

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Corso Integrato di "Diagnostica per Immagini e Radioprotezione"

(A.A. 2016-17)

Diagnostica per Immagini e Radioterapia:
Radioprotezione

Corrado Cittanti

Sezione di Diagnostica per Immagini

Università degli Studi di Ferrara

Concetti generali di Radiobiologia

Che cos'è?

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



Radio

Bios

Logos

Perchè studiarla?

- Lo studio della *radiobiologia* è mirato:
 - alla *ricerca di base*;
 - a settori applicativi quali la *Radioprotezione* e la *Radioterapia*.
- Questi ultimi due settori differiscono in maniera sostanziale:
 - *effetti indesiderati*: cosa fare per evitarli (*Radioprotezione*);
 - *effetti desiderati*: cosa fare per ottenerli (*Radioterapia*).

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

- Qualunque *radiazione* in grado di provocare fenomeni di *ionizzazione*.
- *Radiazione*: trasferimento di energia attraverso lo spazio associata o meno a trasferimento di materia.
- *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").

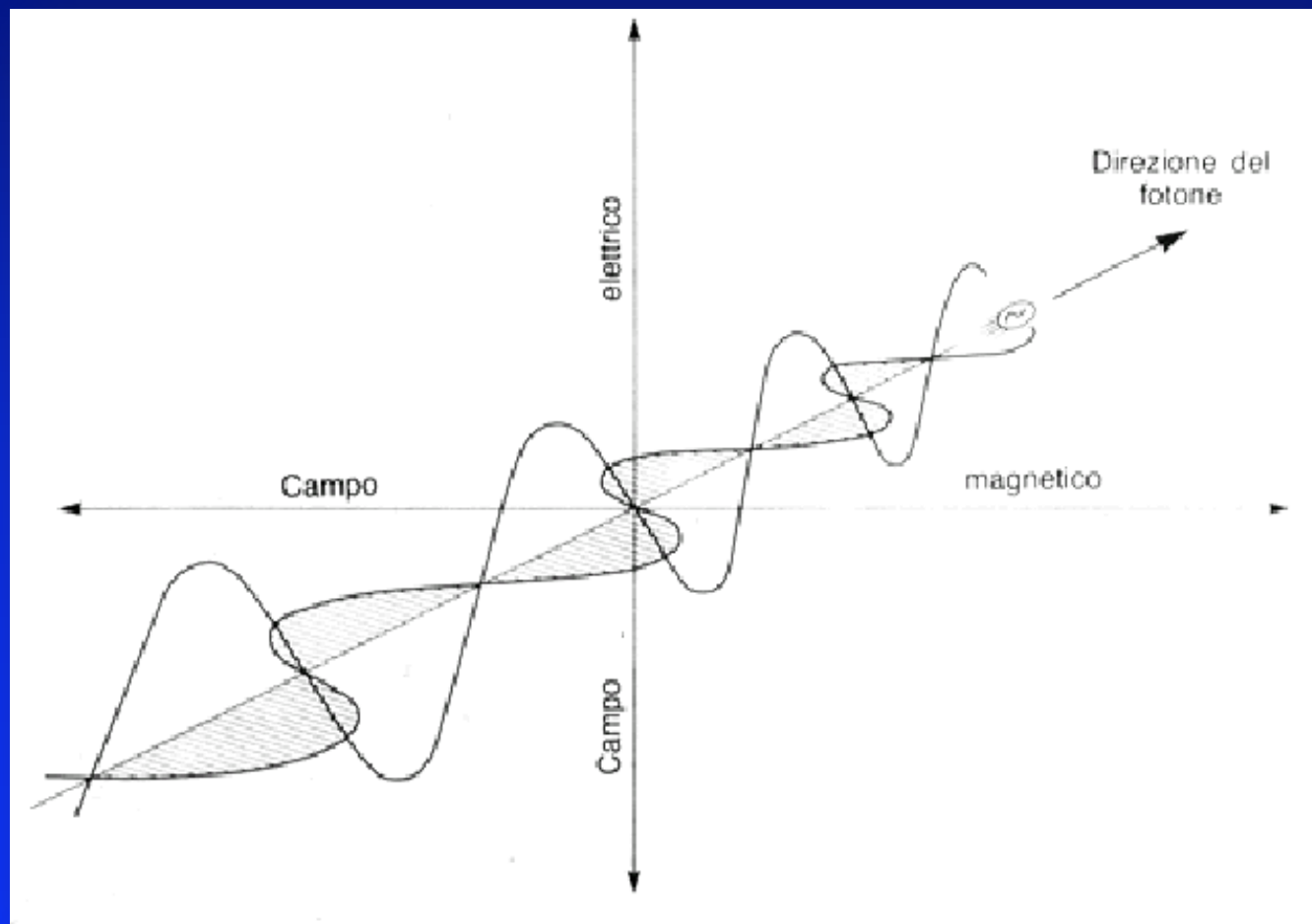
Ionizzazione

- Questo 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⁺**.
- Perchè avvenga la ionizzazione devo fornire una energia sufficiente per "strappare" l'**elettrone** dall'**atomo**.

Ionizzazione

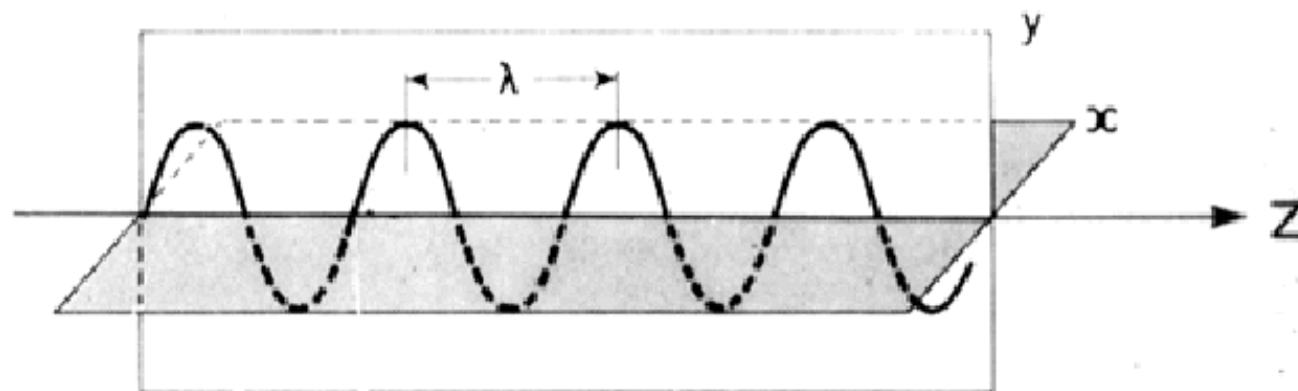
- Ma quanta **energia** è necessaria per produrre la **ionizzazione**?
- L'energia si misura in elettronvolt (**eV**).
- **1eV** = quantità di **energia cinetica** assunta da una particella con carica uguale a quella dell' **e⁻** una volta collocata in un campo elettrico con differenza di potenziale 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**.

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)



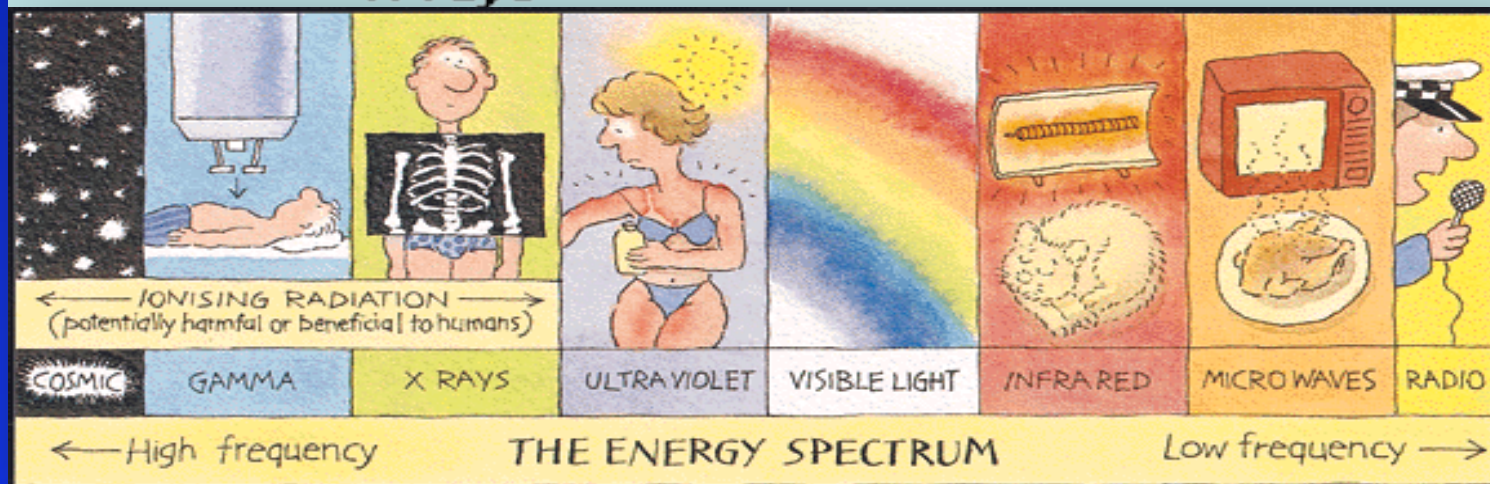
I raggi X, come qualunque radiazione elettromagnetica sono caratterizzati da una *lunghezza d'onda* λ (distanza che separa due creste successive dell'onda) e da una *frequenza* ν (numero di oscillazione/sec)

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). λ = lunghezza d'onda.



***Sono tutte radiazioni
elettromagnetiche***

Gamma rays X-rays Optical light Heat Microwave Radio



Tutte radiazioni elettromagnetiche hanno in comune...

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

c = velocità della luce ($3 \times 10^8 \text{ Km/sec}$)

λ = lunghezza d'onda

ν = frequenza

$$E = h \cdot \nu$$

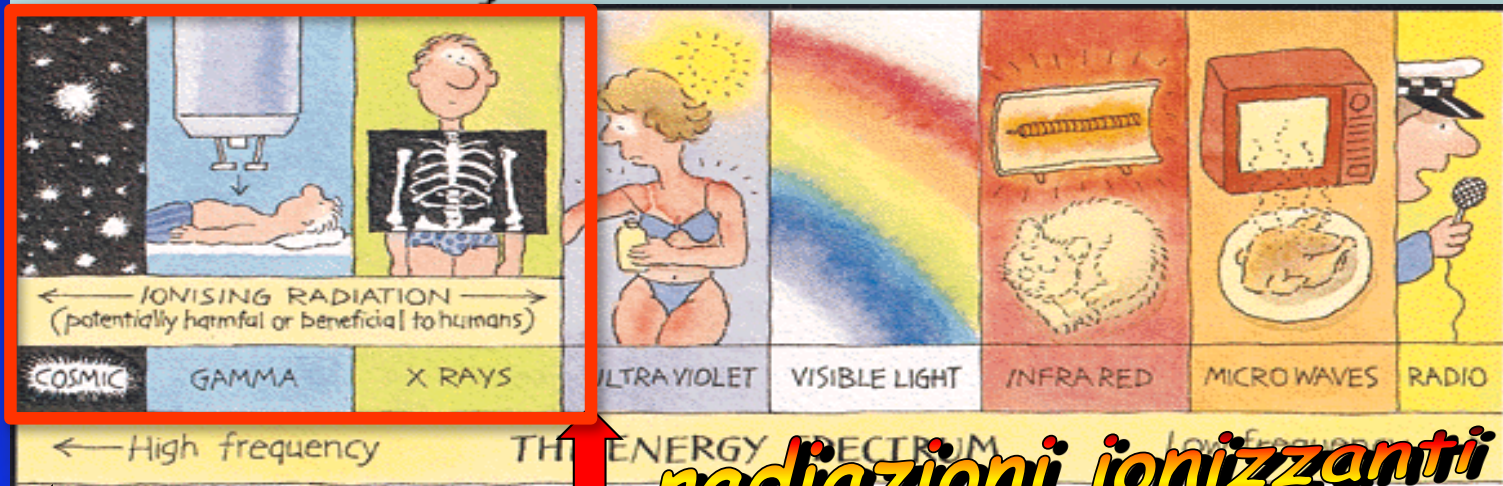
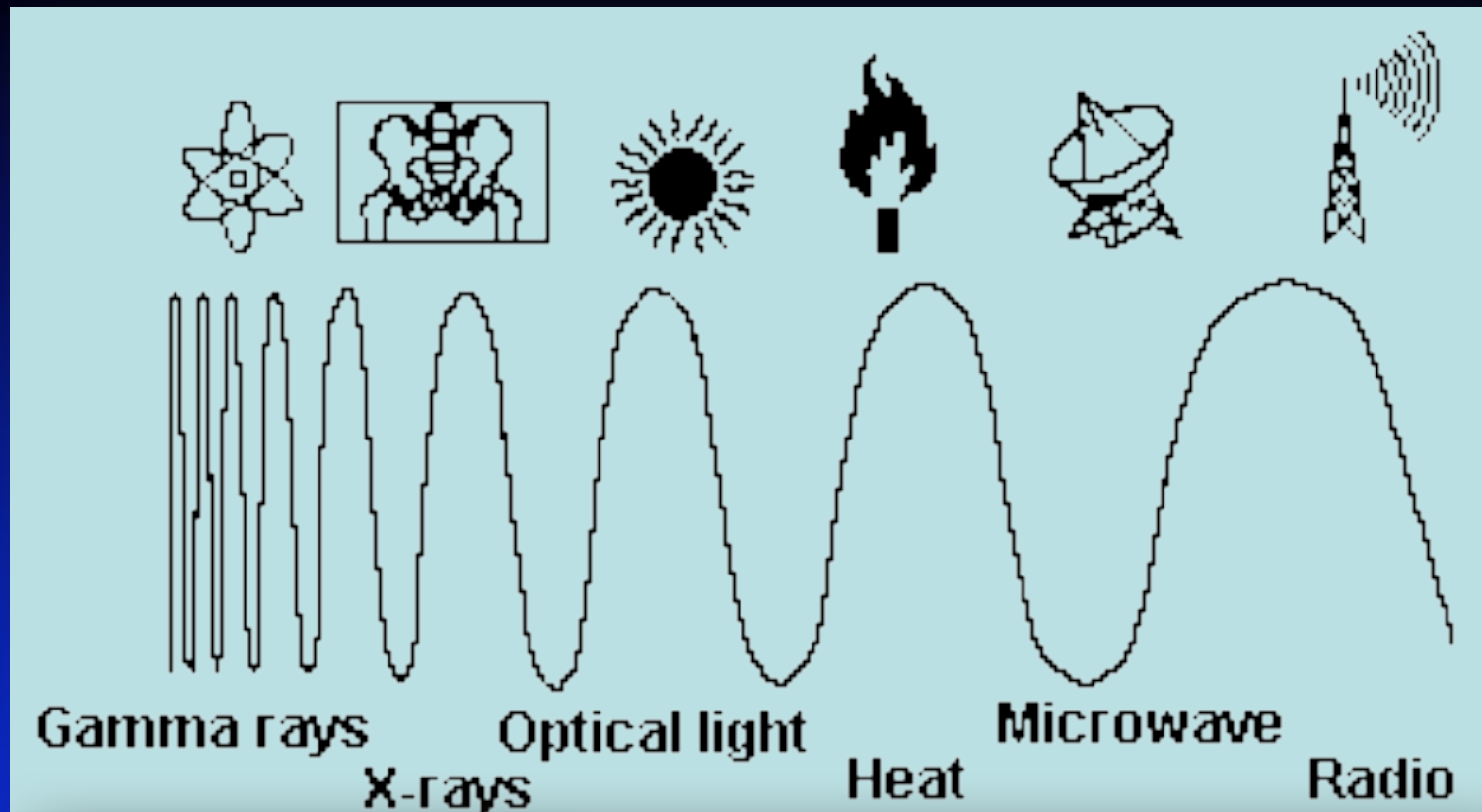
E = energia associata alla radiazione

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

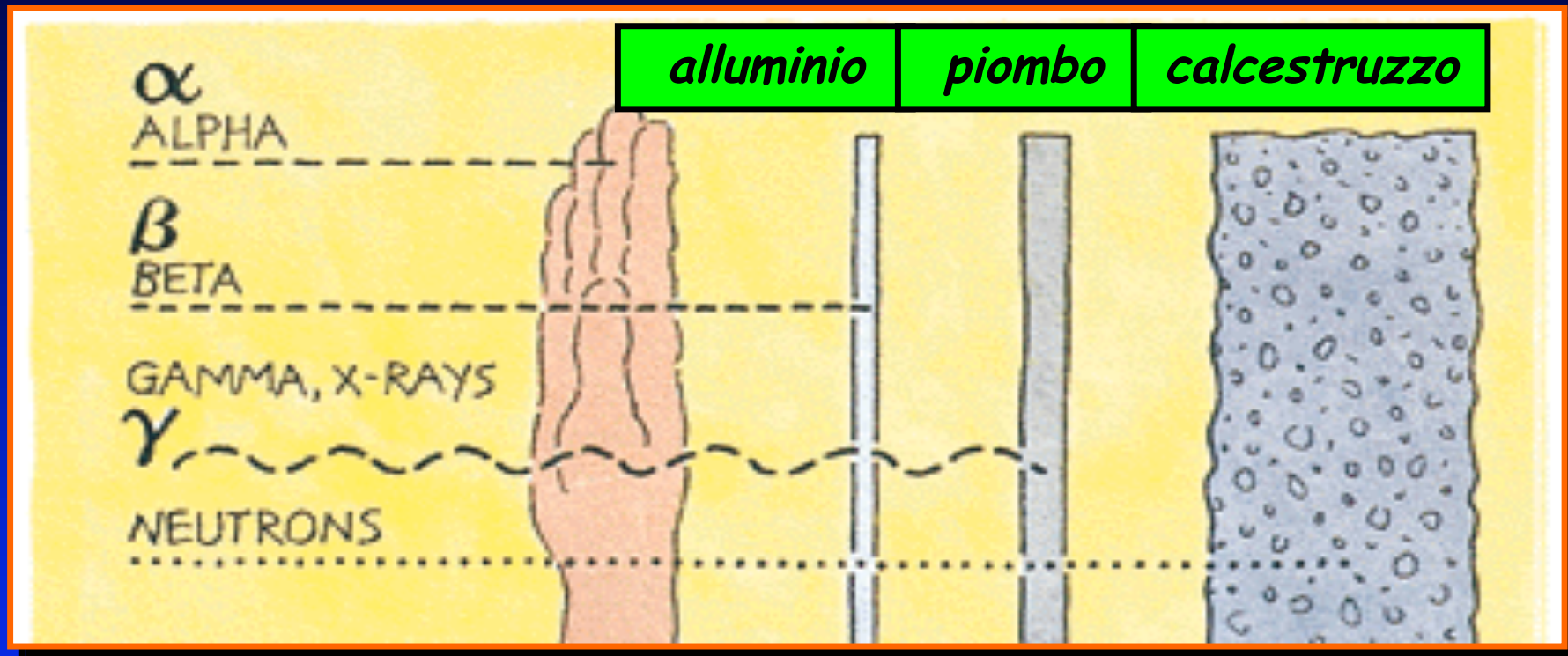
- La **differenza** tra questi due tipi di radiazioni ionizzanti non risiede nella energia di cui sono dotate ma nelle modalità con cui si producono:
 - i **raggi X** sono prodotti artificialmente mediante interazione tra un fascio di **elettroni accelerati** ed un materiale ad alto numero atomico (di 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**:

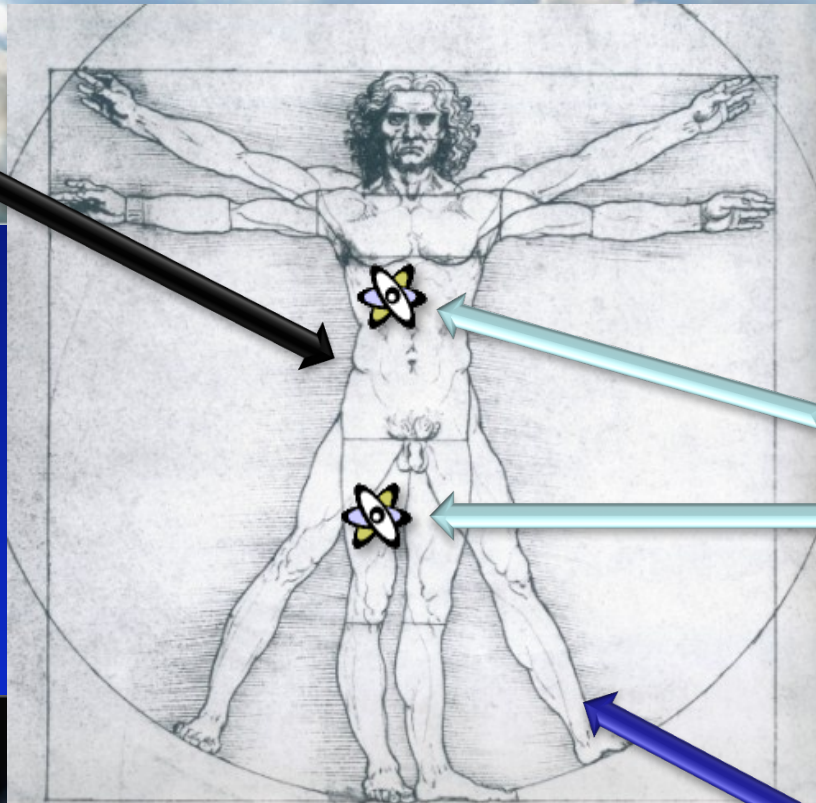
$$E_c = \frac{1}{2} m v^2$$

- 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!).

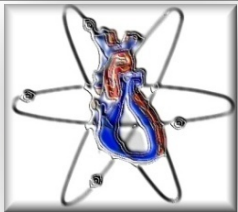
Fondo naturale di radiazione

- *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.*



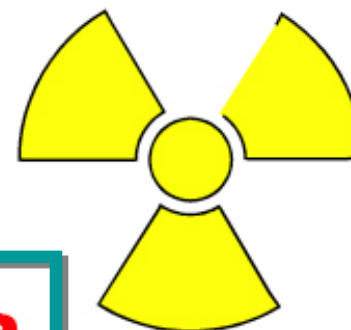
Radiazioni ionizzanti "artificiali"

- *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

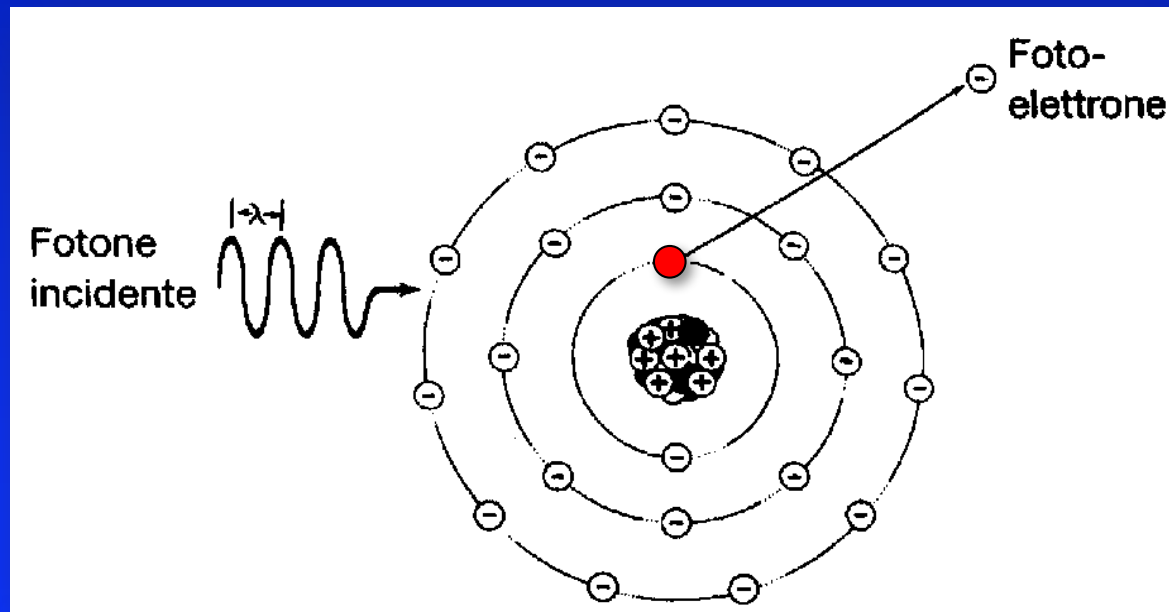
- *FASE FISICA:*

- *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 elettromagnetiche e materia

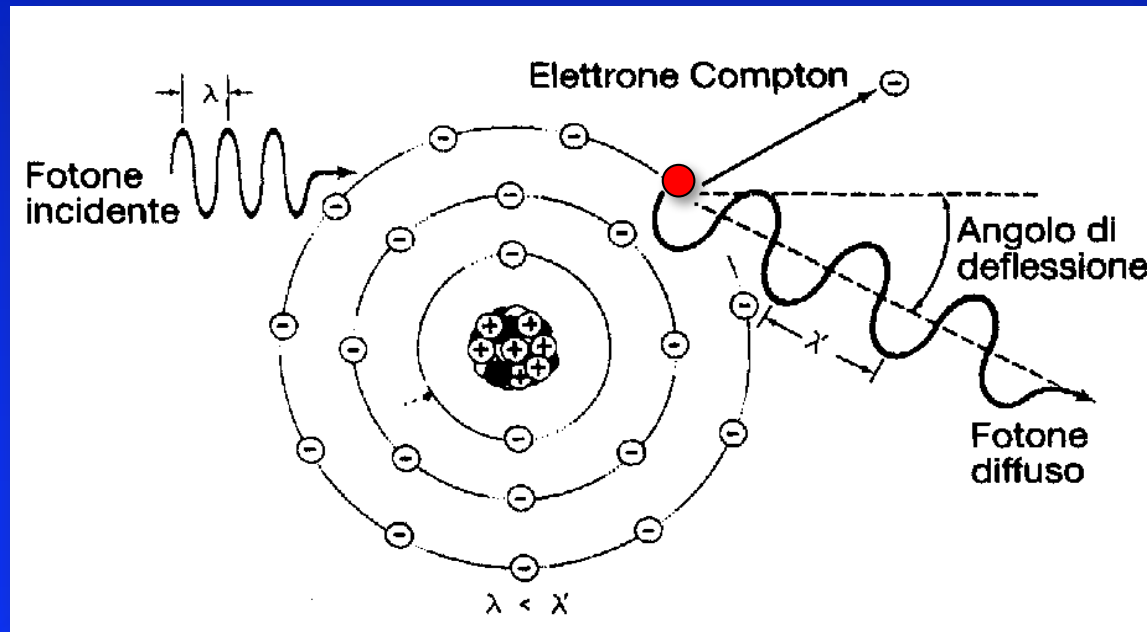
Effetto fotoelettrico: tutta l'energia del fotone incidente (che pertanto scompare) viene trasferita ad un elettrone delle orbite interne che viene espulso ed acquista una energia cinetica pari alla differenza energetica tra il fotone incidente e l'energia di legame.



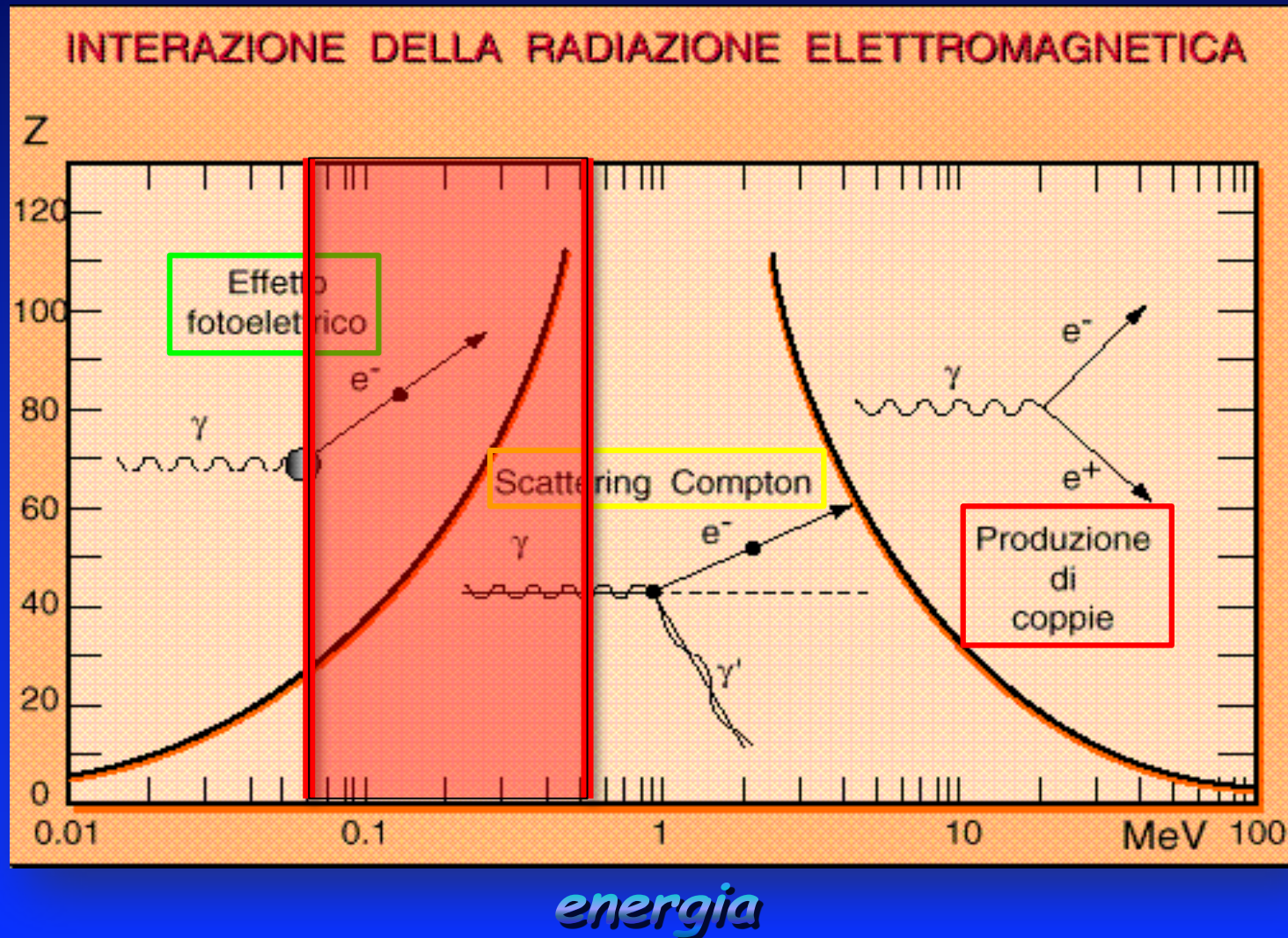
Interazione tra radiazioni elettromagnetiche e materia

Effetto Compton: il fotone incidente urta elasticamente contro un elettrone delle orbite esterne, cedendogli una parte dell'energia e deviando la propria traiettoria; l'energia acquisita dall'elettrone provoca l'espulsione dello stesso dall'atomo.

Il fotone "diffuso" si allontana con energia ridotta e direzione modificata.



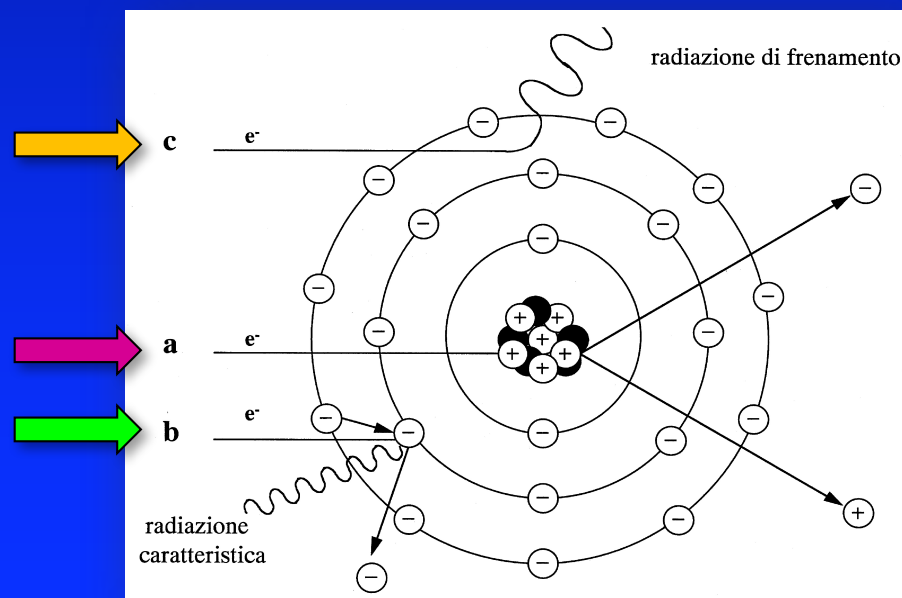
Interazione tra radiazioni elettromagnetiche e materia



Interazione tra radiazioni corpuscolate e materia

Ad esempio un elettrone può interagire con un atomo:

- a) colpendo il nucleo (con possibile formazione di coppie);*
- b) colpendo un elettrone dell'atomo (ionizzazione dell'atomo con emissione di radiazione caratteristica);*
- c) risentendo dell'effetto repulsivo degli altri elettroni con emissione di radiazione di frenamento.*



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

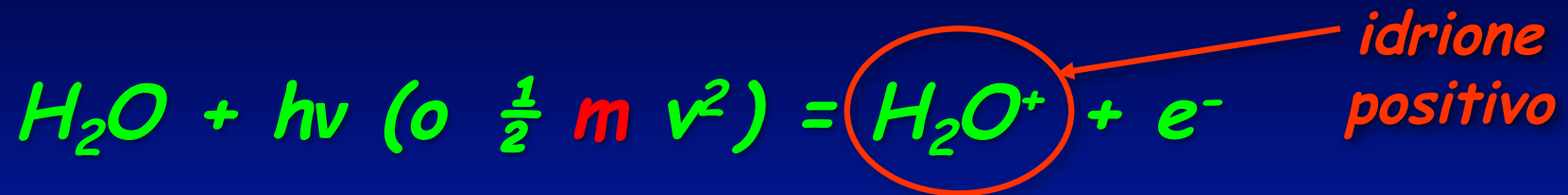
- *Inoltre, se la molecola svolge **attività biologica** (es. un **enzima** od un costituente cellulare) l'effetto è biologico e si parla di **FASE BIOCHIMICA**.*
- *Le molecole in natura non sono quasi mai isolate ma appartengono a **sistemi complessi e coordinati** (es. virus, batteri, cellule).*
-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

*Effetti diretti ed indiretti
delle radiazioni ionizzanti*

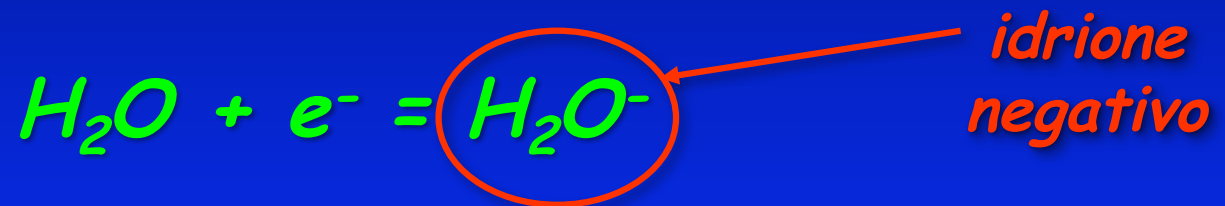
Concetti generali

- 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

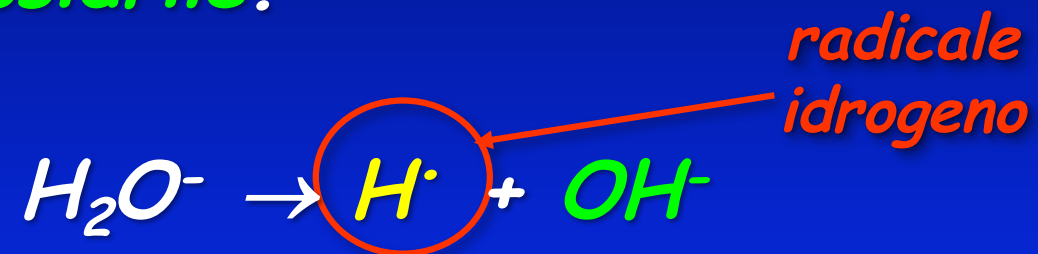


- Ho adesso due *specie chimiche* che prima non c'erano: *idrioni positivi e negativi*.
- Sono *atomi* con numero dispari di elettroni e vengono definiti **RADICALI LIBERI**.

- *I radicali liberi sono fortemente instabili:*

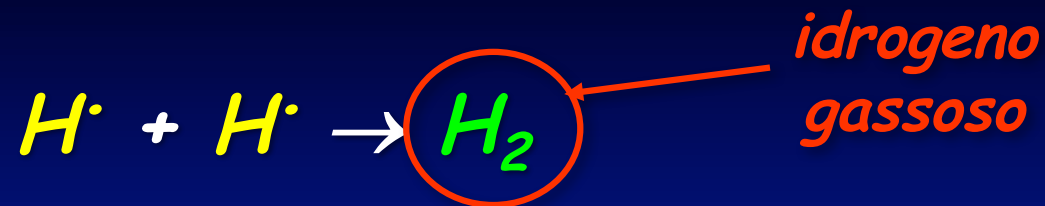


- *Si sono formati un idrogenione ed un radicale ossidrile.*

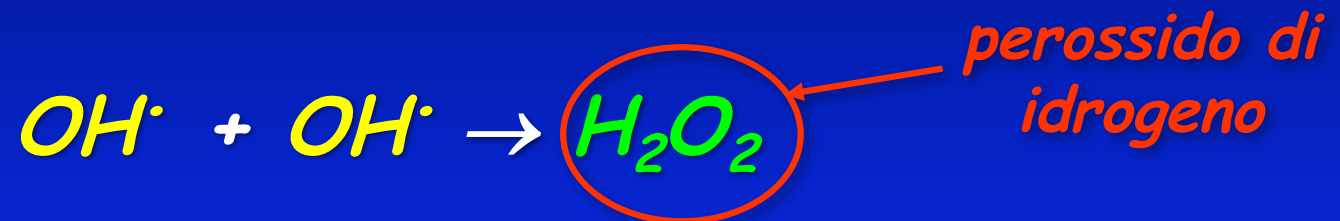


- *Si sono formati un radicale idrogeno ed un ossidrilione.*
- *Adesso H^+ con OH^- e $H^\cdot$ con $OH^\cdot$ possono unirsi e dare H_2O .*

- 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

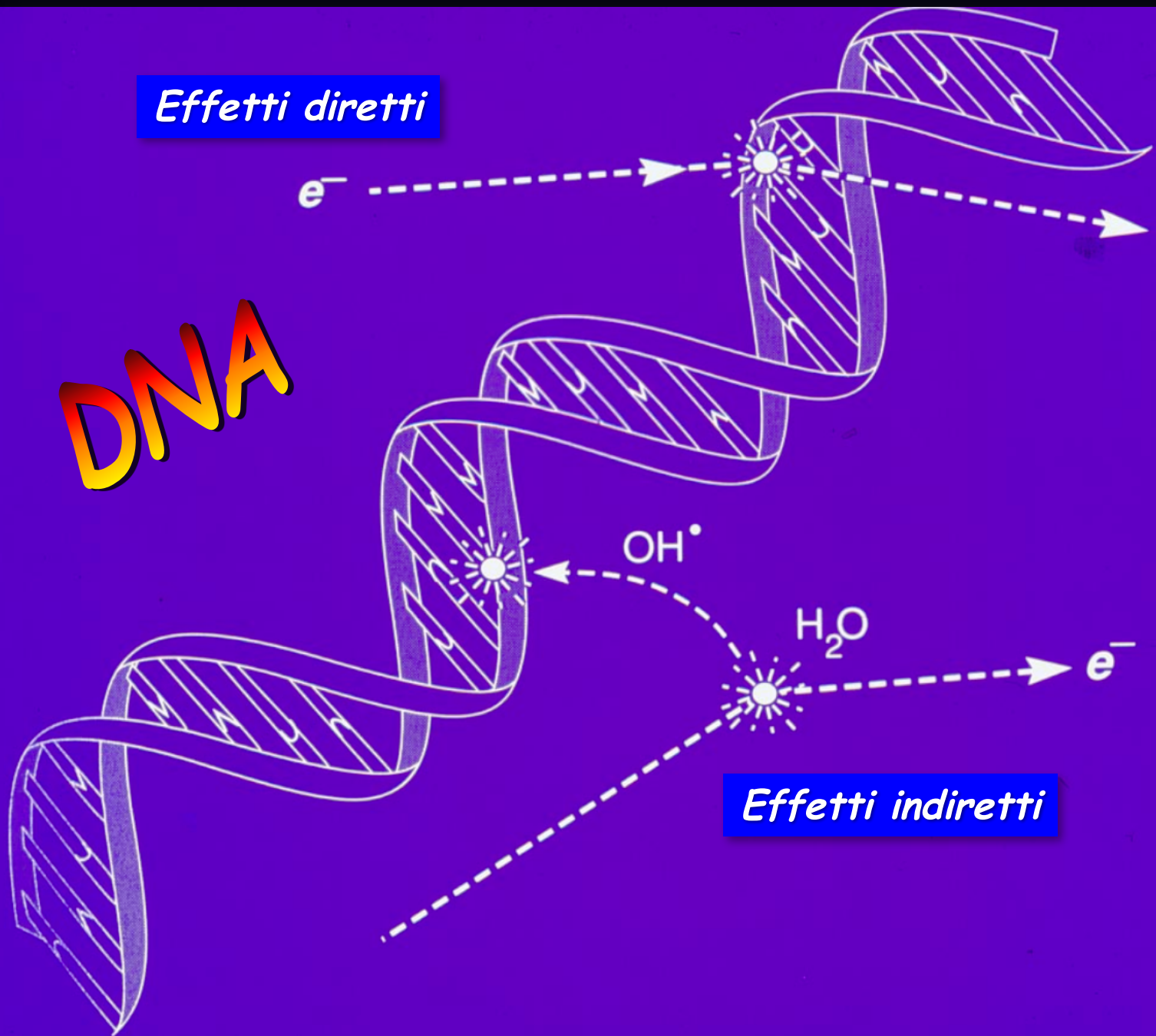
- *L' H_2O_2 è, dunque, un composto **stabile** con elevato **coefficiente di ossidazione** che tenderà a "strappare" elettroni e quindi, di fatto, a ionizzare gli atomi delle sostanze con le quali entrerà in contatto con un meccanismo "chimico".*
- *L'effetto più probabile è quello della interazione 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

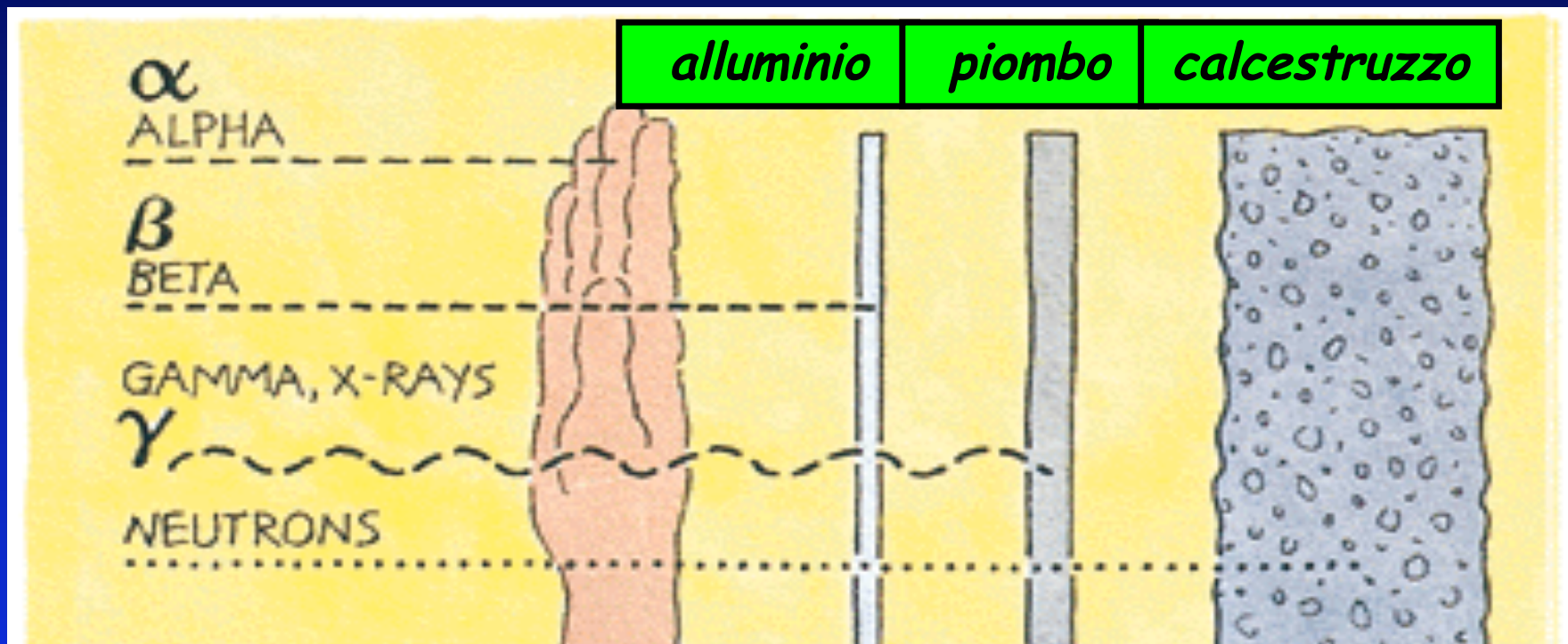


Effetti indiretti

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 .
- *L'ossigeno è un radiosensibilizzante, ovvero provoca un potenziamento degli effetti delle radiazioni a parità di dose (effetto "ossigeno").*

Ricordate...

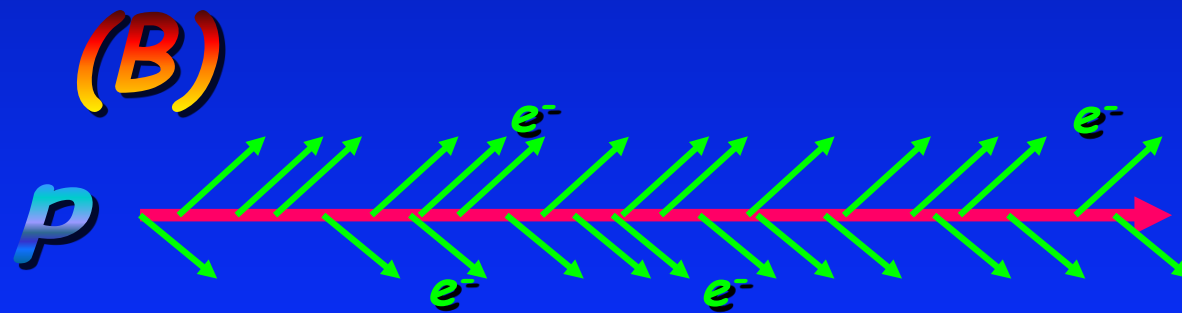
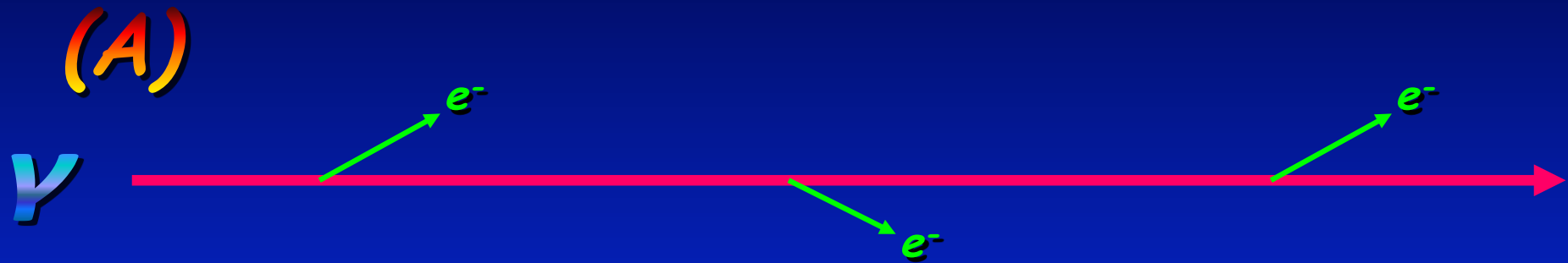


**...E' INVERSAMENTE PROPORZIONALE AL NUMERO
DI INTERAZIONI PER UNITA' DI MASSA!!!**

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"

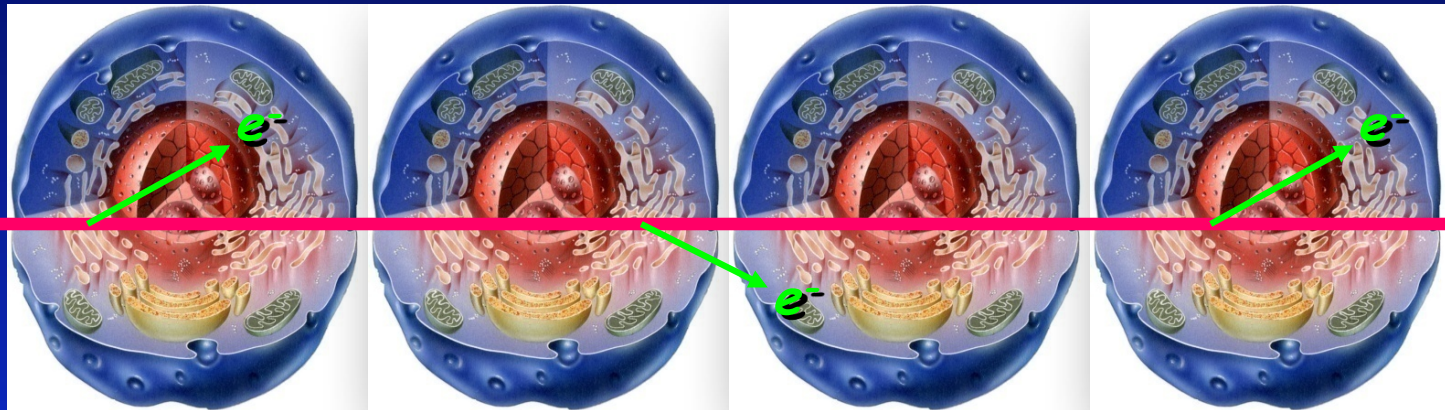


Implicazioni biologiche del "LET"

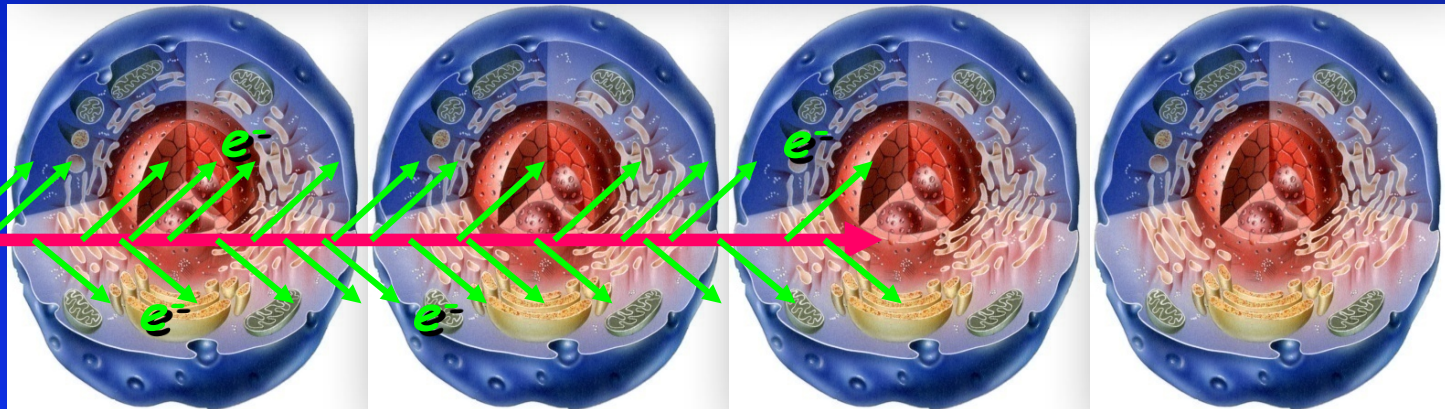
- Di conseguenza una *radiazione ad alto LET* cede *notevoli quantità di energia* in un *breve percorso*, presenta un maggiore effetto biologico ed una minima capacità di penetrare i tessuti (poichè perde la sua energia in distanze ridotte).
- Le ionizzazioni prodotte da *radiazioni a basso LET*, in 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)
 γ

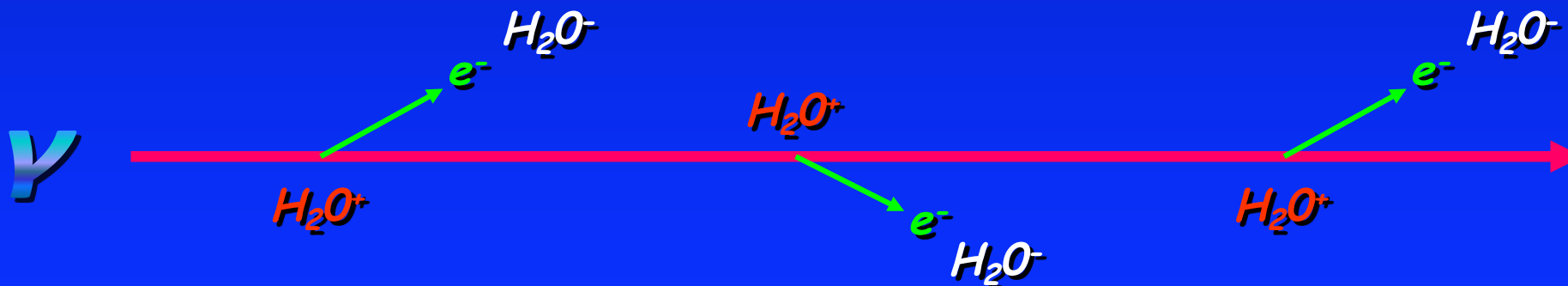


(B)
 p



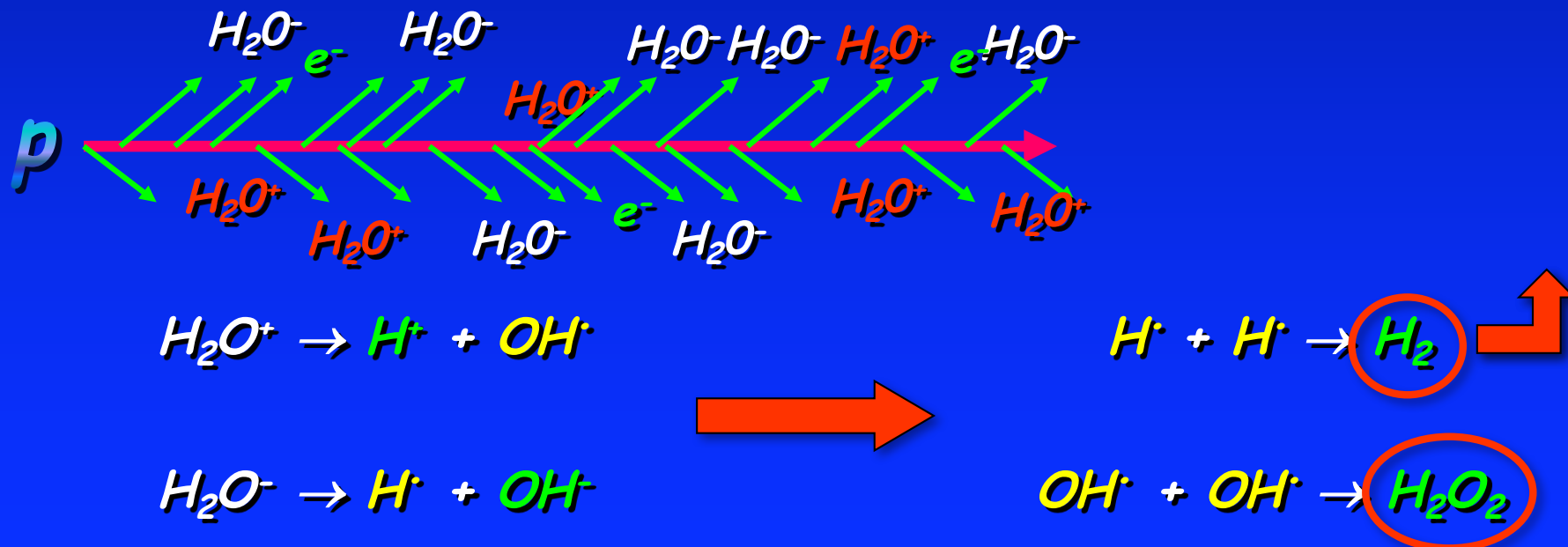
Implicazioni biologiche del "LET"

- 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**.*

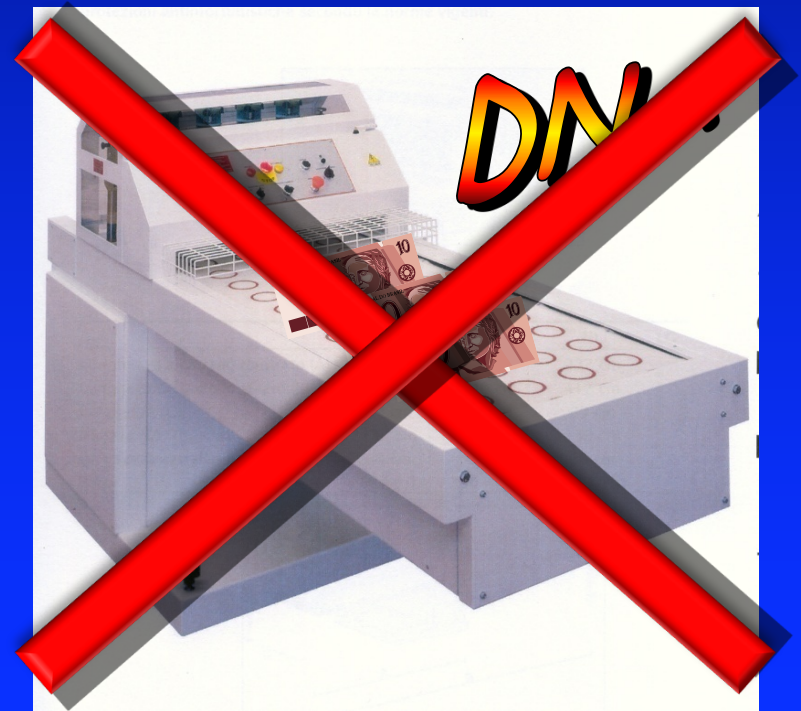
I danni cellulari si producono anche per dosi "relativamente" basse nei tessuti più radiosensibili.

Effetti sul DNA

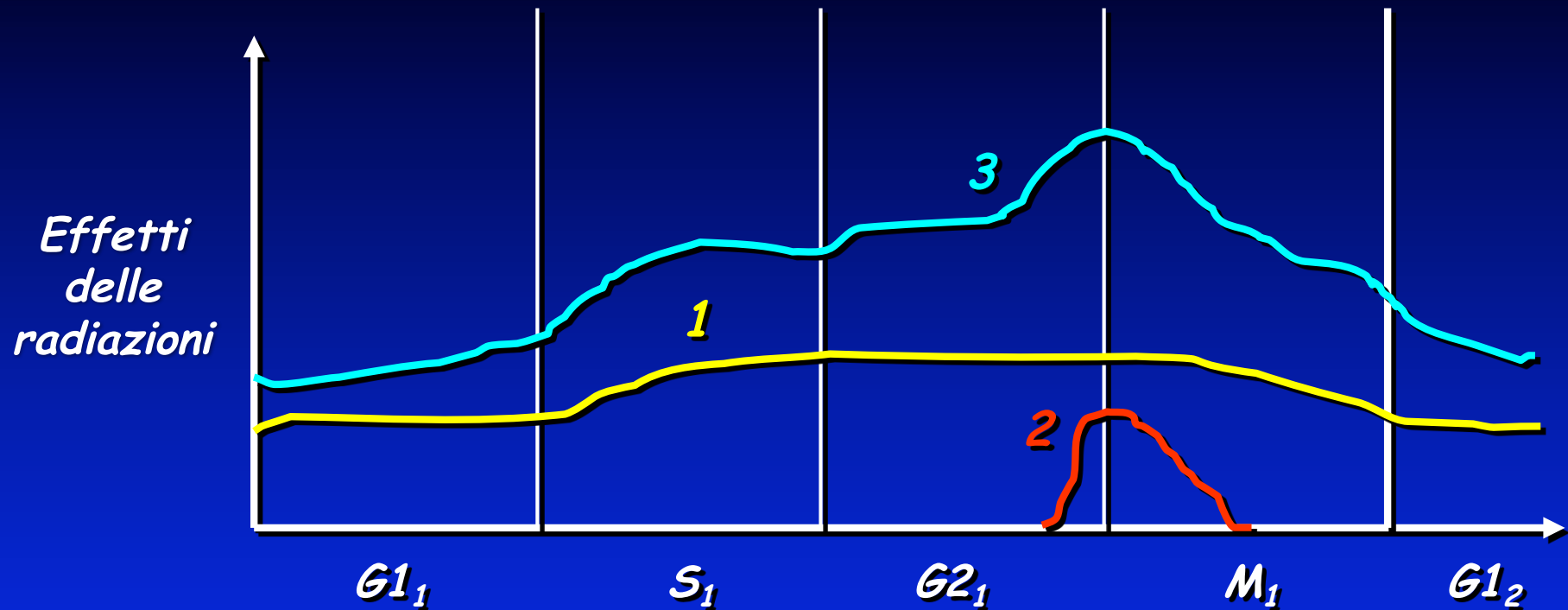
- Essendo il **DNA** il **depositario** di tutta l'informazione genica della cellula è intuitivo come un eventuale **danno irreversibile** su una parte di esso possa comportare, tra le possibili eventualità:
 - la inattivazione o riduzione della espressione di un gene;
 - la sua iper-espressione;
 - 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*.

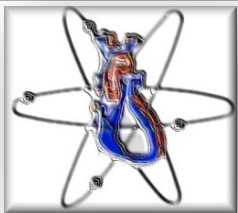
Legge di Bergonie e Tribondeau

- 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

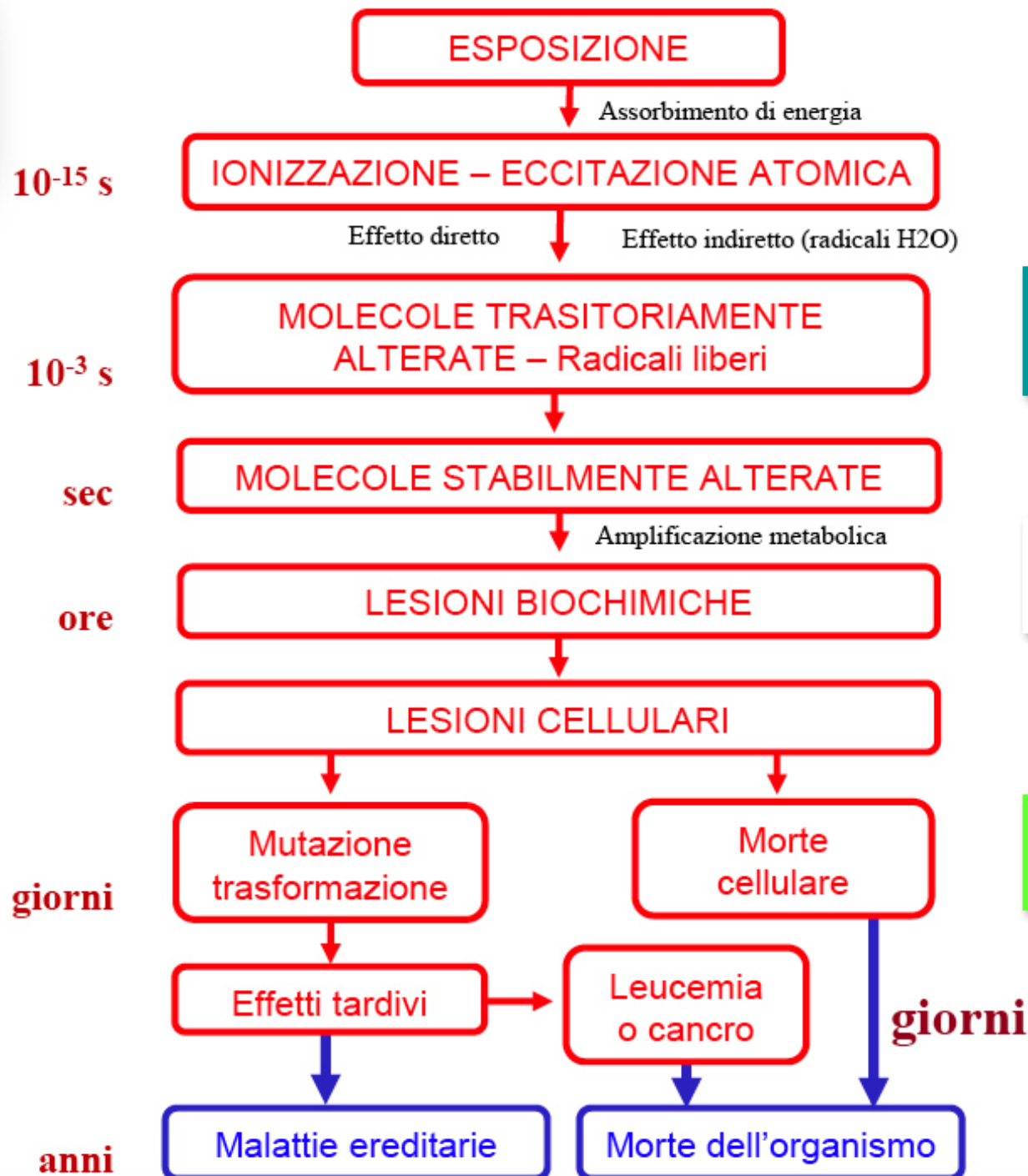
- *Le radiazioni ionizzanti possono danneggiare l'informazione ereditaria causando:*
 - *aberrazioni cromosomiche o cromatidiche, riconoscibili al microscopio;*
 - *alterazioni geniche, discriminabili solo nei fenotipi dei discendenti.*

*Effetti graduati ed
effetti statistici su
sistemi biologici complessi*



effetti dell'esposizione

Da Fantini, Melegnano, 2000



Riparazione chimica

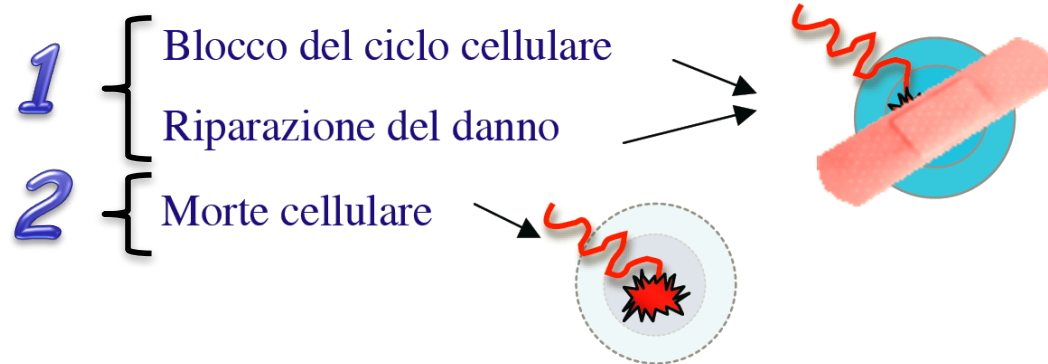
Riparazione enzimatica

Sostituzione cellulare

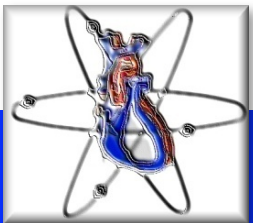
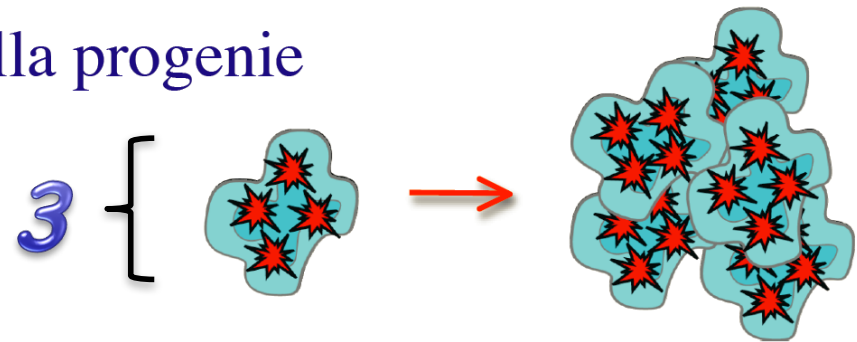
meccanismi di riparazione

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



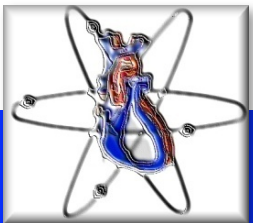
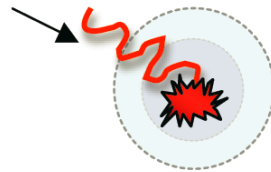
Quali effetti aspettarsi?

- 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"*).

*Effetti graduati
(o deterministici)*

Una cellula colpita dalla radiazione può rispondere in modi diversi

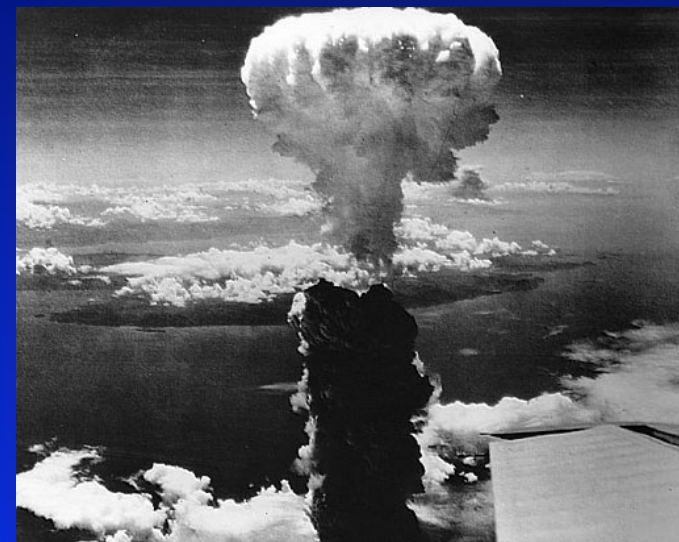
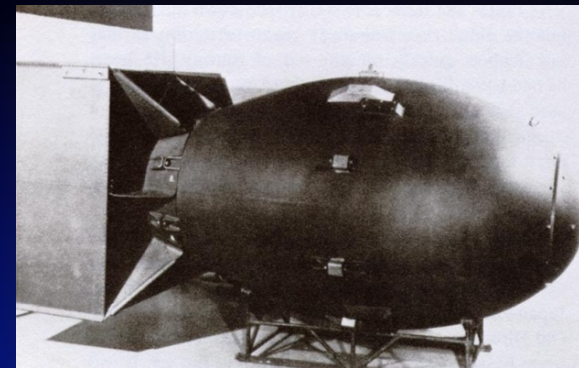
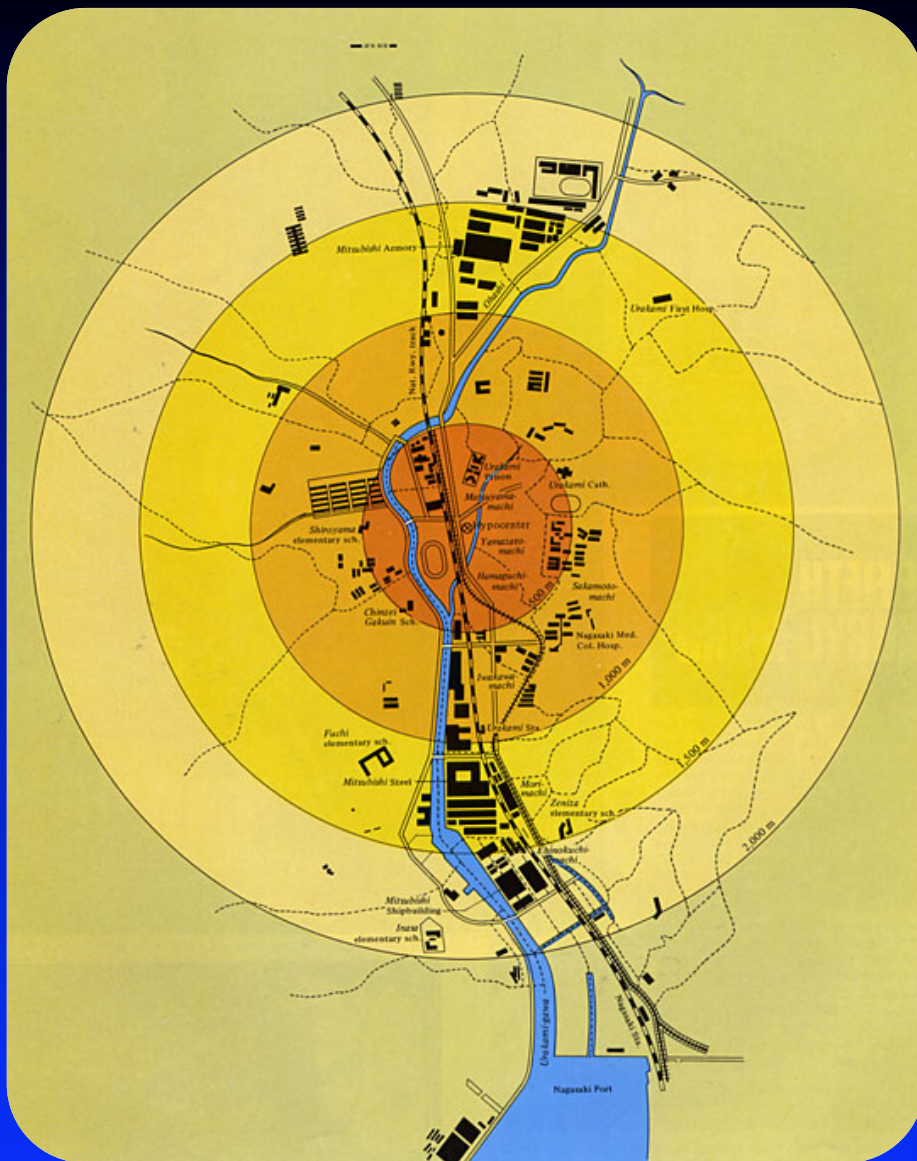
Morte cellulare



*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

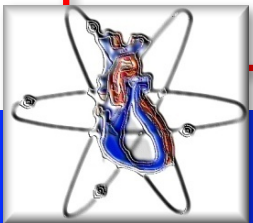
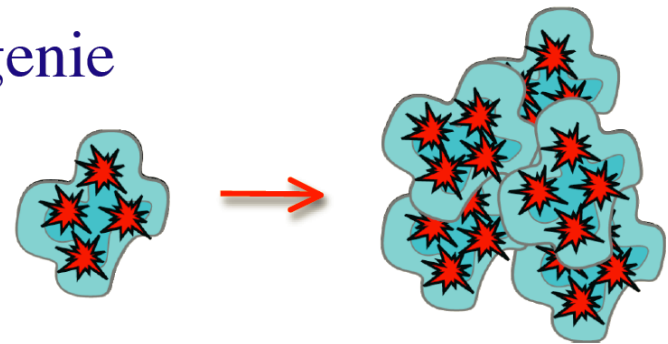
In definitiva l'entità del danno "graduato" è in rapporto:

- 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



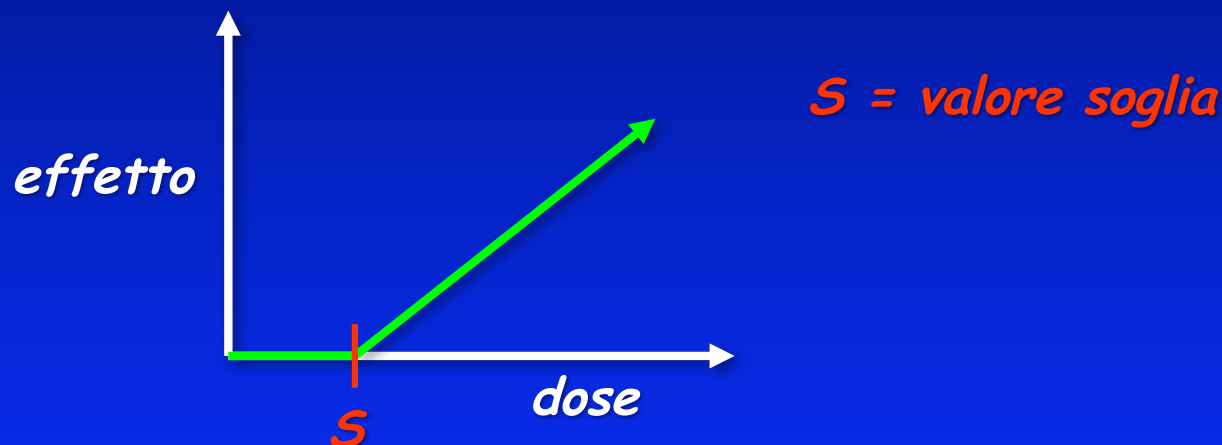
Effetti statistici o "stocastici"

- 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 a radiazioni ionizzanti.

*Effetti graduati ed
effetti statistici:
le differenze*

Effetti graduati vs statistici (I)

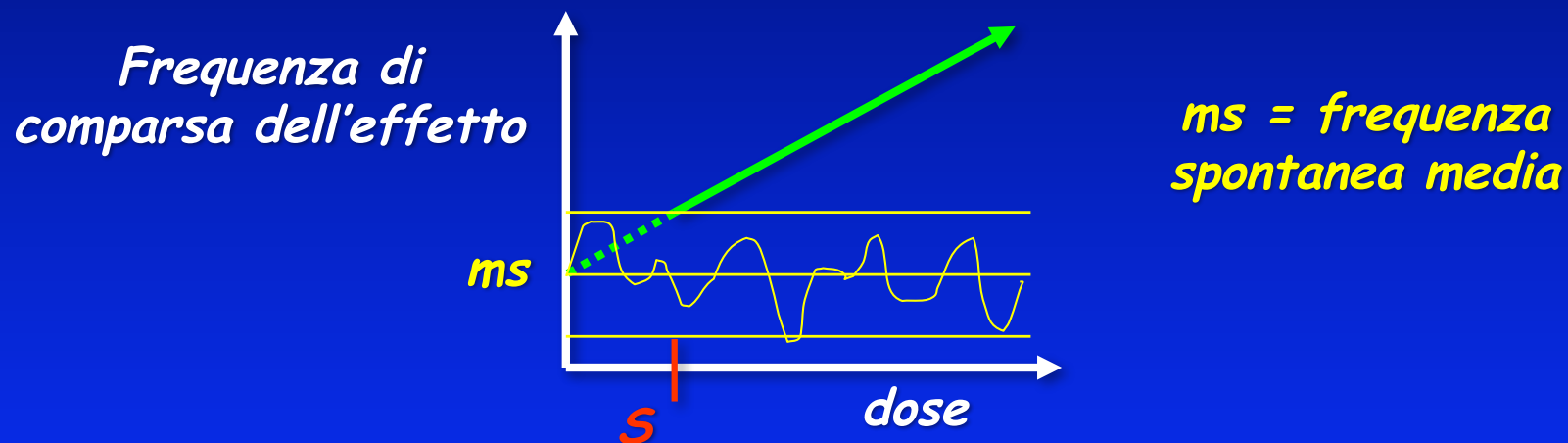
- **Graduati:** dipendenti dall'**entità** e dal **numero** di **cellule** coinvolte che muoiono; si manifestano con **gradualità** e riesco a correlare la dose con l'effetto:



- 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)

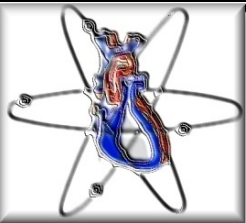
- **Statistici**: sono effetti di tipo "alternativo", detti anche "on-off"; non c'è differenza qualitativa in base alla noxa che li ha generati.



- 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**.

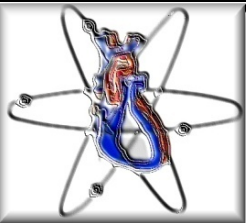
Effetti graduati vs statistici (III)

- 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 ($< S$) 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**

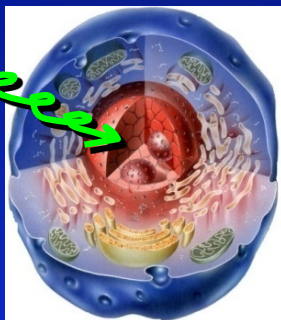
- Gravità direttamente proporzionale alla dose
- Presenti su tutti gli esposti alla medesima dose
- Lesioni tipiche delle radiazioni ionizzanti
- Esiste una dose soglia
- Effetti presenti solo su gli esposti
- Possibile reversibilità
- Insorgenza di solito precoce
- Previsione empirica nel singolo individuo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



EFFETTI **PROBABILISTICI**

- ✓ Gravità indipendente dalla dose, legge sì/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)*

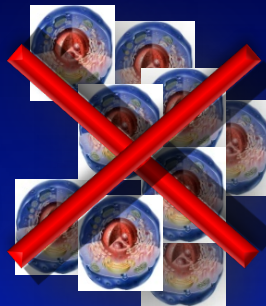
radiazione



ionizzazione

alte dosi

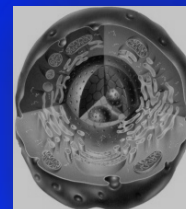
danno: *immediato*
su tutti gli esposti



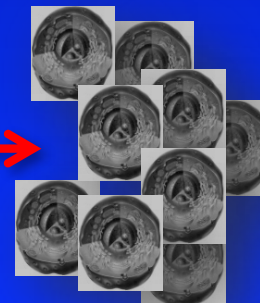
insorgenza malattia:
ore/giorni/mesi



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.*