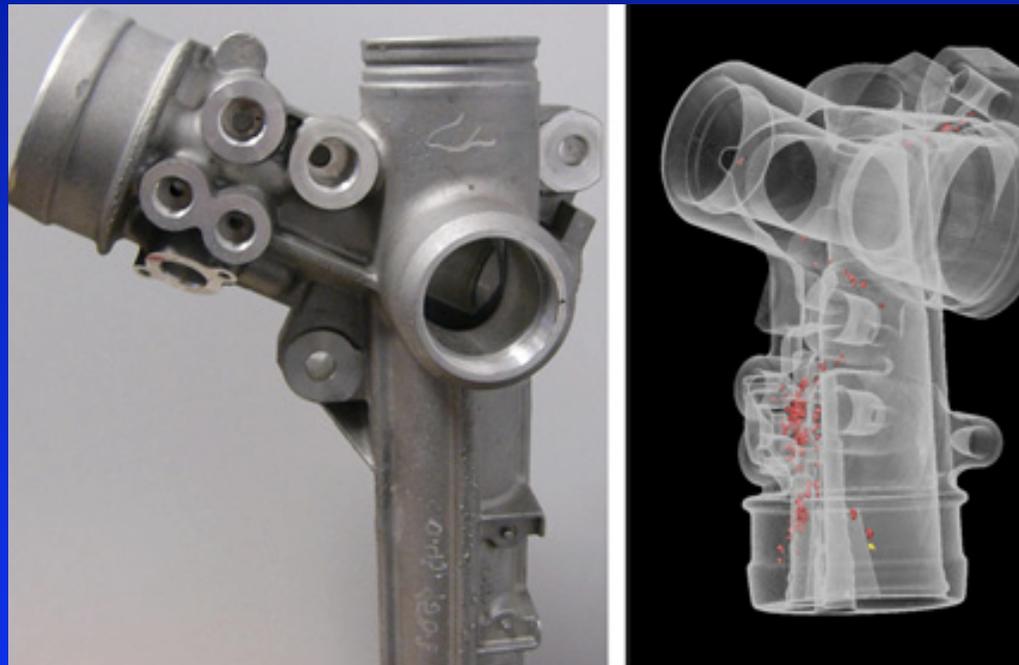
da
he
si
no
i



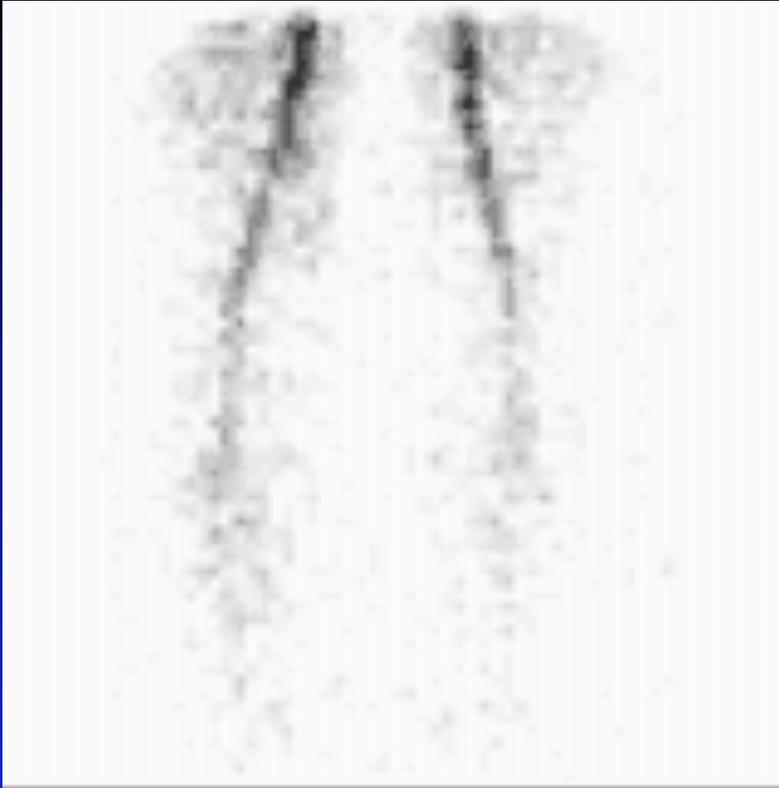
Radiologia e Medicina Nucleare

- *In pratica possiamo dire che le **immagini radiologiche** forniscono informazioni di alta qualità sulla morfologia degli organi studiati, mostrando cioè **COME SONO FATTI** ed evidenziando eventuali alterazioni nella loro forma o struttura.*
- *La **Medicina Nucleare**, invece, fornisce immagini che mostrano **COME FUNZIONANO** gli organi esaminati.*

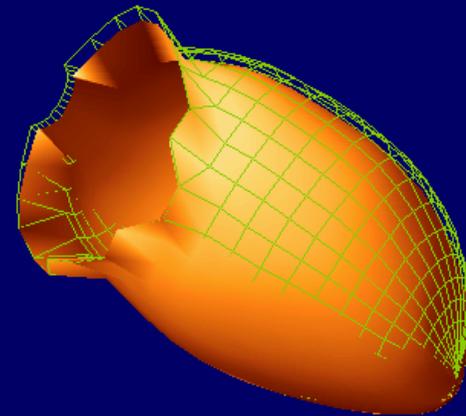
Radiologia



Medicina Nucleare



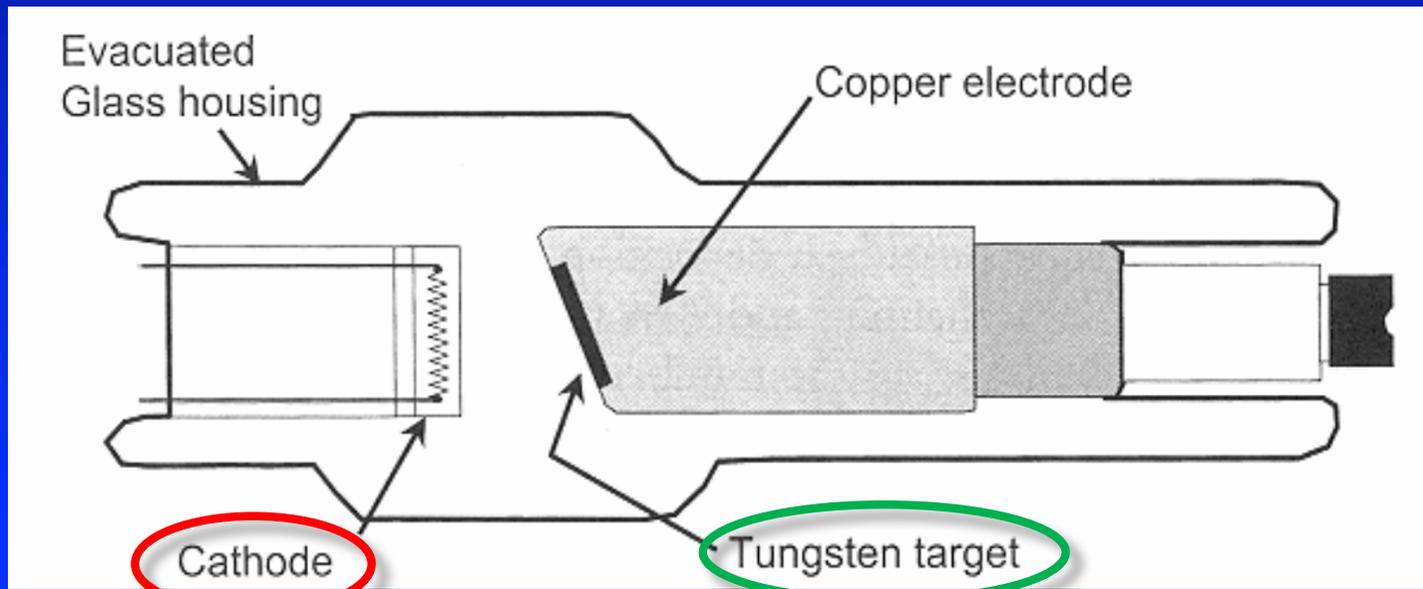
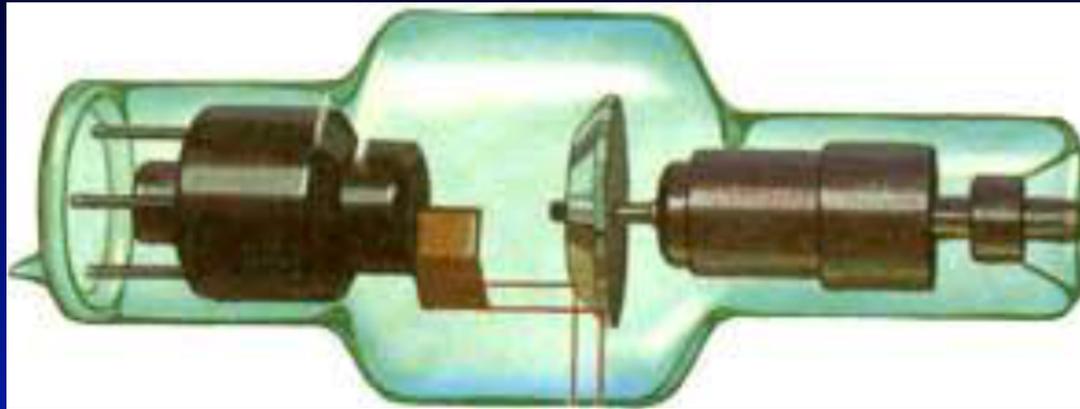
QGS: non-diagnostic



La Radiodiagnostica

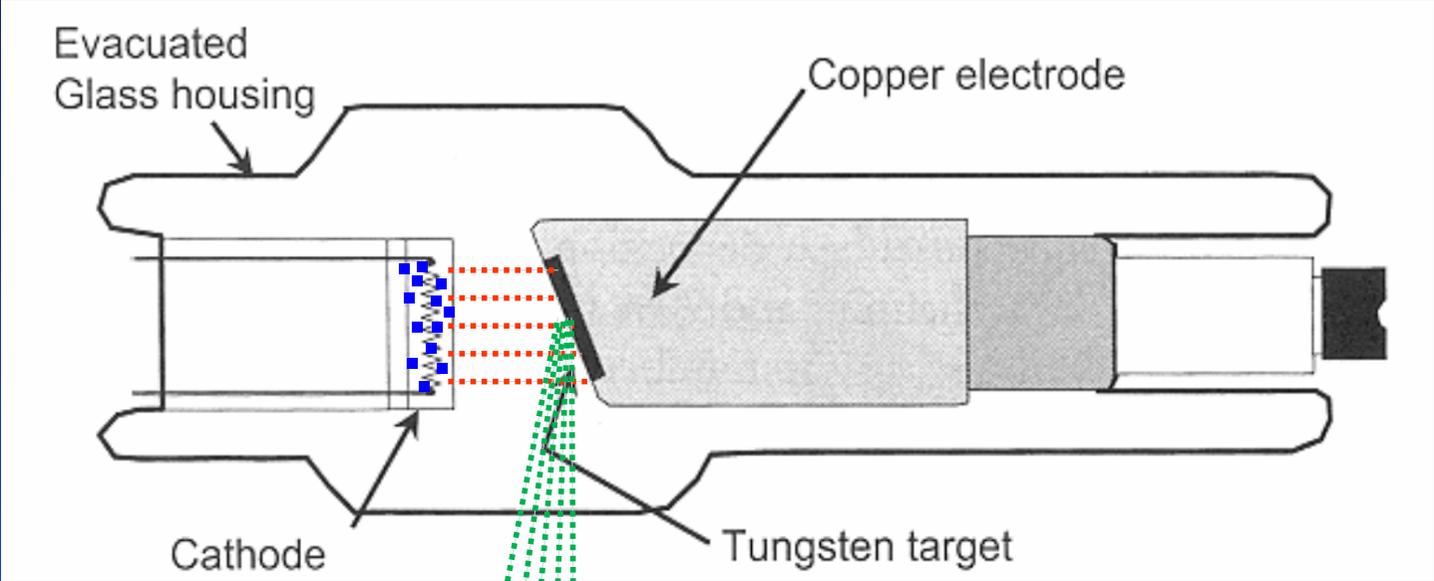
Il tubo radiogeno: struttura

- *Il tubo radiogeno, ideato da **Coolidge** (1912), consiste in una **coppia di elettrodi** (anodo e catodo) contenuta in un involucro di vetro al cui interno vi è il **vuoto**, al fine di evitare le interazioni con le molecole d'aria.*
- *Il **catodo** è costituito da un filamento metallico (generalmente tungsteno) che viene riscaldato elettricamente a temperature di qualche migliaio di gradi (2.200°-2.500°).*
- *L'**anodo** è anch'esso costituito da un metallo pesante quale il tungsteno o il molibdeno.*



Il tubo radiogeno: funzionamento

- Il filamento del catodo viene riscaldato da una corrente ed inizia ad emettere elettroni per **effetto termoionico** generando una nube elettronica intorno ad esso.*
- Tali elettroni vengono accelerati dall'alta tensione, e proiettati ad elevata velocità contro il disco metallico di cui è composto l'anodo.*
- Nell'impatto l'energia cinetica che hanno acquisito si trasforma in calore (per il 99%) ed in radiazione X (per l'1%) la quale avviene per Bremsstrahlung (**radiazione di frenamento**) e per **radiazione caratteristica**.*



Il tubo radiogeno: struttura

- *Il tubo radiogeno emette **isotropicamente**, per cui si rende necessario utilizzare una schermatura che assorba i fotoni aventi direzioni diverse da quella utile ai fini dell'esame radiologico.*
- *Questa si realizza con una **guaina di piombo** che lascia libera solo una "**finestra**" del tubo, dalla quale i raggi X, a causa del vetro e di uno strato d'olio (impiegato per il raffreddamento) escono privati della loro componente meno energetica.*
- *Il tutto è poi alloggiato entro un **contenitore metallico**.*



*La Medicina
Nucleare*

Radiofarmaco

Diagnostica

Terapia

Isotopo radioattivo:
diagnosi o terapia

Molecola scelta
opportunamente



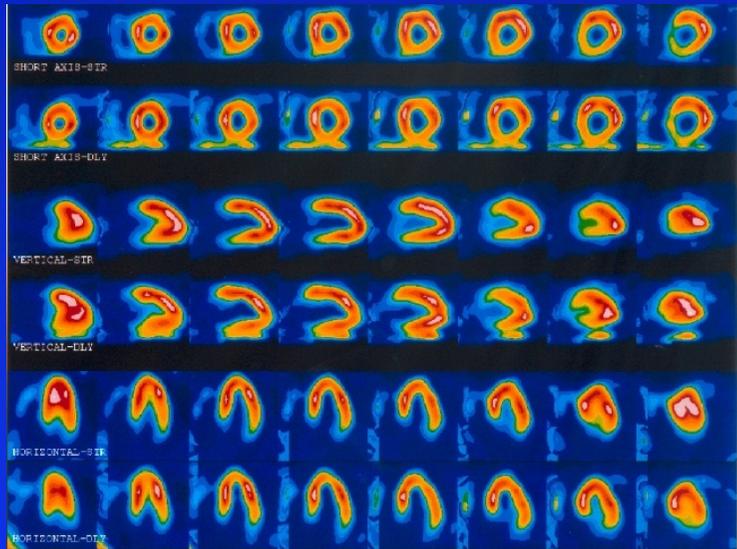
Radiofarmaco

La **localizzazione** dopo somministrazione nei pazienti e le **informazioni diagnostiche** o l'**effetto terapeutico** da essa derivanti sono determinate:

- dalle caratteristiche chimico-fisiche quali il tipo di emissione del radioisotopo, la carica, la lipofilia o la dimensione del complesso radioattivo;
- dalle interazioni con componenti biologici (cellule, membrane, enzimi, recettori).

La scintigrafia

- *Tecnica di rappresentazione della distribuzione nello spazio di un tracciante radioattivo in strutture biologiche per lo più macroscopicamente rilevabili.*
- *Si può ritenere che l'immagine scintigrafica costituisca la rappresentazione della distribuzione spaziale di una funzione, definita dall'attività biologica del tessuto od organo in studio e dalle caratteristiche fisico-chimiche del radiofarmaco impiegato.*



*Concetti generali
di Radiobiologia*

Che cos'è?

- La **Radiobiologia** è la disciplina che studia gli **effetti biologici** delle **radiazioni ionizzanti**.

Radio

Bios

Logos

Atomi e radiazioni

L'atomo

- *L'**atomo** è la parte più piccola di un **elemento** che conserva immutate le proprie caratteristiche attraverso qualunque reazione chimica.*
- *Esso è costituito da un **nucleo centrale** formato da un certo numero di **protoni** (particelle con carica positiva) e di **neutroni** (particelle elettricamente neutre), e recante quindi una carica positiva, attorno a cui ruotano tanti **elettroni** (particelle con carica negativa di valore uguale a quella del protone) quanti sono i protoni del nucleo, in modo che il sistema sia elettricamente neutro.*

L'atomo

- Il **nucleo** è elettricamente positivo, presenta **densità** molto **elevata** e, pur occupando solo la **centomillesima parte** circa del **volume** dell'atomo, costituisce la quasi **totalità** della sua **massa**.
- E' composto da particelle, chiamate **nucleoni**, che si suddividono in **protoni** e **neutroni**.
- Gli **elettroni** sono particelle **extranucleari** che orbitano ad alta velocità attorno al nucleo, possiedono massa molto più piccola delle particelle nucleari ed una carica elettrica negativa **unitaria**.

I legami intra-atomici

- *L'energia che lega gli elettroni al nucleo è maggiore per quelli che occupano le orbite più vicine rispetto a quelli più periferici; inoltre, a parità di orbita, è maggiore per gli elementi con alto numero atomico, i quali hanno una carica nucleare positiva maggiore.*
- *Tale energia di legame è uguale all'energia necessaria per rimuovere completamente l'elettrone dall'atomo.*

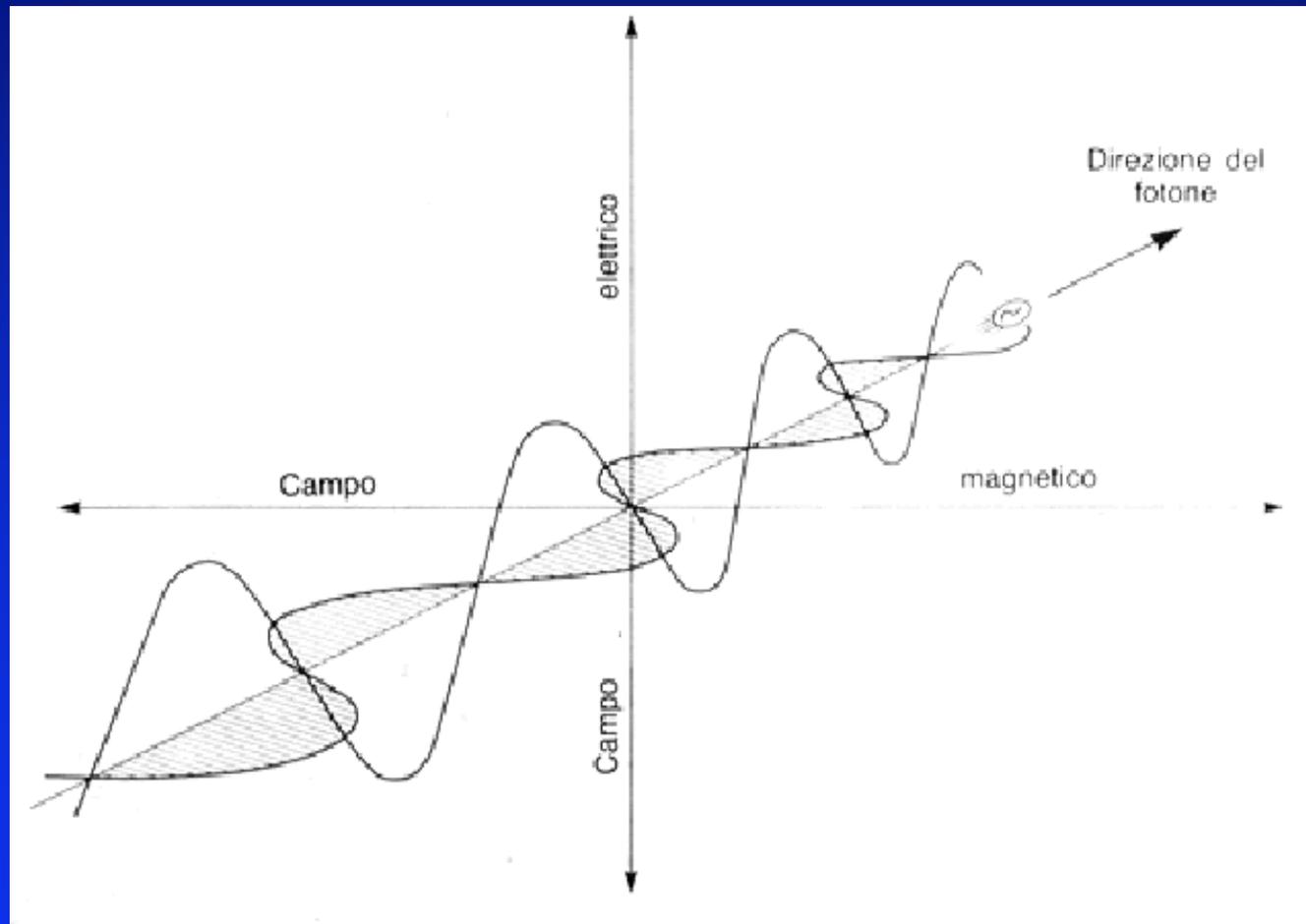
Radiazioni ionizzanti

- **Radiazione:** trasferimento di energia attraverso lo spazio associata o meno a trasferimento di materia.
- **Radiazione ionizzante:** qualunque radiazione in grado di provocare fenomeni di ionizzazione.
- **Ionizzazione:** fenomeno per il quale, da un atomo stabile ed elettricamente neutro si stacca un elettrone (e^-) periferico con la formazione di 2 ioni (dal verbo greco "ienai" deriva **ion**: "colui che va").

Ionizzazione

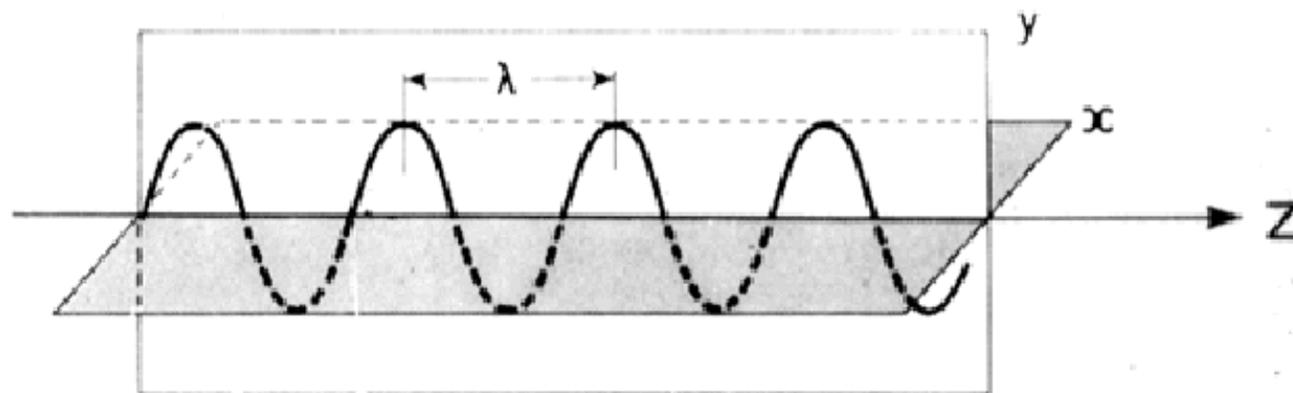
- *Perché avvenga la ionizzazione, l' e^- deve portarsi ad una **distanza** tale dal nucleo dell'atomo da **non risentire** più della sua forza di attrazione.*
- *Si hanno, così, 2 particelle: l' e^- e l'**atomo⁺**.*
- *Perché avvenga la ionizzazione devo fornire una energia sufficiente per "strappare" l'**elettrone** dall'**atomo**.*

I raggi X come la luce, le onde radio e i raggi γ appartengono al gruppo delle radiazioni elettromagnetiche (oscillazioni perpendicolari di campi elettrici o magnetici che si propagano nel vuoto alla velocità della luce)



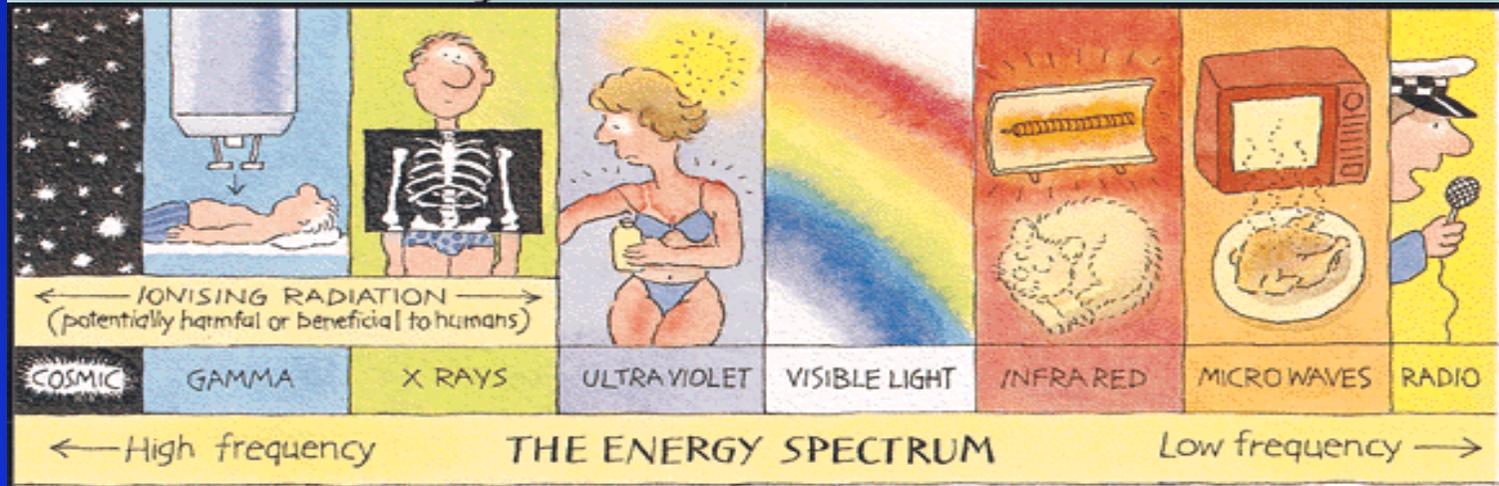
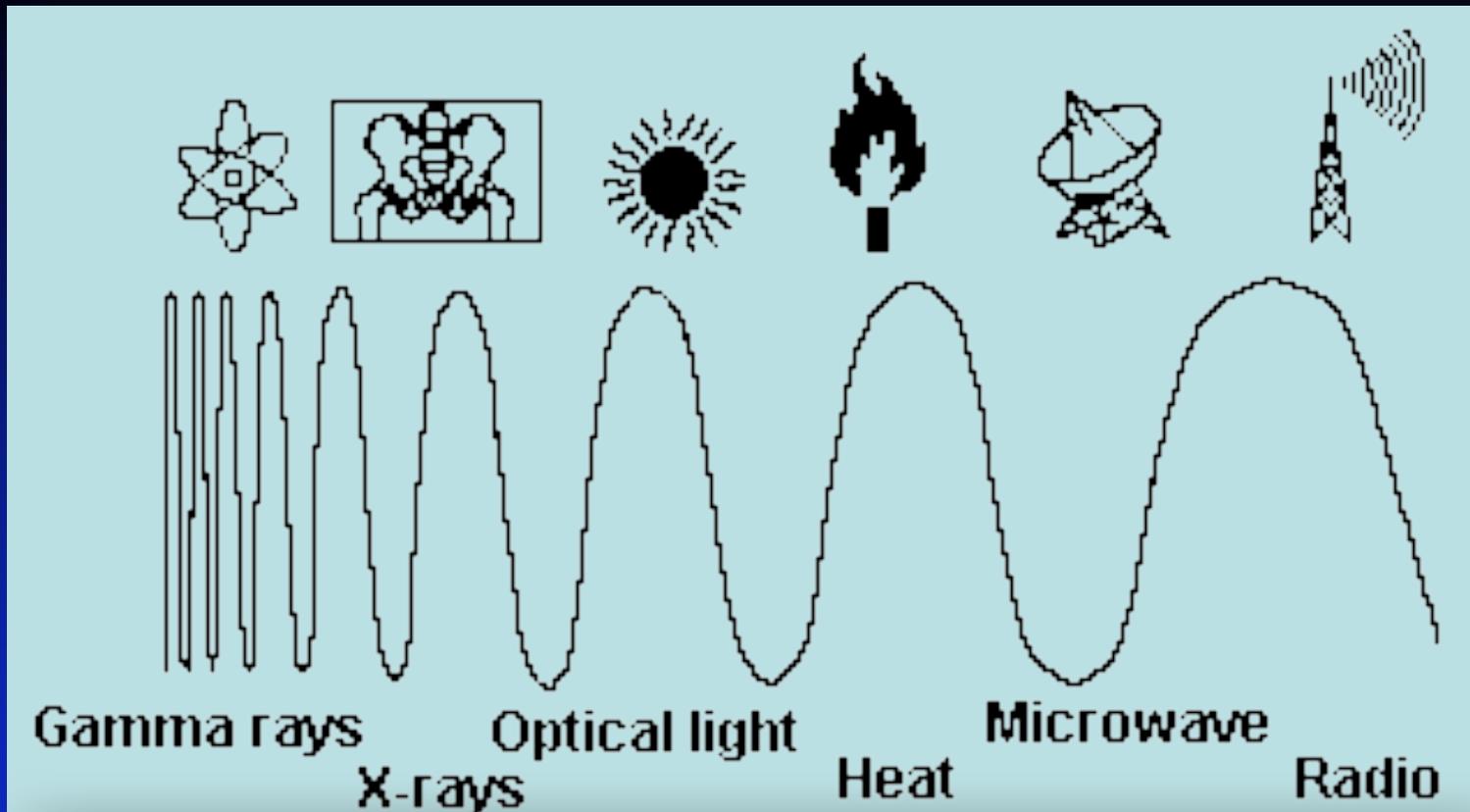
I raggi X, come qualunque radiazione elettromagnetica sono caratterizzati da una *lunghezza d'onda* λ (distanza che separa due creste successive dell'onda) e da una *frequenza* ν (numero di oscillazione/sec)

FIG. 1. - Rappresentazione di un'onda elettromagnetica: la freccia segna la direzione di propagazione Z. - $x =$ piano di polarizzazione (campo magnetico). $y =$ piano di vibrazione (campo elettrico). $\lambda =$ lunghezza d'onda.

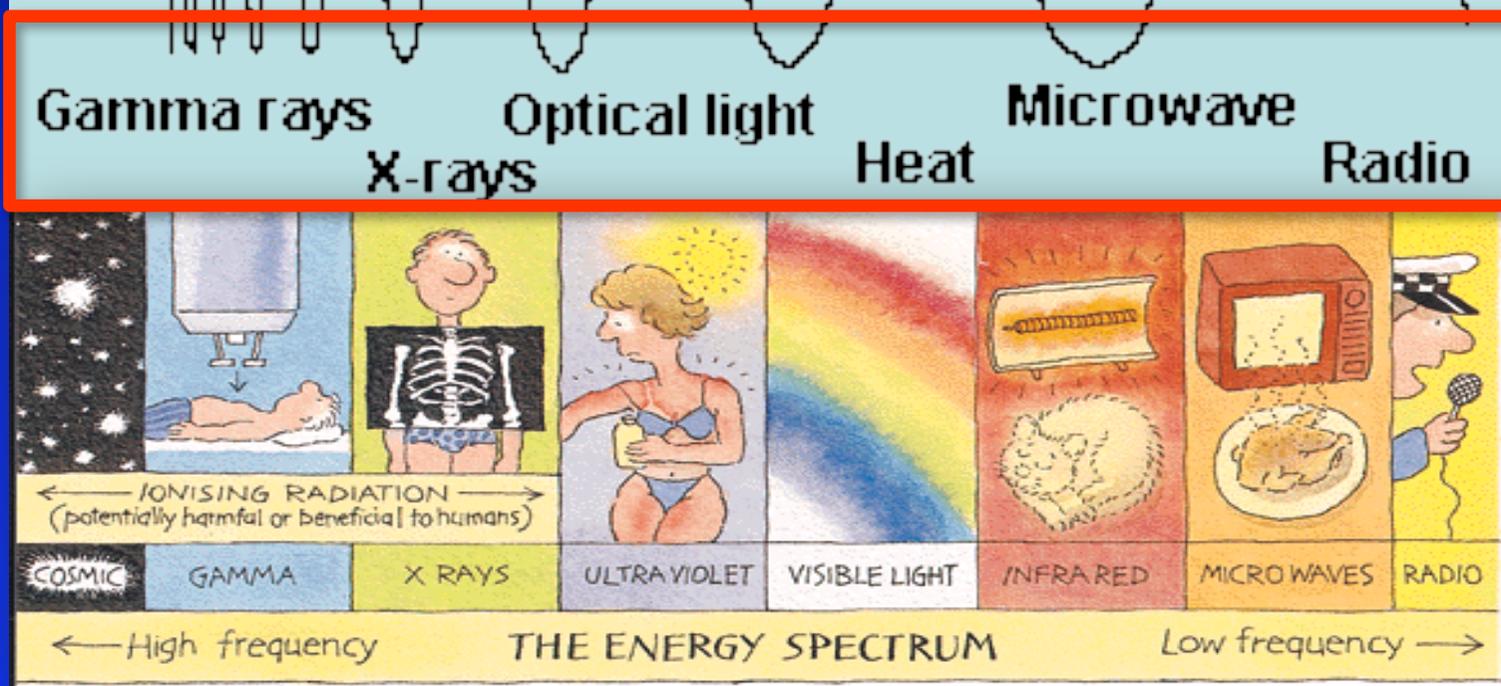


Ionizzazione

- *Ma quanta **energia** è necessaria per produrre la **ionizzazione**?*
- *L'energia si misura in elettronvolt (**eV**).*
- ***1eV** = quantità di **energia cinetica** assunta da una particella con carica uguale a quella dell' **e⁻** una volta collocata in un campo elettrico con differenza di potenziale pari ad **1 volt** (V).*
- *Per gli atomi dei sistemi biologici (H, O, C, N) l'energia necessaria per la ionizzazione varia tra i **2** ed i **10 eV**.*



Sono tutte radiazioni elettromagnetiche



Tutte radiazioni elettromagnetiche hanno in comune....

$$c = \lambda \cdot \nu$$

c = velocità della luce (3×10^8 Km/sec)

λ = lunghezza d'onda

ν = frequenza

$$E = h \cdot \nu$$

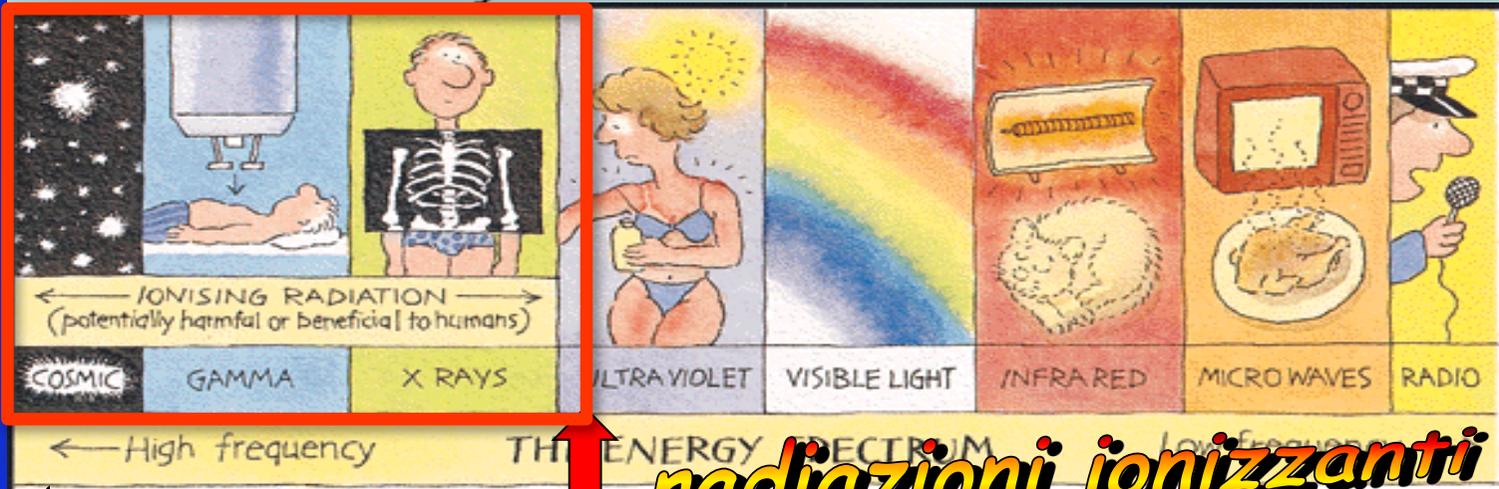
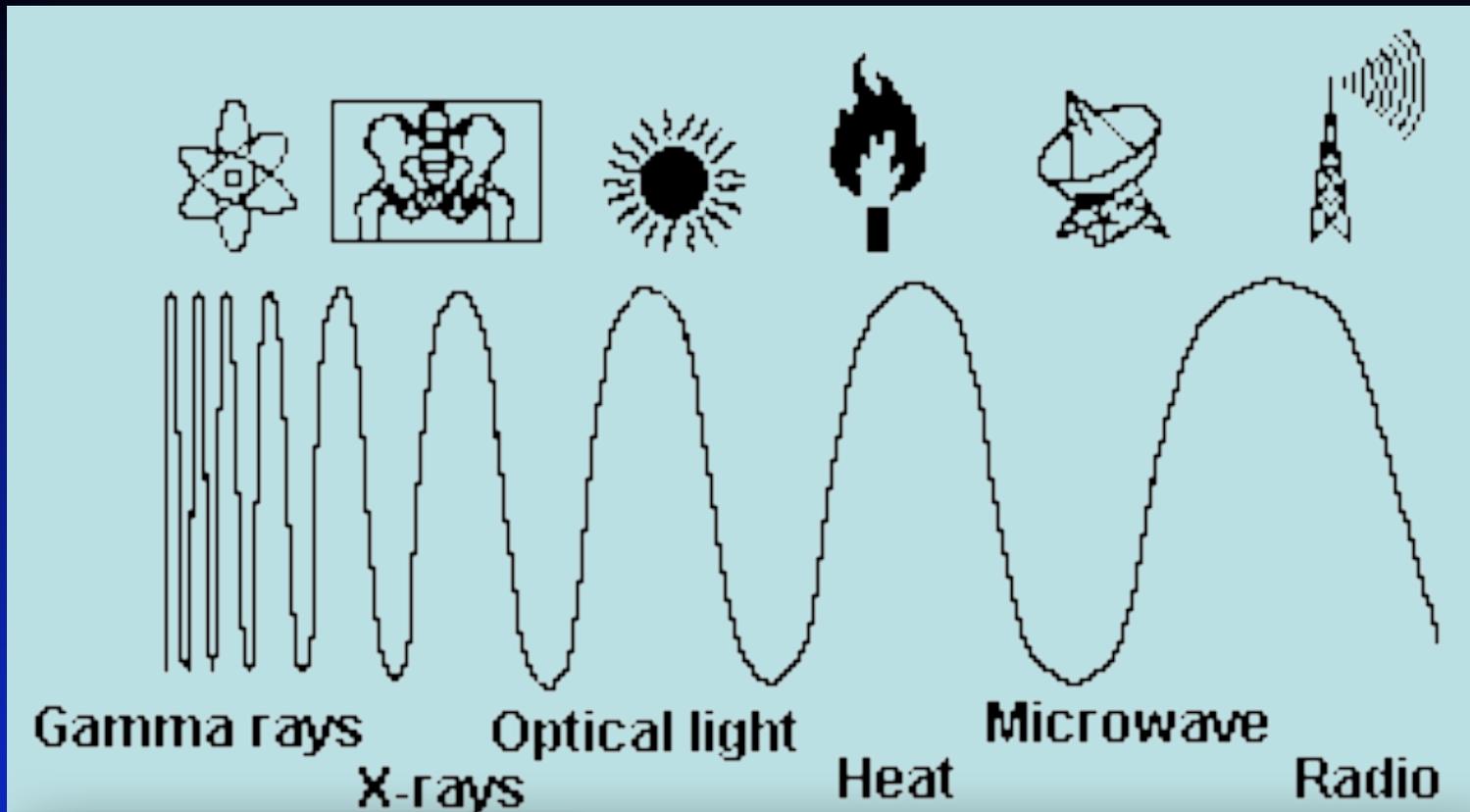
E = energia associata alla radiazione

h = costante di Plank

ν = frequenza

Ionizzazione

- Questa *energia* deve essere ceduta in un *processo unitario* (quantico, discreto, non cumulabile per sommazione).
- Dunque solo radiazioni con *energia superiore a 2-10 eV* possono generare processi di *ionizzazione* nei substrati biologici.
- *Il limite della capacità di ionizzazione è per quelle energie appena superiori a quelle delle radiazioni ultraviolette (1.6-1.8 eV).*



radiazioni ionizzanti



Raggi X e raggi γ

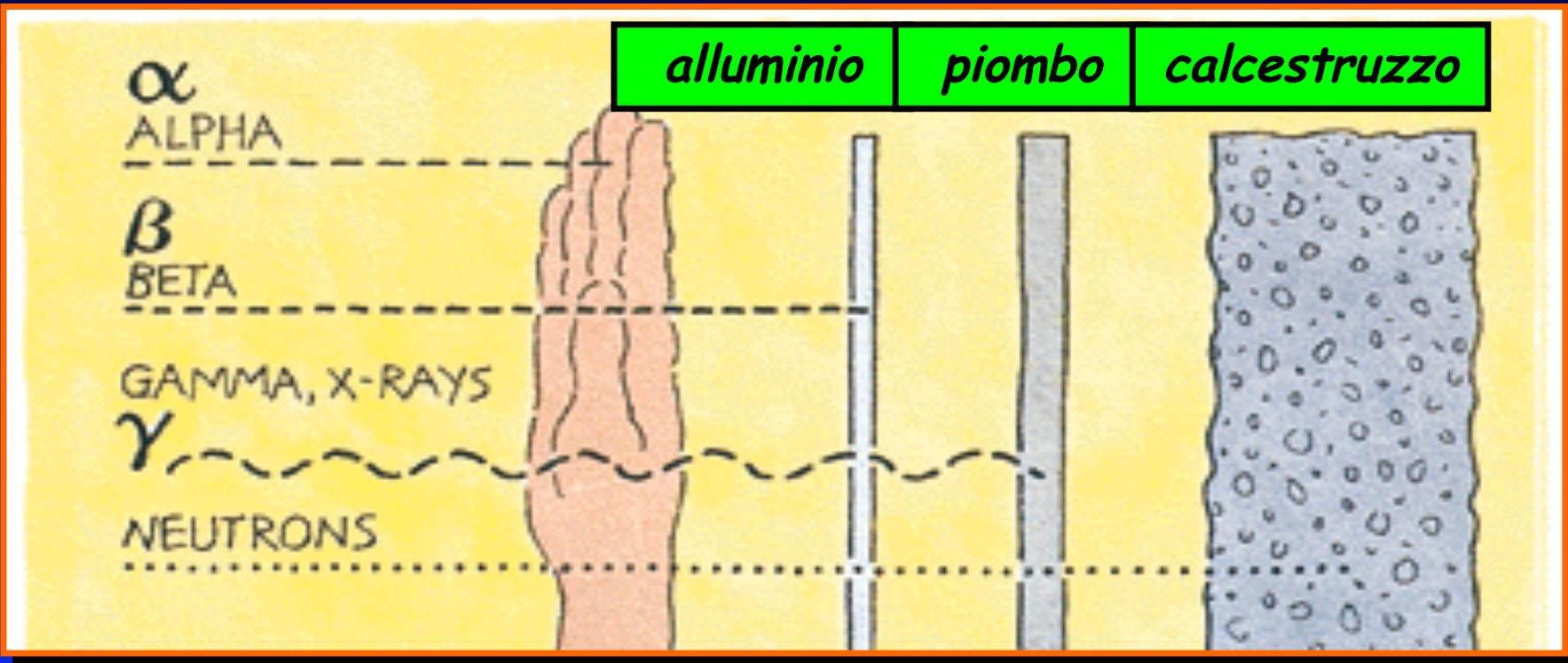
- La **differenza** tra questi due tipi di radiazioni ionizzanti non risiede nella energia di cui sono dotate ma nelle modalità con cui si producono:
 - i **raggi X** sono prodotti artificialmente mediante interazione tra un fascio di **elettroni accelerati** ed un materiale ad alto numero atomico (di solito **molibdeno o tungsteno**);
 - i **raggi γ** derivano dai processi di disintegrazione radioattiva dei **nuclei atomici**.

Radiazioni corpuscolate

- A differenza di quelle elettromagnetiche le radiazioni corpuscolate sono dotate di una massa e, pertanto, nel loro caso l'energia assume la grandezza di **energia cinetica**:

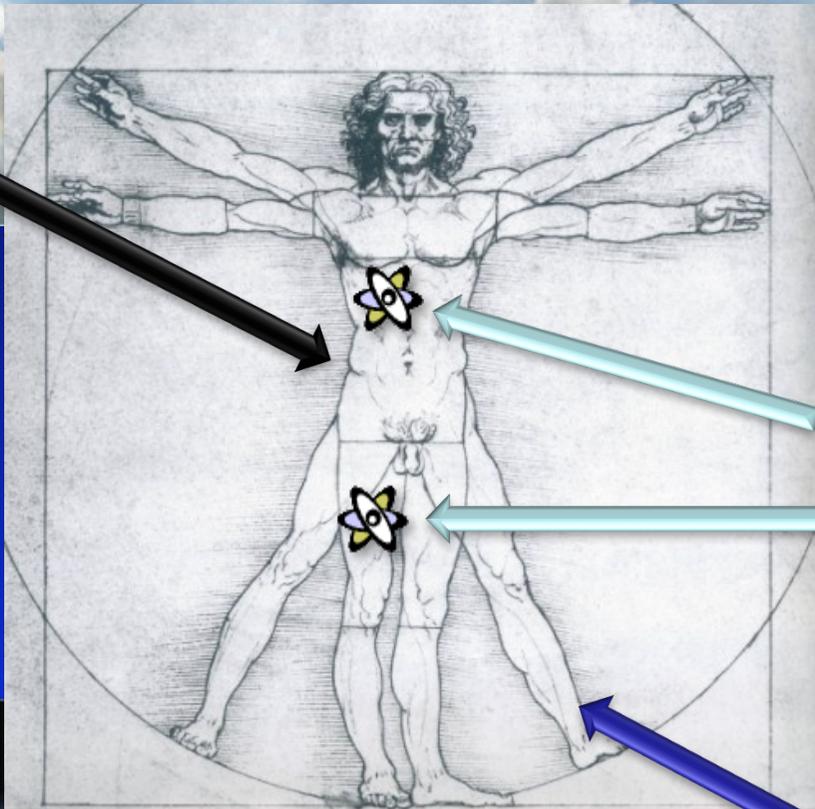
$$E_c = \frac{1}{2} m v^2$$

- Esistono particelle senza carica elettrica:
 - **neutrone** (massa 1 e carica 0) e **neutrino**;
- ...e con carica elettrica:
 - **particella beta o elettrone** (massa 1/1835 e carica -1);
 - **protone** (massa 1 e carica 1);
 - **particella alfa** (massa 4 e carica 2)



**POTERE DI PENETRAZIONE DELLE
RADIAZIONI IONIZZANTI**

raggi cosmici



sorgenti corporee

sorgenti terrestri

Radiazioni ionizzanti "naturali"

- *Raggi cosmici*, provenienti dagli astri.
- Sono una *miscellanea* di radiazioni elettromagnetiche ad elevatissima frequenza e di radiazioni corpuscolate.
- *Attraversando l'atmosfera provocano fenomeni di ionizzazione venendo quasi totalmente assorbiti, quindi:*
 - *maggiore esposizione in montagna ed in aereo;*
 - *minore esposizione al mare.*

Radiazioni ionizzanti "naturali"

- *Isotopi radioattivi* presenti nell'ambiente; hanno ormai quasi tutti tempi di dimezzamento ($T_{1/2}$) di migliaia di anni.
- Si trovano all'interno dei *planeti* ed emergono durante i *fenomeni vulcanici*.
- In particolare sono presenti in quantità:
 - *elevata* nelle *rocce effusive* (granito, basalto, porfido);
 - *modesta* nelle *rocce sedimentarie* (arenaria, marmo)
- *Attenzione ai materiali da costruzione (es. il tufo ha elevata concentrazione!).*

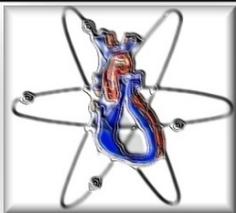
Fondo naturale di radiazione

- *Raggi cosmici e radioisotopi naturali costituiscono il fondo naturale di radiazione.*
- *Perchè è utile conoscere il fondo naturale?*
 - *Una certa quantità di irradiazione non è incompatibile con la vita; anzi la "plasticità biologica" (mutazioni) che ha prodotto l'evoluzione delle specie è dovuta in parte alla radioattività.*
 - *Determinandone l'entità ho un fattore di riferimento a cui paragonare le sorgenti artificiali.*
- *La quantità di energia assorbita dagli organismi per effetto del fondo naturale è di $2\text{mSv} \pm 30\%$ per anno.*



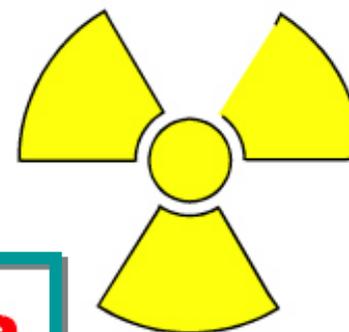
Radiazioni ionizzanti "artificiali"

- *Al fondo naturale si aggiungono le **radiazioni artificiali**.*
- *Queste sono di due tipi e vengono generate:*
 - *dalle **macchine radiogene** mediante accelerazione di un fascio di particelle e successiva generazione di energia e/o radiazioni;*
 - *dai **radioisotopi prodotti dall'uomo**.*
- *Insieme producono una quota di irradiazione aggiuntiva, pari a circa **1-2mSv/anno**, che si somma a quella naturale.*



sorgenti di radiazioni ionizzanti

- **naturali**
- **prodotti di consumo**
- **fallout di bombe atomiche**
- **energia nucleare**
- **attività industriali**
- **medicina: diagnosi e terapia**
- **ricerca**



Si definisce "sorgente" qualsiasi apparecchio o sostanza o fenomeno in grado di emettere radiazioni ionizzanti:

Sorgenti naturali

Raggi cosmici e radionuclidi della crosta terrestre

Sorgenti naturali modificate dalla tecnologia

*Materiali da costruzione
Viaggi aerei ad alta quota*

Sorgenti in prodotti di consumo

*Orologi luminescenti
Apparecchi TV*

Sorgenti impiegate in medicina

Tubi radiogeni, LINAC, radiofarmaci

Sorgenti da "fall out" radioattivo

Esperimenti ed incidenti nucleari

*Interazione tra
radiazioni e materia*

Interazione tra radiazioni e materia

- **FASE FISICA:**

- **emissione** di energia da parte della sorgente →
trasferimento di energia nello spazio →
interazione con un elettrone di un atomo →
cessione di energia → **ionizzazione** dell'atomo.

- La **coppia di ioni** ha energia superiore a quella dell'atomo di partenza perchè ha ricevuto energia dalla radiazione ed ha acquisito una certa **instabilità**.

Interazione tra radiazioni e materia

- *L'atomo cerca, pertanto, di ripristinare una situazione di stabilità:*
 - *catturando un elettrone libero nell'ambiente circostante (magari lo stesso che gli è stato strappato), dissipa quel po' di energia in più e, quindi, può tornare neutro;*
 - *modificando i suoi rapporti con gli atomi vicini, formando o scindendo dei legami.*
- *In quest'ultimo caso si assiste alla modificazione della molecola di cui l'atomo fa parte e si parla di **FASE CHIMICA**.*

Interazione tra radiazioni e materia

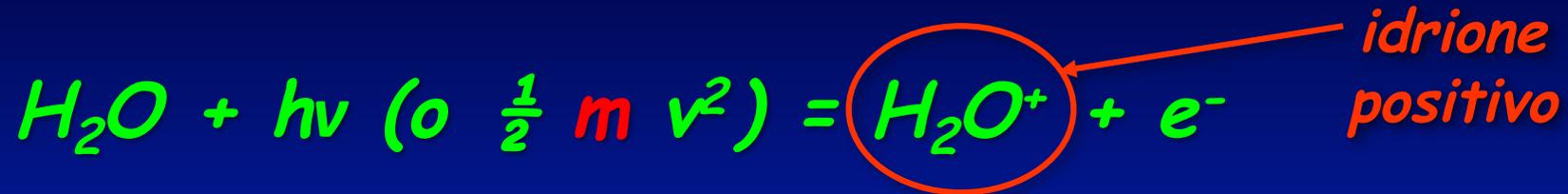
- *Inoltre, se la molecola svolge **attività biologica** (es. un **enzima** od un costituente cellulare) l'effetto è biologico e si parla di **FASE BIOCHIMICA**.*
- *Le molecole in natura non sono quasi mai isolate ma appartengono a **sistemi complessi e coordinati** (es. virus, batteri, cellule).*
- *Si arriva, così, all'interessamento **cellulare** da parte delle radiazioni ionizzanti.*

*Effetti diretti ed indiretti
delle radiazioni ionizzanti*

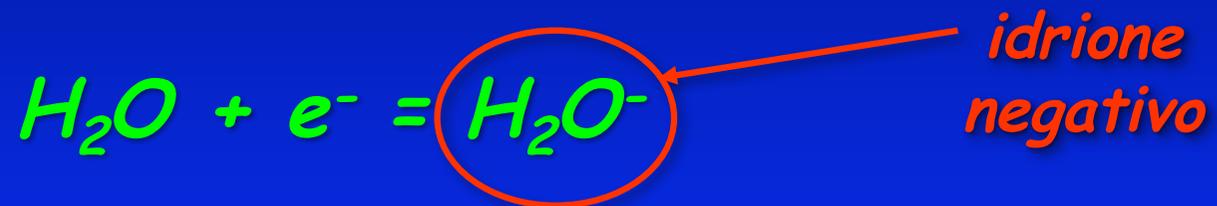
Concetti generali

- La **probabilità** dell'effetto è in relazione alle caratteristiche della **sostanza** su cui incide la **radiazione**.
- Solo il **20%** della energia ceduta interessa le **molecole biologiche** che sono 1/5 peso/volume della cellula: si parla di **EFFETTI DIRETTI** delle radiazioni ionizzanti.
- Infatti, in un sistema biologico, **4/5** delle ionizzazioni avvengono a carico di molecole di **H₂O**, con formazione di radicali liberi i quali comportano **EFFETTI INDIRETTI** sulle molecole biologiche.

- *La radiolisi dell'acqua:* una radiazione ionizzante colpisce una molecola d' H_2O



- L'elettrone colpisce altre molecole d'acqua perdendo energia e rallentando

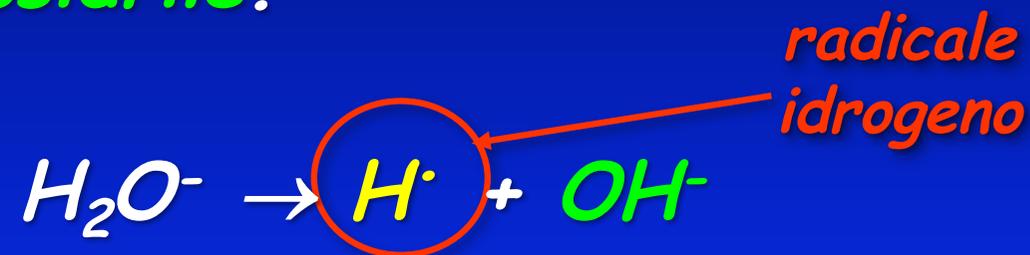


- Ho adesso due *specie chimiche* che prima non c'erano: *idrioni positivi e negativi*.
- Sono *atomi* con numero dispari di elettroni e vengono definiti **RADICALI LIBERI**.

- *I radicali liberi sono fortemente instabili:*

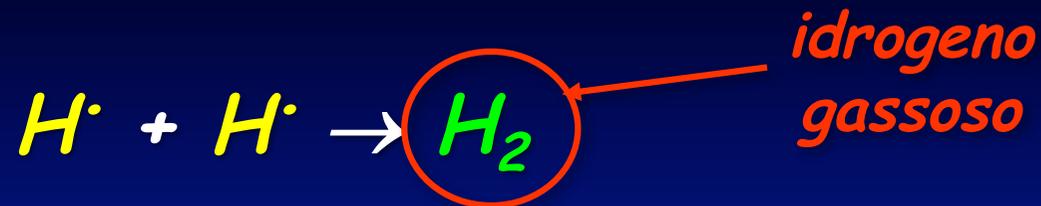


- *Si sono formati un idrogenione ed un radicale ossidrile.*



- *Si sono formati un radicale idrogeno ed un ossidrilione.*
- *Adesso H^+ con OH^- e H^\cdot con OH^\cdot possono unirsi e dare H_2O .*

- Tuttavia sono possibili anche altri legami:



- Dall'unione di due radicali idrogeno si è formato idrogeno gassoso che si libera.



- Dall'unione di due radicali ossidrile si è formato perossido di idrogeno (acqua ossigenata).
- I radicali liberi sono instabili ed a breve emivita mentre l' H_2O_2 è stabile a lungo.

Il perossido di idrogeno

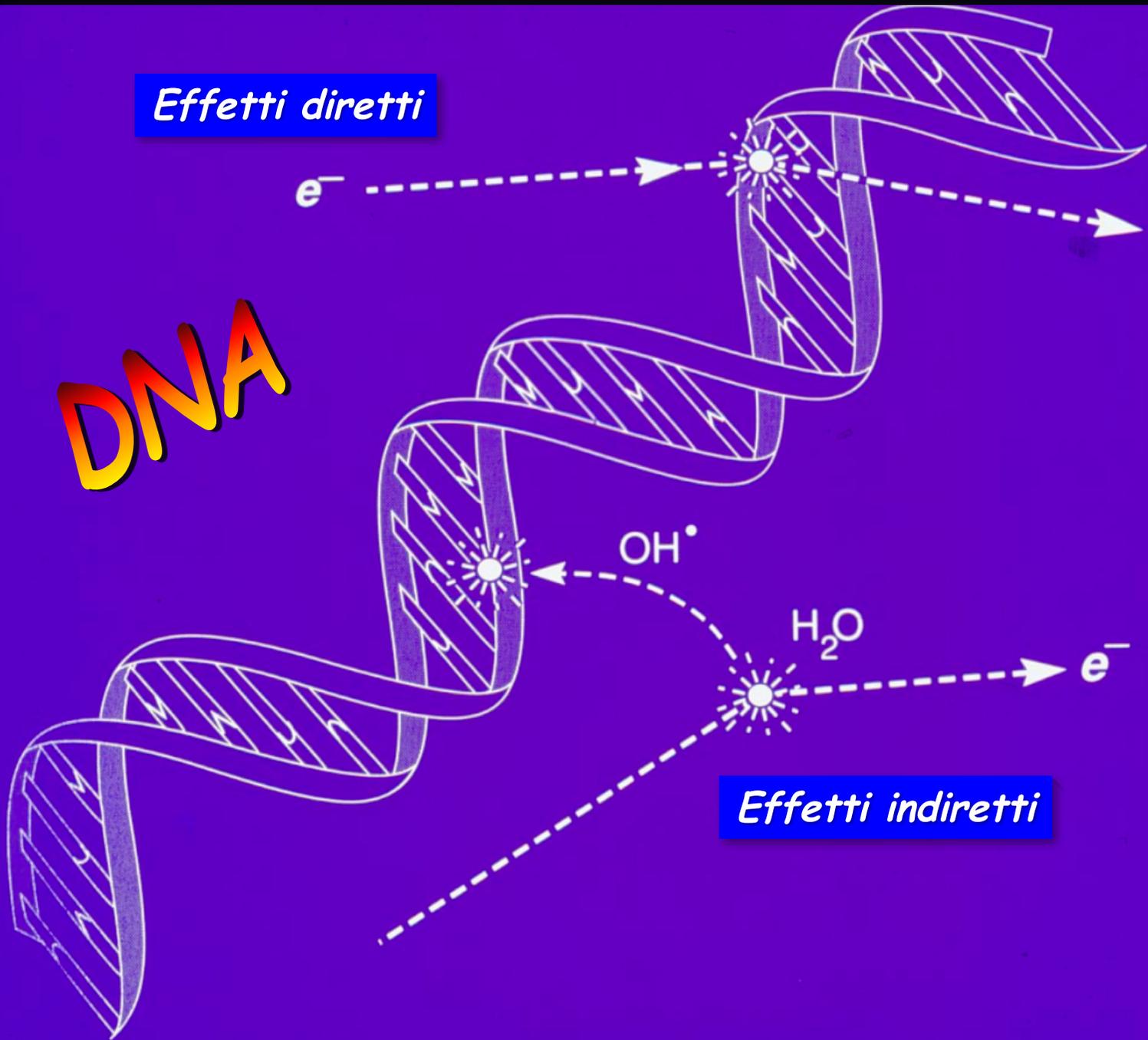
- *L' H_2O_2 è, dunque, un composto **stabile** con elevato **coefficiente di ossidazione** che tenderà a "strappare" elettroni e quindi, di fatto, a ionizzare gli atomi delle sostanze con le quali entrerà in contatto con un meccanismo "chimico".*
- *L'effetto più probabile è quello della interazione con altre molecole d'acqua. Nel qual caso H_2O verrà ossidata ad H_2O_2 : è un **trasferimento!***

Il perossido di idrogeno

- *Ma la ossidazione può anche coinvolgere una molecola biologica che non era stata interessata dalla azione diretta delle radiazioni.*
- *Aggiunta ad un composto biologico, l' H_2O_2 causa le stesse alterazioni provocate dalle radiazioni: e proprio per questo viene definita sostanza **RADIOMIMETICA**.*

Effetti diretti

DNA

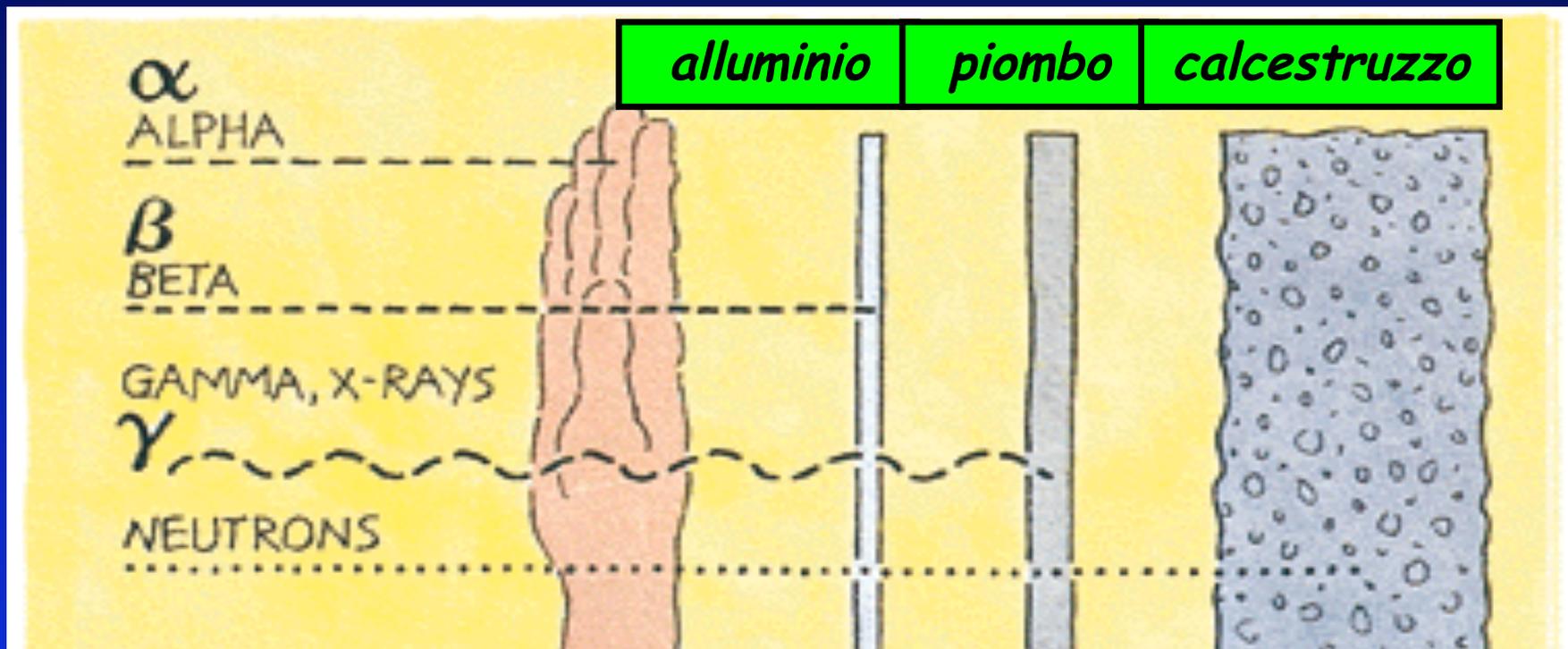


Effetti indiretti

Azione indiretta: quanto incide?

- *Ma quanto in realtà è dovuto all'azione biologica **diretta** e quanto a quella **indiretta**?*
- *Si è visto che è possibile ridurre l'effetto delle radiazioni ionizzanti in vari modi:*
 - ***disidratando** la sostanza (es. semi secchi, privi di H_2O);*
 - ***congelandola** (blocco il movimento delle molecole di H_2O);*
 - *introducendo **sostanze che "assorbono" ossigeno** le quali scaricano su se stesse l'azione dell' H_2O_2 .*

Ricordate...

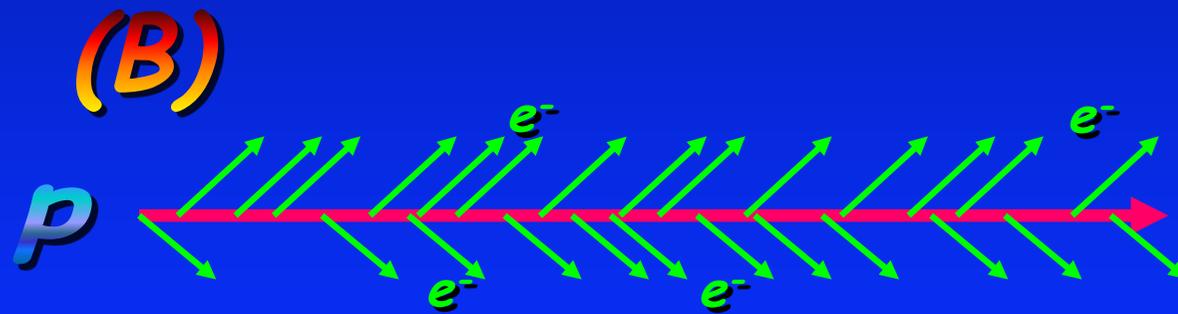
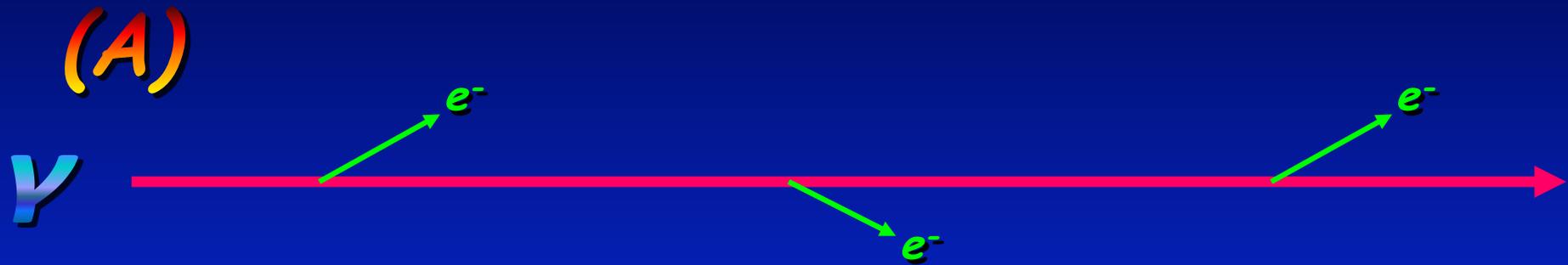


...E' INVERSAMENTE PROPORZIONALE AL NUMERO DI INTERAZIONI PER UNITA' DI MASSA!!!

II "LET"

- Le **radiazioni ionizzanti** si possono caratterizzare in base alla loro capacità di ionizzare la materia.
- I **raggi X** ed i **raggi γ** sono molto penetranti ma dotati di **bassa densità di ionizzazione**, mentre le radiazioni corpuscolari (**α** , **β** , **protoni** e **neutroni**), meno penetranti a parità di energia, sono da considerarsi ad **alta densità di ionizzazione**.
- La grandezza che esprime l'energia ceduta dalla radiazione per unità di percorso nel mezzo assorbitore è detta trasferimento lineare di energia (**LET** acronimo di "**Linear Energy Transfer**") e si misura in **keV/ μm** .

La "densità di ionizzazione"

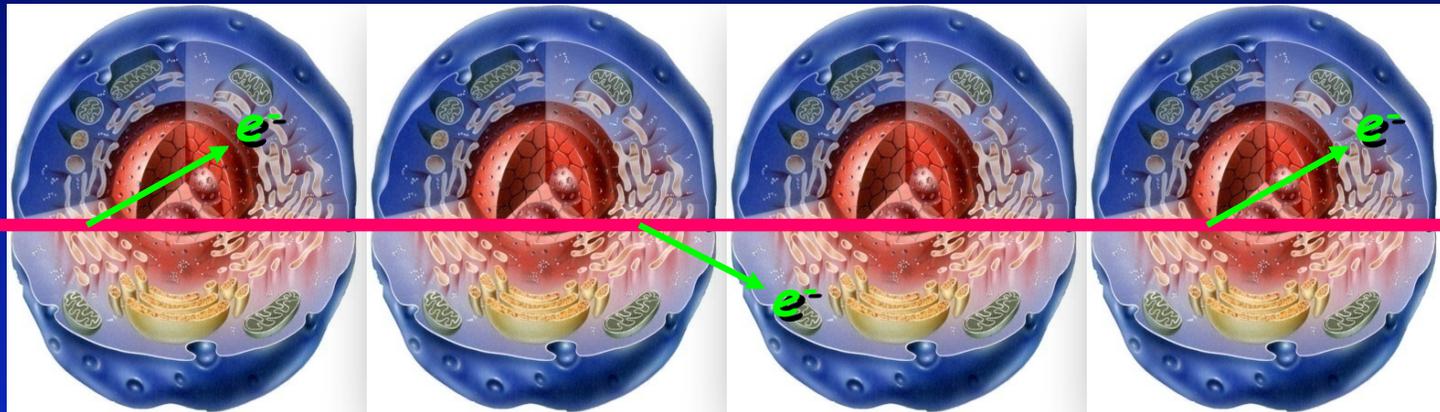


Implicazioni biologiche del "LET"

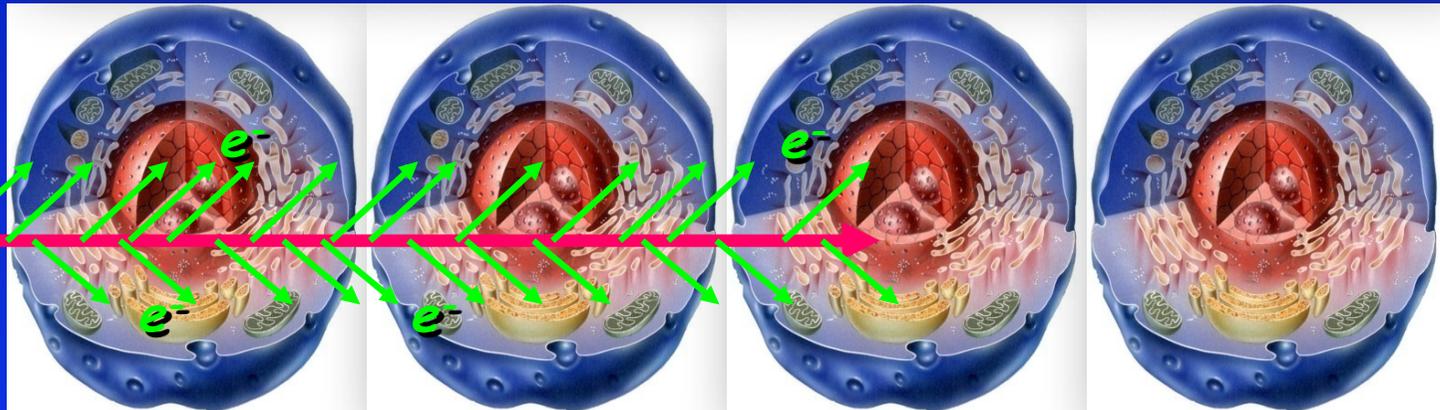
- Di conseguenza una *radiazione ad alto LET* cede *notevoli quantità di energia* in un *breve percorso*, presenta un maggiore effetto biologico ed una minima capacità di penetrare i tessuti (poichè perde la sua energia in distanze ridotte).
- Le ionizzazioni prodotte da *radiazioni a basso LET*, in considerazione del fatto che l'energia si distribuisce su molte cellule, *non determinano danni significativi*.
- Radiazioni ad elevato LET invece, provocando *svariate ionizzazioni* all'interno di una *singola cellula*, possono determinarne un significativo danneggiamento.

Implicazioni biologiche del "LET"

(A)
Y

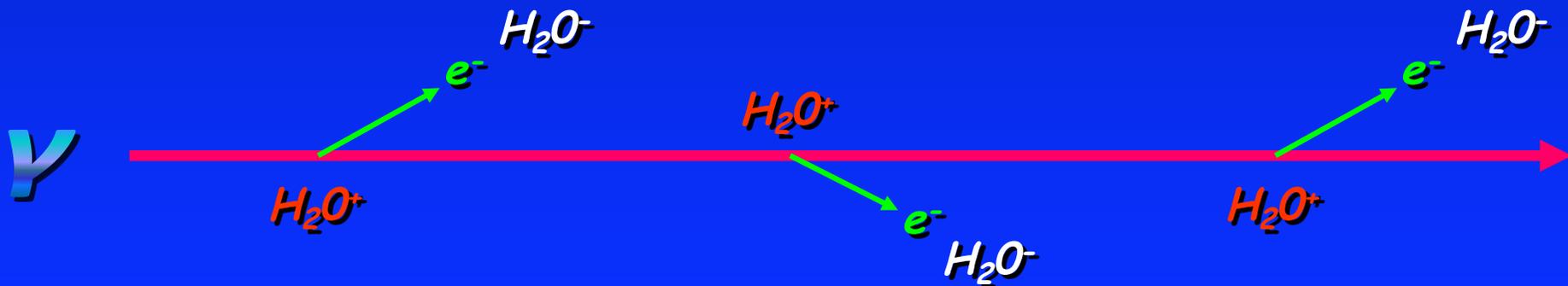


(B)
P



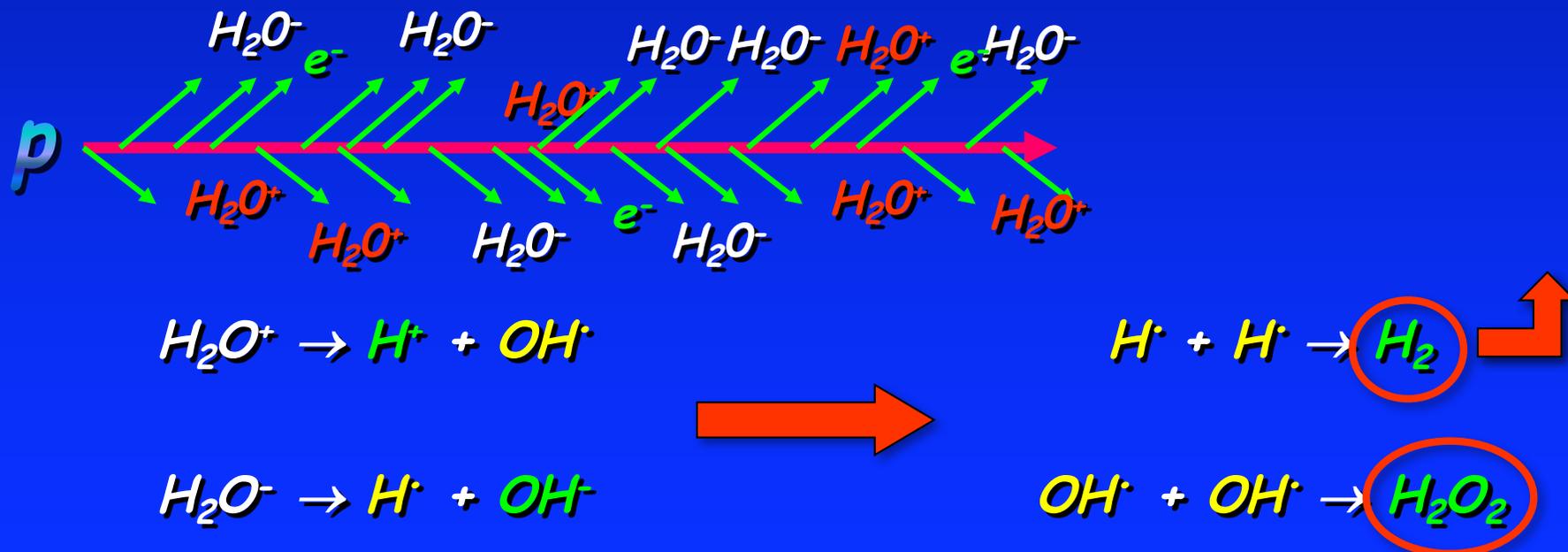
Implicazioni biologiche del "LET"

- Dunque i **raggi X** o **γ** hanno bassa probabilità di interagire con gli atomi e determinano, quindi, una **bassa densità di ionizzazione**.
- Il numero di **radicali liberi** che si formano per unità di massa e quindi la relativa **probabilità** che essi avranno di **incontrarsi** sarà modesta.



Implicazioni biologiche del "LET"

- Una **radiazione corpuscolata** (es. un protone) invece ha un'alta probabilità di interagire con gli atomi della materia con relativa **alta densità di ionizzazione** e maggiore probabilità di **formazione e combinazione di radicali liberi**.



Corollario: effetto "biologico" delle radiazioni ionizzanti

- La combinazione di radicali tra loro dipende dalla possibilità che hanno di incontrarsi e, se sono lontani, si riduce la loro probabilità di interazione.*
- Dunque le radiazioni elettromagnetiche a bassa densità di ionizzazione hanno scarsa probabilità di formare H_2O_2 e quindi, a parità di energia ceduta, hanno minore effetto biologico di quelle corpuscolate.*

*Effetti delle radiazioni
ionizzanti sulla cellula*

Effetti sulla cellula isolata

Mediante irradiazioni con micro-fasci è stato possibile osservare che:

- il nucleo è più "radiosensibile" del citoplasma;*
- la irradiazione del citoplasma determina fenomeni reversibili;*
- la irradiazione del nucleo può causare la morte cellulare.*

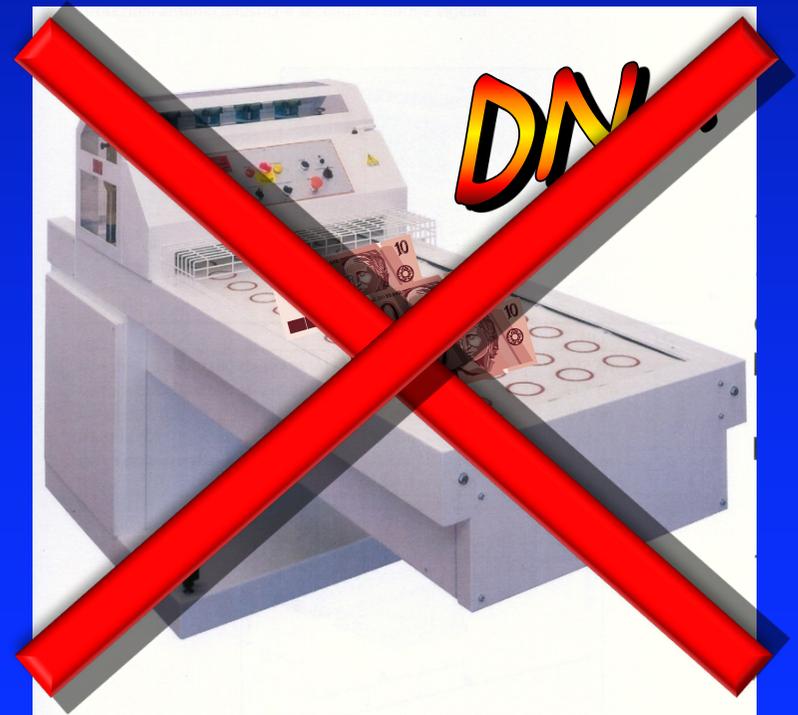
I danni cellulari si producono anche per dosi "relativamente" basse nei tessuti più radiosensibili.

Effetti sul DNA

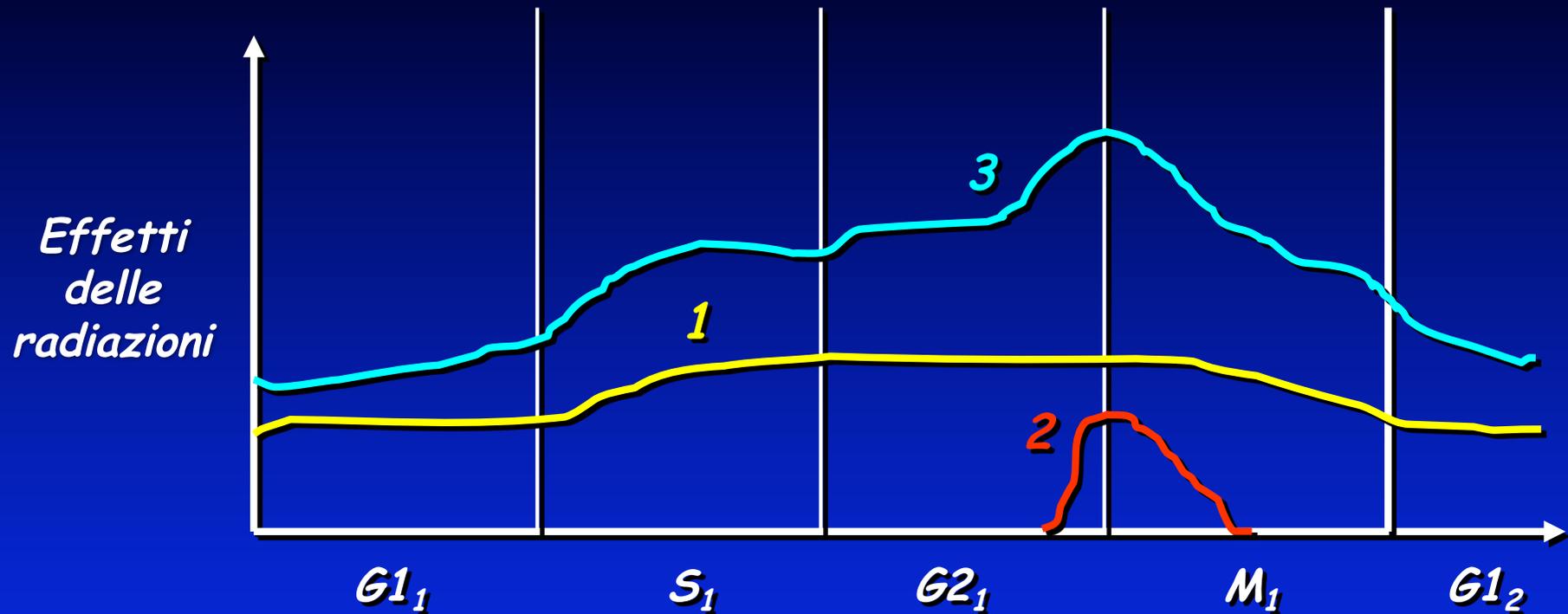
- Essendo il **DNA** il **depositario** di tutta l'informazione genica della cellula è intuitivo come un eventuale **danno irreversibile** su una parte di esso possa comportare, tra le possibili eventualità:
 - la inattivazione o riduzione della espressione di un gene;
 - la sua iper-espressione;
 - la produzione di proteine/enzimi modificati strutturalmente e quindi funzionalmente alterati.
- Questo, a seconda dei geni modificati, può non comportare **alcuna alterazione** delle funzioni biologiche, oppure **deviare** il comportamento cellulare in senso "**proliferativo**" o verso la **morte**.

Effetti sul DNA (II)

- *Ma perché il detrimento maggiore che la cellula può subire ad opera della radiazioni ionizzanti è legato principalmente al danno sul DNA?*



Ciclo cellulare e radiazioni



- *1 = danno sul DNA: è sempre presente ma da fase S ad M è raddoppiato il patrimonio genetico;*
- *2 = danno sul fuso cromosomico;*
- *3 = la probabilità globale è data dalla somma di tutti i rischi: nel mammifero è massima verso la fine della fase G2.*

Ciclo cellulare e radiazioni

- Dunque la *probabilità di danno* è funzione del *momento del ciclo biologico* in cui si trova la cellula.
- Ma la popolazione non è "sincronizzata" e quindi, statisticamente, le *cellule* sono in *fasi differenti* del ciclo cellulare.
- L'*asincronicità* è un sistema di *difesa biologico* per limitare, ad esempio, gli *effetti delle radiazioni*.

Legge di Bergonie e Tribondeau

- Le **cellule di un organismo** mostrano diversa sensibilità alle radiazioni ionizzanti; questo è stato dimostrato attraverso ricerche che hanno portato a formulare tale enunciato: **"la radiosensibilità di un tessuto è direttamente proporzionale all'attività mitotica ed inversamente proporzionale al grado di differenziazione delle sue cellule"**.
- Da questo si evince quanto segue:
 - le cellule **giovani** o immature sono maggiormente radiosensibili rispetto a quelle mature;
 - le cellule in **rapida divisione** sono maggiormente radiosensibili;
 - le cellule in **rapida crescita** sono più radiosensibili.

I danni al genoma

- *Le radiazioni ionizzanti possono danneggiare l'informazione ereditaria causando:*
 - *aberrazioni cromosomiche o cromatidiche, riconoscibili al microscopio;*
 - *alterazioni geniche, discriminabili solo nei fenotipi dei discendenti.*

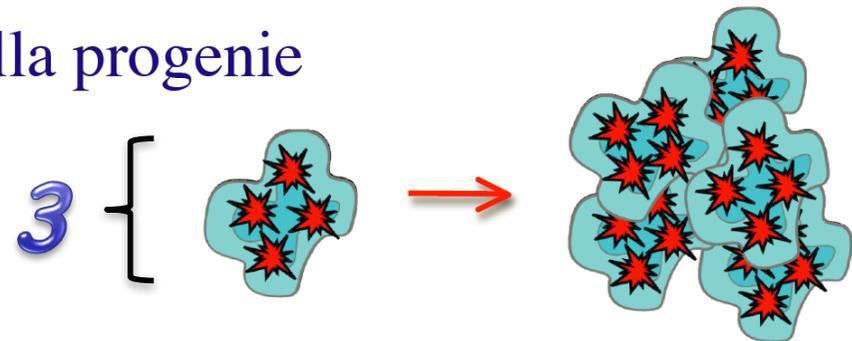
*Effetti graduati ed
effetti statistici su
sistemi biologici complessi*

Una cellula colpita dalla radiazione può rispondere in modi diversi

- La cellula attiva meccanismi di difesa



- Le cellule colpite possono essere **stabilmente alterate** e **trasmettere danni genetici** alla progenie

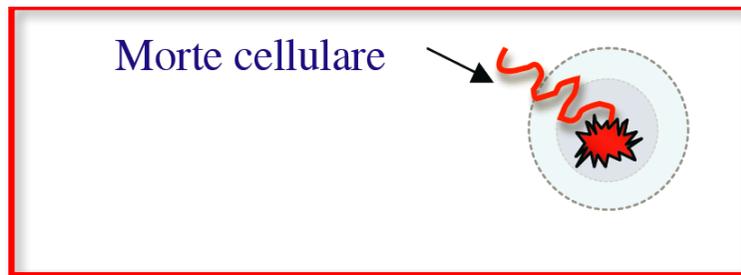


Quali effetti aspettarsi?

- *Stabilendo rapporti quantitativi tra **risposta biologica** e **dose fisica** (quantità di energia assorbita nell'unità di massa), si può rilevare che in alcuni casi **l'entità dell'effetto** è **proporzionale** alla **dose fisica** ed alla sua distribuzione nel tempo (intensità) almeno in un certo intervallo di dosi (**effetto "graduato"**).*
- *In altri casi, nei quali **l'effetto** è alternativo e risponde quindi alla **legge del tutto o nulla**, la **dose fisica** è **proporzionale** non più alla entità, ma bensì alla **frequenza** con cui **l'effetto** si manifesta (**effetto "statistico"** o **"stocastico"**).*

*Effetti graduati
(o deterministici)*

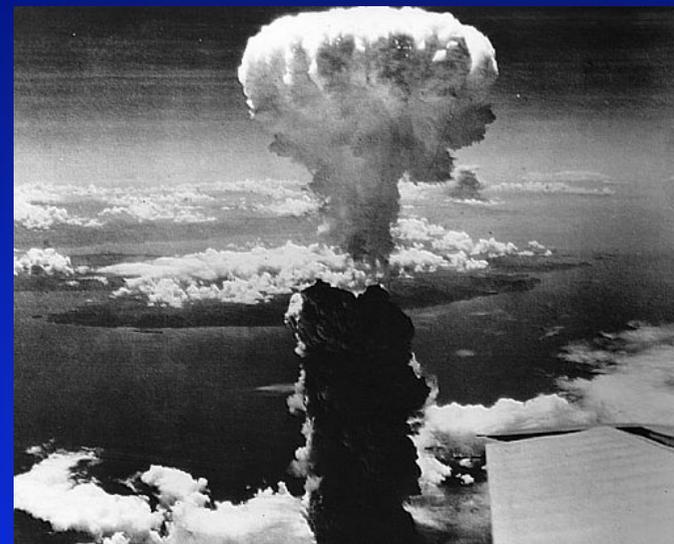
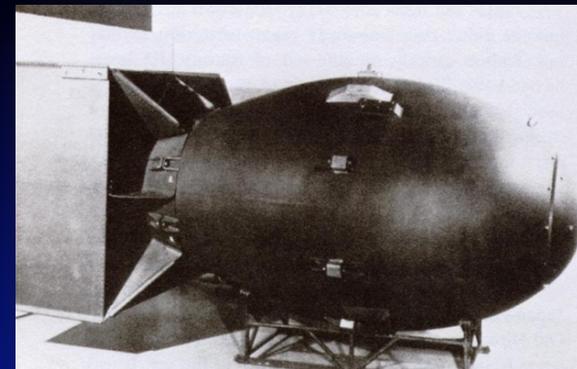
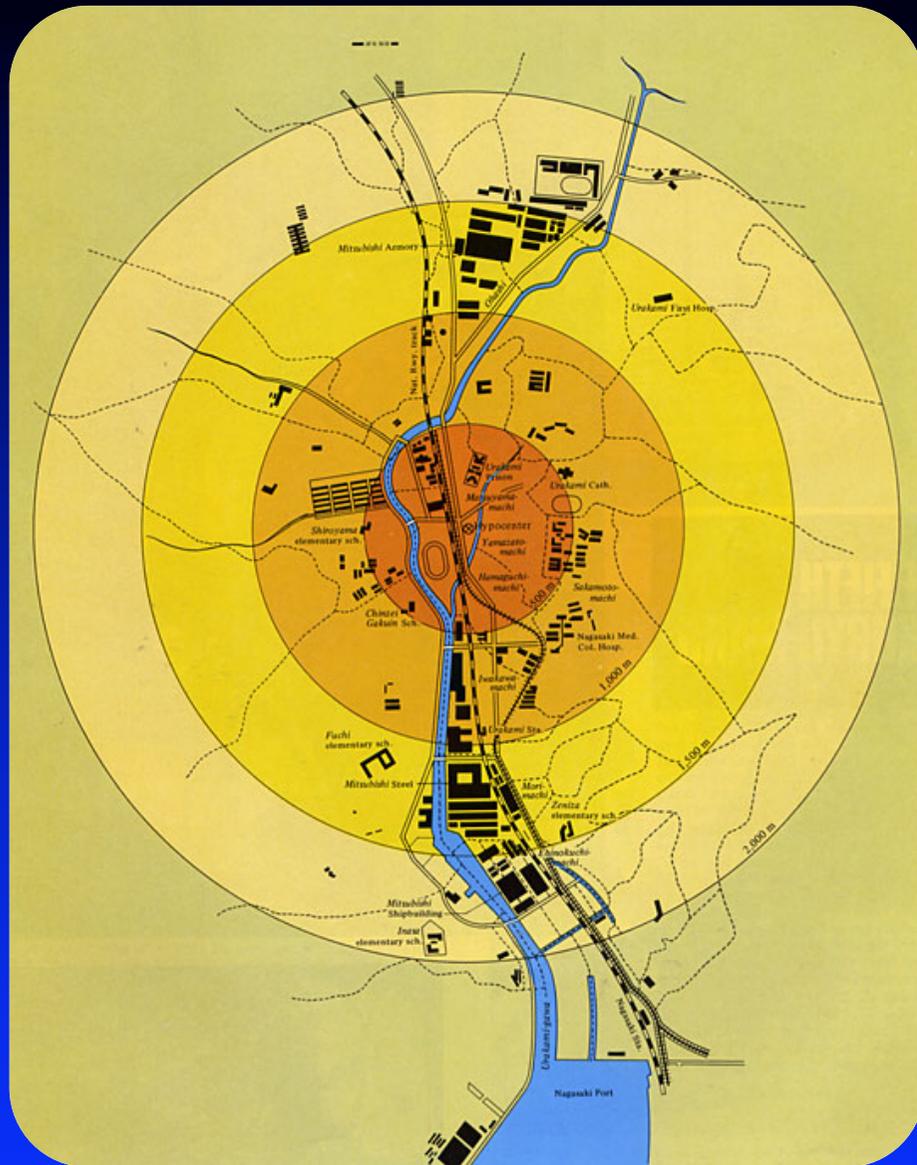
Una cellula colpita dalla radiazione può rispondere in modi diversi



*Effetti graduati
(sindromi letali da
panirradiazione acuta)*

Panirradiazione

- L'esempio più **classico** nell'immaginario collettivo è rappresentato dalle **bombe atomiche** di Hiroshima e Nagasaki.
- In questo caso, tuttavia, la deflagrazione si accompagnava, in primis, ad una **ondata di calore** (fino a 3.000-5.000°C) e ad un'**onda meccanica** ad elevata potenza.
- Solo in caso di sopravvivenza a queste due "noxe" immediate veniva posto il problema della **esposizione** alle **radiazioni ionizzanti**.



Distance from Ground Zero (km)	Killed	Injured	Population
0 - 1.0	88%	6%	30,900
1.0 - 2.5	34%	29%	27,700
2.5 - 5.0	11%	10%	115,200
Total	22%	12%	173,800

Panirradiazione

- Qualora si abbia l'**esposizione acuta** dell'organismo intero ad una dose elevata si ha la **morte** dell'essere vivente per compromissione irreversibile dei suoi principali sistemi vitali.
- Il **meccanismo patogenetico** della morte **varia** in funzione della **dose assorbita**.
- In particolare:
 - se la **dose è elevatissima** ($\geq 1000\text{Gy}$) avviene una disintegrazione **simultanea** ed **istantanea** della maggior parte delle **molecole** biologicamente **attive** dell'organismo ("**morte chimica**");

Panirradiazione

- per **dosi inferiori ($\geq 300\text{Gy}$)** la morte avviene nell'arco di **poche ore** per compromissione acuta grave del **sistema nervoso centrale** (edema cerebrale acuto su base infiammatoria con convulsioni e coma);
- se la **dose** non supera i **150Gy** gli effetti principali sono rappresentati da una **polmonite essudativa** massiva che porta a morte in alcune decine di ore per **insufficienza cardio-respiratoria** acuta;
- per **dosi da 10 a 100Gy** la morte avviene per **lesioni** a carico dell'apparato **gastro-enterico**; avviene una **disepitelizzazione** dell'intestino tenue che si rinnova integralmente in 3-5 giorni e quindi si va incontro a **perdita** massiva ed incontrollabile di **liquidi ed elettroliti**.

Panirradiazione

- infine, se la dose è inferiore a 10Gy, i danni hanno il tempo di interessare l'apparato emopoietico. Avviene il blocco della immissione in circolo delle cellule del sangue, ovvero globuli rossi, globuli bianchi e piastrine. Ma mentre i globuli rossi calano con il ritmo dell'1% al giorno (hanno una vita media di 120 giorni!), piastrine e leucociti si riducono a zero nel sangue circolante rispettivamente in pochi giorni e poche ore. Questo comporta, in primis, aumentato rischio di emorragie e di infezioni che costituiscono la causa di morte principale nei soggetti irradiati con dosi, appunto, tra i 3 ed i 10Gy.

Effetti delle radiazioni sui tessuti

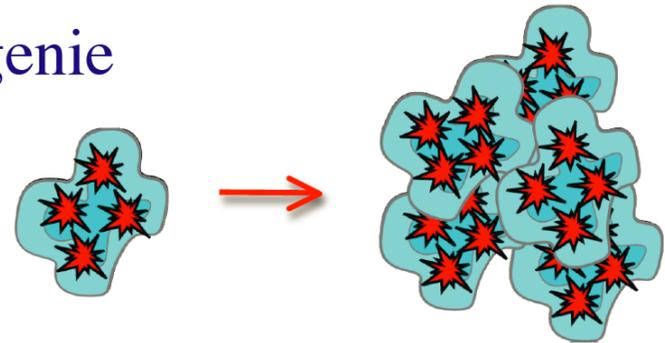
In definitiva l'entità del danno "graduato" è in rapporto:

- alla dose somministrata ed alla durata di tempo in cui essa è stata erogata;*
- alla energia ed al tipo di radiazione;*
- alla sede ed estensione del campo irradiato;*
- a pregressi traumi (es. chirurgici o radioterapici).*

*Effetti statistici
(o stocastici)*

Una cellula colpita dalla radiazione può rispondere in modi diversi

- Le cellule colpite possono essere **stabilmente alterate** e **trasmettere danni genetici** alla progenie



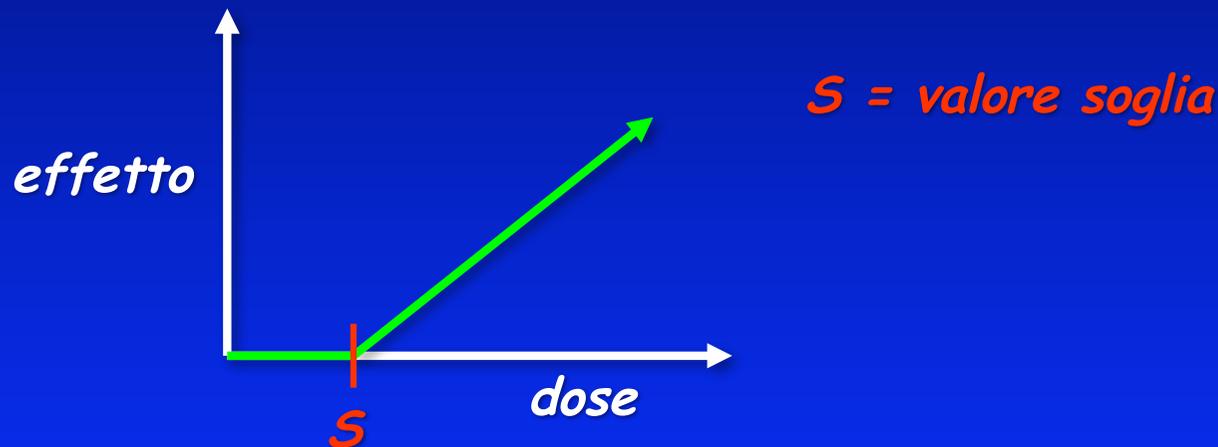
Effetti statistici o "stocastici"

- Sono quelli per i quali la valutazione della **correlazione** tra dose fisica ed effetto può essere effettuata solo con **mezzi statistici** (stima della frequenza e calcolo della probabilità).
- Sono effetti di questo tipo le **mutazioni geniche** che possono comportare l'induzione di **leucemie** e di **neoplasie solide** negli esposti e di **malformazioni** nella loro progenie.
- Queste manifestazioni biologiche si presentano anche a **causa di altri fattori di induzione** e, quindi, indipendentemente dalla esposizione alle radiazioni ionizzanti.

*Effetti graduati ed
effetti statistici:
le differenze*

Effetti graduati vs statistici (I)

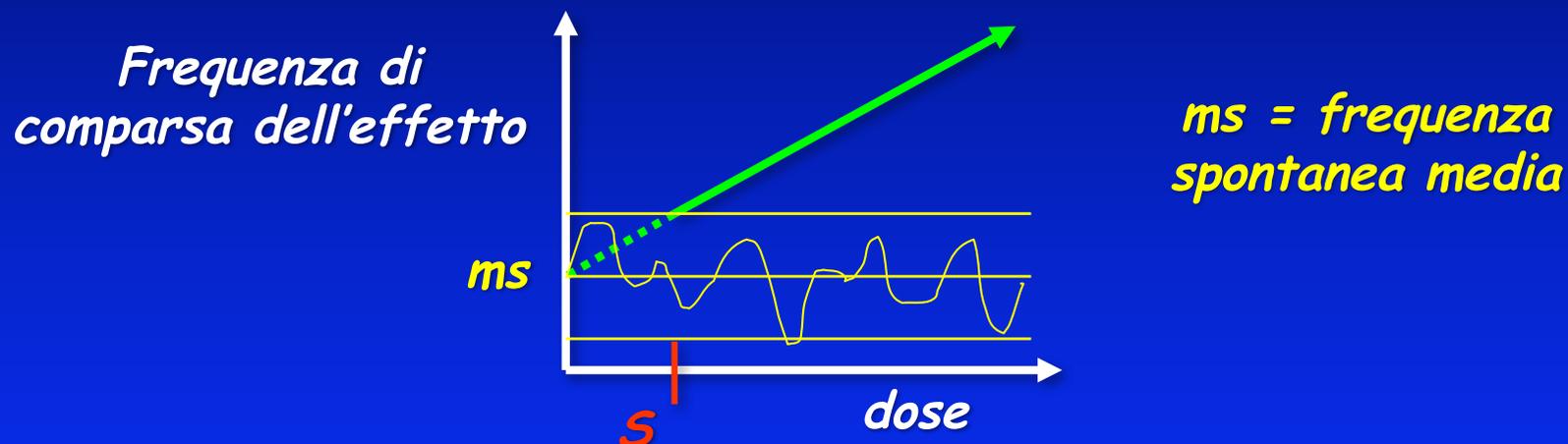
- **Graduati:** dipendenti dall'**entità** e dal **numero** di **cellule** coinvolte che muoiono; si manifestano con **gradualità** e riesco a correlare la dose con l'effetto:



- Essendo fenomeni con una **soglia (S)**, è possibile lavorare con **dosi inferiori** ad essa con tranquillità, sapendo di non evocare effetti graduati.

Effetti graduati vs statistici (II)

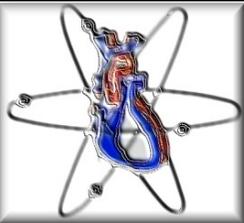
- **Statistiche**: sono effetti di tipo "alternativo", detti anche "on-off"; non c'è differenza qualitativa in base alla noxa che li ha generati.



- Anche per questi fenomeni c'è **dipendenza** con la **dose** ma **solo su popolazioni** e non su individui; è possibile **correlare** la **dose** con la **frequenza di comparsa dell'effetto**.

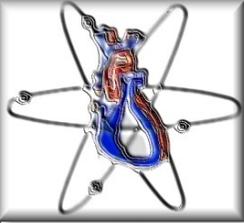
Effetti graduati vs statistici (III)

- Poichè gli **effetti statistici** sono presenti anche nei **soggetti non irradiati**, la correlazione con la dose è misurata dall'**incremento di frequenza** che si verifica per questi effetti **nei soggetti irradiati** rispetto alla **frequenza spontanea** rilevata nei non irradiati.
- Per dosi piccole ($\ll S$) l'aumento di **frequenza** non può essere rilevato perchè **mascherato** dalle **fluttuazioni statistiche** del valore di **frequenza spontanea**.
- **Ovvero: non si può affermare nè che esista, nè che non esista un valore soglia di dose al di sotto del quale l'effetto "stocastico" non si produca.**



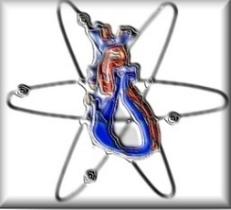
EFFETTI **DETERMINISTICI**

- Gravità direttamente proporzionale alla dose
- Presenti su tutti gli esposti alla medesima dose
- Lesioni tipiche delle radiazioni ionizzanti
- Esiste una dose soglia
- Effetti presenti solo su gli esposti
- Possibile reversibilità
- Insorgenza di solito precoce
- Previsione empirica nel singolo individuo
- *Effetti: radiodermite, cataratta, sterilità, sindrome acuta da raggi, ecc.*



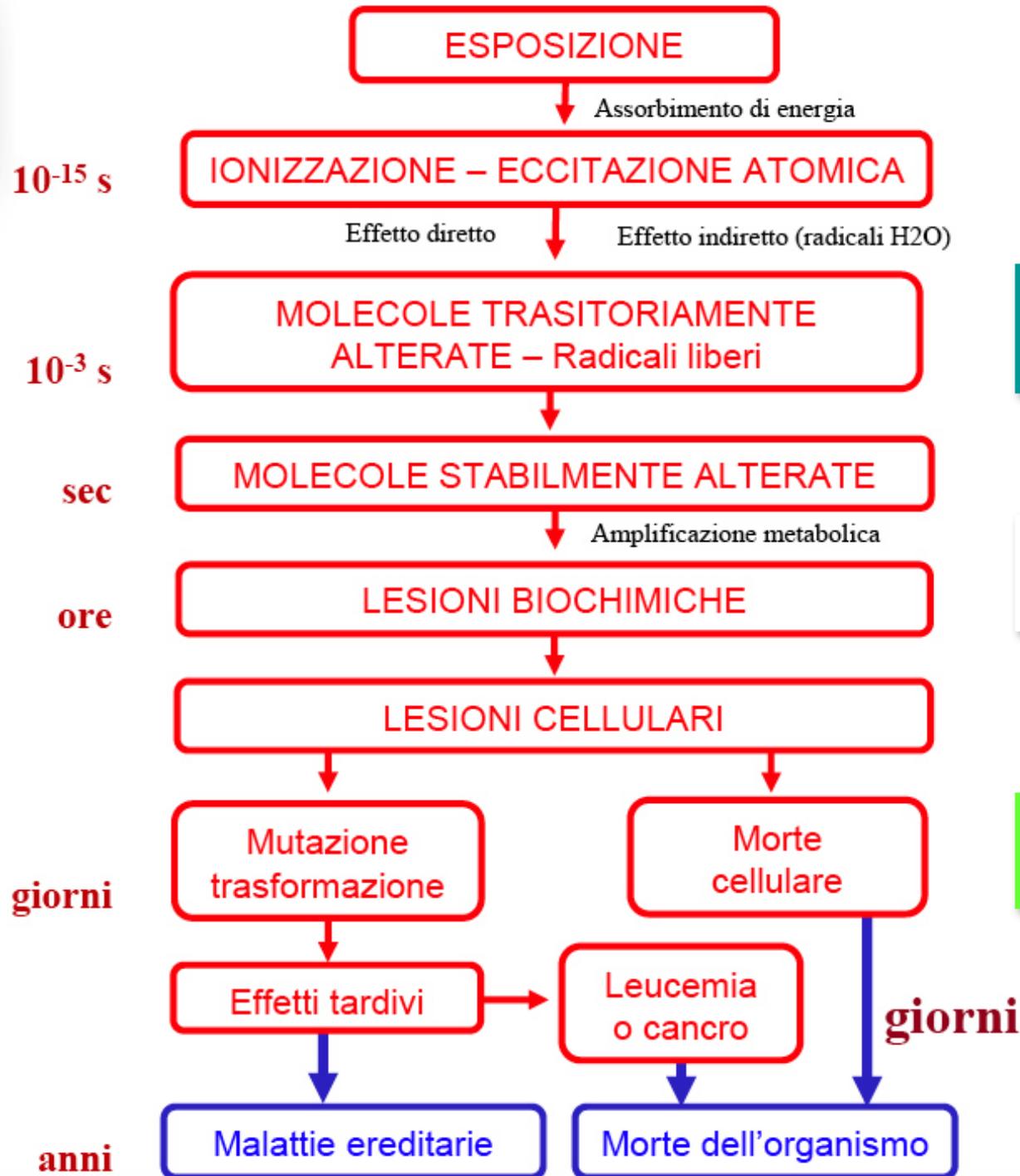
EFFETTI **PROBABILISTICI**

- ✓ Gravità indipendente dalla dose, legge si/no
- ✓ Effetti presenti solo su alcuni esposti alle RI indipendentemente dalla dose assorbita
- ✓ Lesioni non tipiche delle RI
- ✓ Assenza *cautelativa* di una dose soglia
- ✓ Insorgono dopo anni
- ✓ Effetti presenti spontaneamente anche sui non esposti, circa il 25%
- ✓ *Effetti: neoplasie, aberrazioni cromosomiche, mutazioni genetiche (somatiche o prole)*



effetti dell'esposizione

Da Fantini, Melegnano, 2000



radiazione



ionizzazione

alte dosi

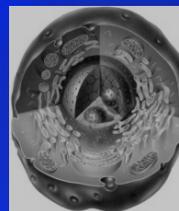


danno: *immediato*
su tutti gli esposti

insorgenza malattia:
ore/giorni/mesi

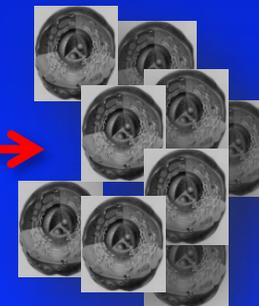


basse dosi



danno: *immediato*
solo su alcuni esposti

insorgenza malattia:
anni



Linear No-Threshold Hypothesis (LNT)

- *Ogni livello di dose comporta un rischio*
- *Il rischio per unità di dose è costante*
- *Il rischio è additivo*
- *Il rischio può solo aumentare con l'aumento della dose*
- *Le variabili biologiche sono trascurabili rispetto alla dose*

Radiobiologia: conclusioni

- A *dosi elevate* gli effetti sono noti e prevedibili.
- Alle *basse dosi* l'effetto dipende da numerosi fattori:
 - *tipo* di radiazioni;
 - meccanismi di *difesa*;
 - sistemi di *riparazione*;
 - "*non target effects*";
 - risposta *adattativa*.
- Questi, in quanto potenzialmente *dannosi* o *benefici*, possono avere tutti una influenza sulle *conseguenze biologiche* finali rendendo ragione della variabilità di effetti sul singolo individuo.