

AKUT SUGÁRSÉRÜLÉS
EMBERBEN ÉS
ÁLLATKÍSÉRLETES
RENDSZEREKBE

Túlexpozíció lehetséges okai:

- Balesetek:
 - ipari
 - nukleáris létesítményekben
 - diagnosztika és terápia során
 - „civil”
- **TERRORIZMUS**

Akut sugársérülés:

- Lokális
- Egésztestre kiterjedő – akut sugárbetegség

Sugárgársérülés forrásai:

- Külső sugárforrásból származó sugárexpozíció
- Közvetlen kontamináció a radioaktív anyaggal:
 - Külső
 - Belső

Fentiek kombinációja +/- égési és traumás sérülések

Például :

Nukleáris detonáció nyomán felszabaduló energia

- 35% -hő és fényenergia –égési sérülések
- 50% - robbanás mechanikus energiája – traumás sérülések
- 15% -radioaktív energia – sugársérülés, akut sugárbetegség

Akut sugárbetegség

Egésztestet vagy jelentős testfelületet 1 Gy-nél nagyobb dózis ér rövid időn belül (magas dózisteljesítménnyel).

3 tünetcsoportból áll:

- cerebrovaszkuláris szindróma
- gasztrointesztinális szindróma
- hematopoetikus szindróma
- multiple organ dysfunction syndrome (több szerv együttes funkcionális károsodásával járó szindróma) MODS

+prodromális szakasz

+látencia időszak

+tünetek manifesztációja

+gyógyulás/halál

A tünetek kialakulásának ideje és azok súlyossága szoros összefüggésben áll a kapott dózissal

Cerebrovaszkuláris szindróma:

20-30 Gy felett

Prodromális szakasz:

-igen gyors, expozíciót követően percekben belül hányás, hasmenés

Dezorientáció, konfúzió, fejfájás, egyensúlyvesztés, szédülés, papilláris ödéma, kornea reflex hiánya

Látencia szakasz: nincs/rövid (5-6 óra)

Betegség megnyilvánulása:

- Vizes hasmenés, légzési nehezítettség, extrém magas láz, kardiovaszkuláris sokk, hipotenzió, cerebrális ödéma, agnyomásfokozódás, agyi anoxia
- Halál 2 napon belül

Gasztrointesztinális szindróma:

10 Gy felett

Prodromális szakasz:

- Súlyos émelygés, hányás, vizes hasmenés, bélgörcsök az expozíciót követő néhány órán belül

Látens szakasz:

- 5-7 nap

Betegség megnyilvánulása:

- hányás, súlyos hasmenés, magas láz
- malnutricio, bélelzáródás (ileusz), dehidráció, kardiovaszkuláris kollapszus, elektrolitháztartás felborulása, anémia, szepszis, acut veseelégtelenség
- halál 3-10 napon belül

A vékonybélbolyhok több mint 80%-nak a pusztulása visszafordíthatatlan

Hematopoetikus szindróma:

3-8 Gy (1 Gy felett)

Prodromális szakasz:

- émelygés, hányás, hasmenés (megjelenésének ideje és a tünetek súlyossága nagy mértékben függ a kapott dózistól)

Látencia időszak:

- 2-4 hét

Betegség megnyilvánulása:

- fáradékonyság, hidegrázás, bőr- és nyálkahártya vérzések, epiláció
- fertőzések, szepszis, anémia (vérzések miatt)
- limfopénia, granulocitopénia, trombocitopénia

Regeneráció/halál 6 hét után

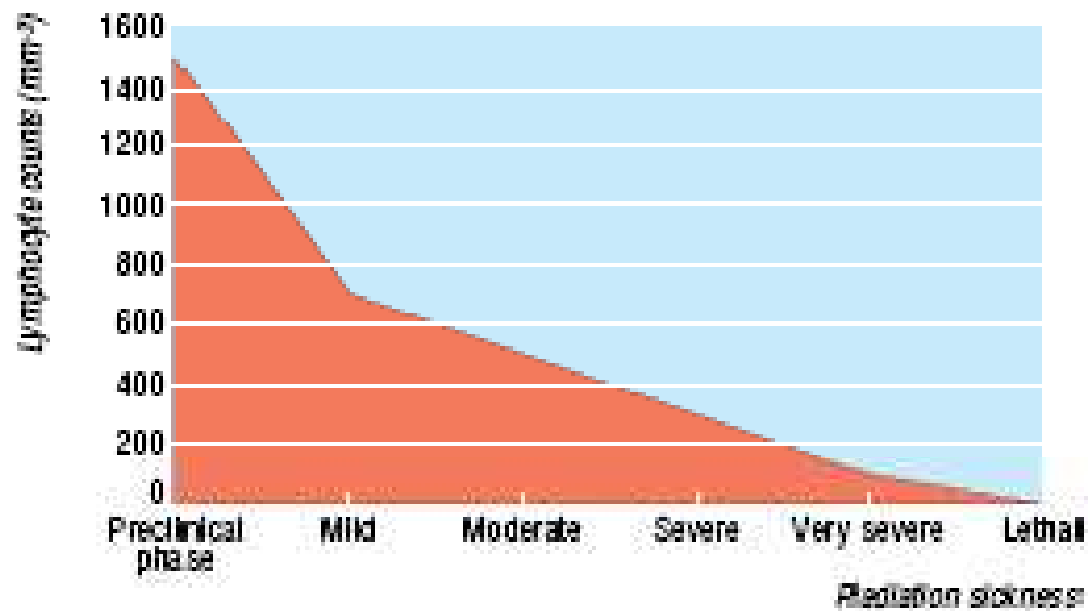
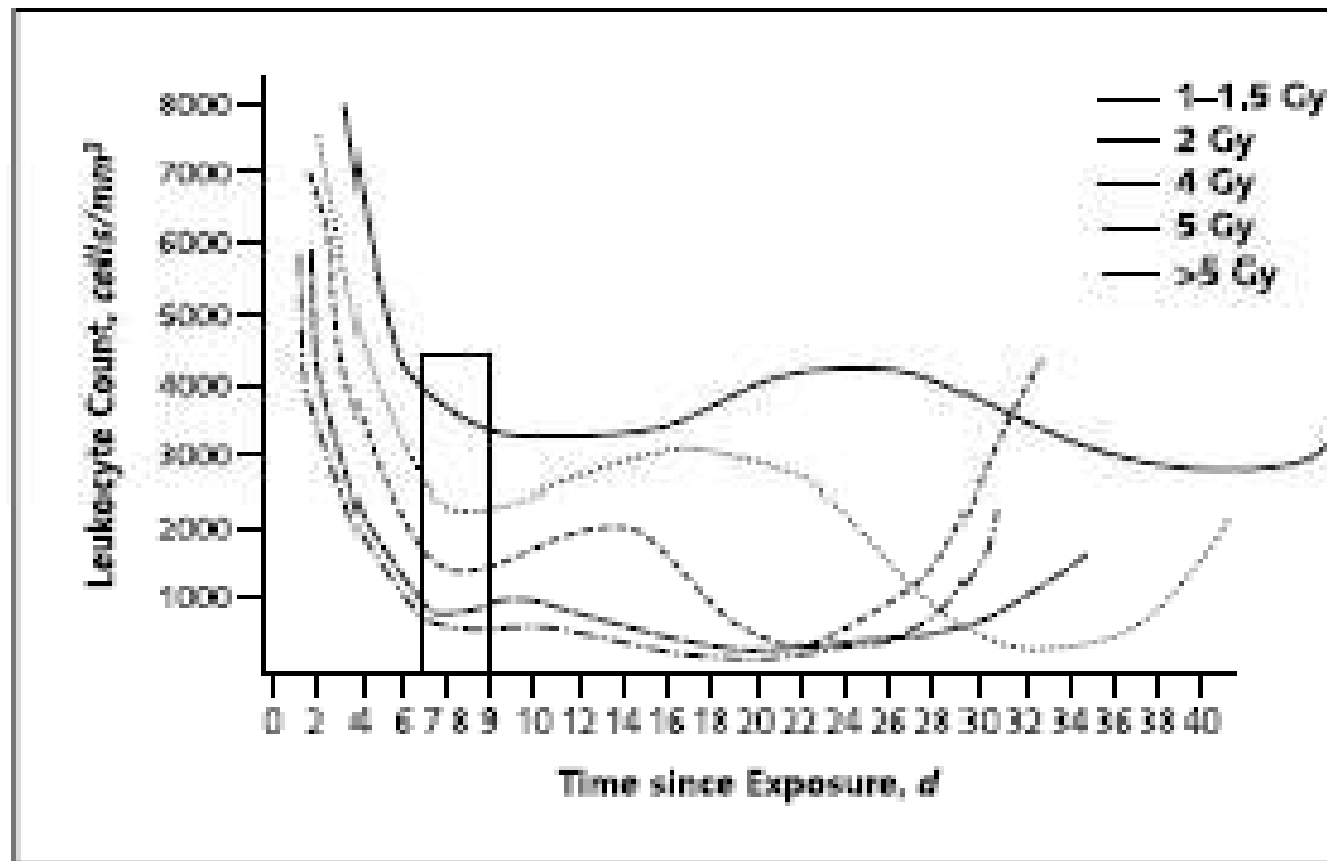


Fig 1 Lymphocyte counts decrease within the first week after an acute whole body exposure, depending on the absorbed dose to the body and the consequent severity of (acute) radiation sickness

Appendix Figure 2. Leukocyte count based on exposure dose in patients exposed to radiation in Chernobyl.



Note the abortive rise (transient increase before the fall) in counts of leukocytes, which are primarily composed of granulocytes, in doses less than 5 Gy. Neutropenia may not occur for weeks, especially with lower exposures, and its duration may be prolonged. To convert cells/mm³ to $\times 10^9$ cells/L, multiply by 0.001. Redrawn with permission from reference 36.

MODS: legalább 2 (az előbbieken nem említett) szervet érintő progresszív, de potenciálisan visszafordítható, funkcionális károsodás

Függ:

- dózistól
- sugárzás típusától
- sugárzás térfogatától
- az gyéni válaszreakciótól

Hatásmechanizmus: ? (nagy valószínűséggel gyulladás mediálta tényezők)

Leggyakrabban érintett szervek: tüdő, máj, vese

Hatásmechanizmus:

Sejtek sugárérzékenysége függ azok osztódási rátájától:

- a legaktívabban osztódó sejtcsoportok a legsugárérzékenyebbek (spermatociták, limfopoetikus rendszer sejtjei, vékonybél kriptasejtjei)
- differenciált sejtek, illetve Go fázisban levő őssejtek sokkal sugárrezisztensebbek

Kivétel: limfociták: differenciált sejtek, de igen sugárérzékenyek

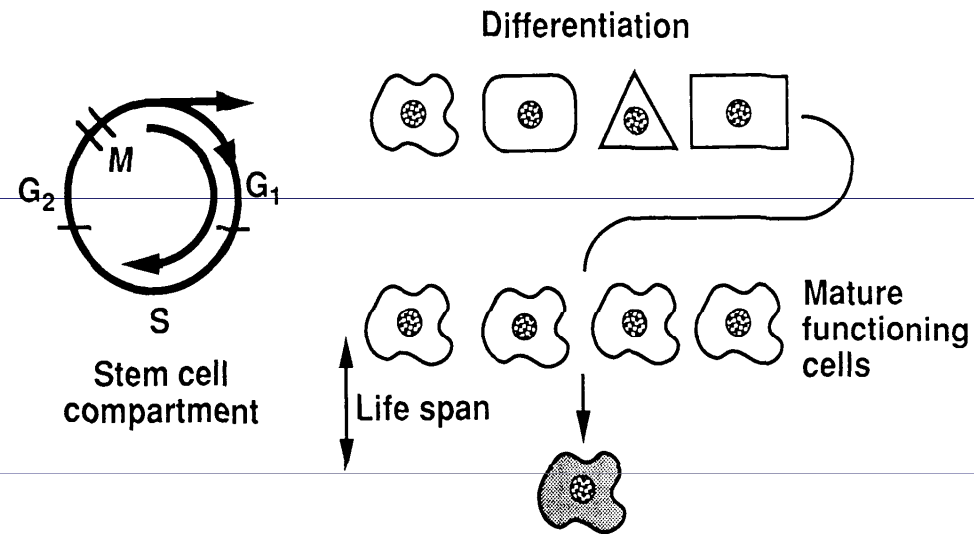


Figure 8.1. The classic self-renewal tissue. The stem-cell compartment contains the dividing cells. Of the new cells produced, some maintain the pool and some go on to differentiate and produce mature functioning cells. If the tissue is exposed to radiation, the “Achilles heel” is the stem-cell compartment. Huge doses of radiation are needed to destroy differentiated cells and prevent them from functioning, *but modest doses kill some or all of the stem cells, in the sense that they lose their reproductive integrity.* Irradiation does not produce an immediate effect on the tissue because it does not affect the functioning cells. The delay between the time of irradiation and the onset of the subsequent radiation syndrome is dictated by the normal life span of the mature functioning cells.

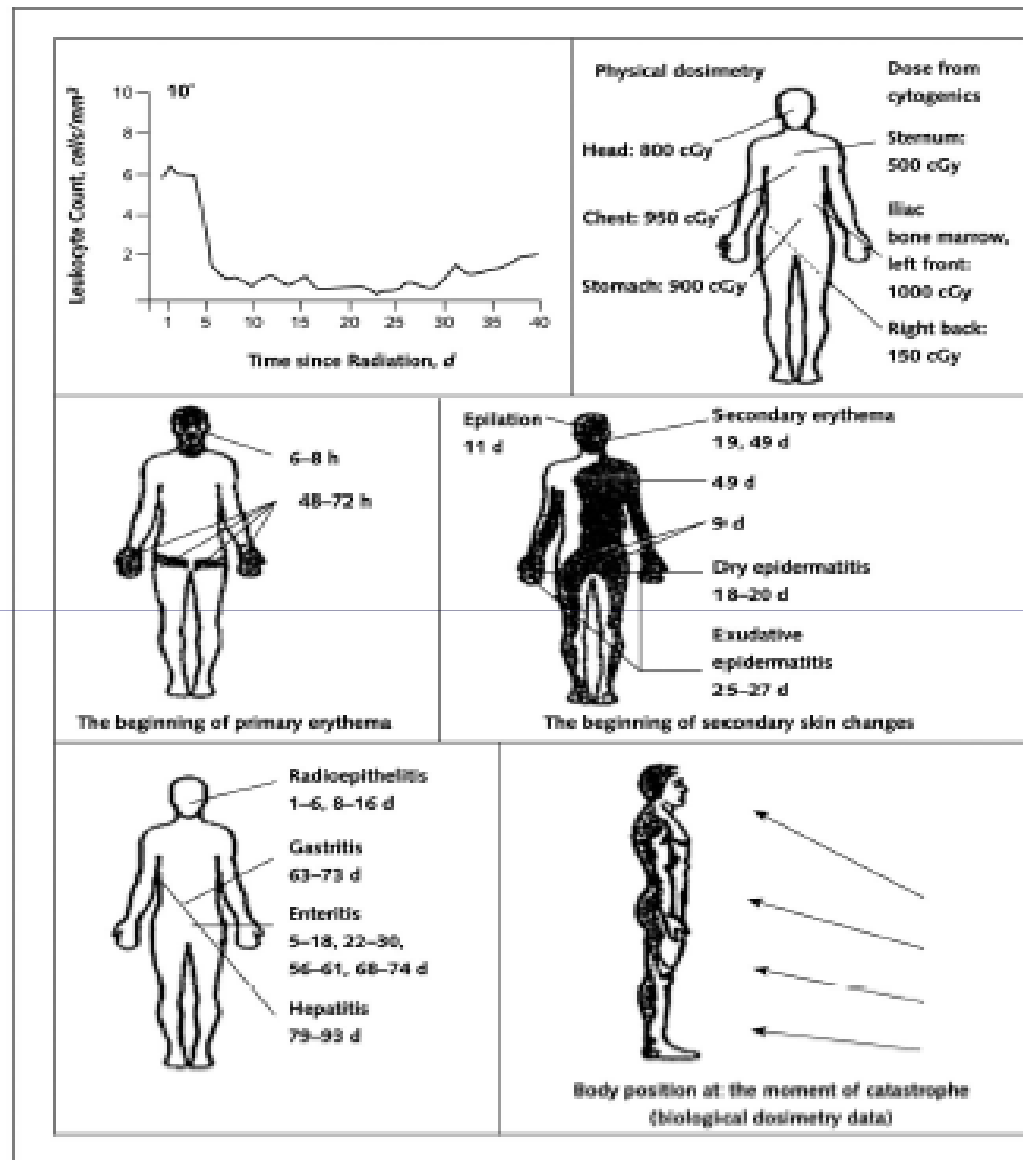
A tünetek kialakulásának ideje attól függ, hogy az érett, differenciált, funkcionálisan ép sejteknek milyen hosszú az élettartamuk (pl. vékonybél bolyhok kriptasejtjeinek az élekciklusa kb 2 nap)

Kellőképpen nagy sugárdózisok az őssejteken kívül már az érett sejteket is képesek pusztítani, ezért ezekben az esetekben a tünetek is korábban jelentkeznek

- Hematopoetikus őssejtek (kolónia-formáló egységek) túlélése:
 - 1 Gy nyomán 37% él túl
 - 6 Gy nyomán 0,25 % él túl
 - 15-20 Gy valamennyi kolónia-formáló egységet elpusztít
 - 10-15 Gy hatása ?

Figyelem: egésztest besugárzás inhomogenitása jelentős mértékben befolyásolhatja a túlélési esélyeket!!! (Igen gyakran maradnak reziduális csontvelő tartományok, ahol a vérképzés helyreállítható!!!)

Appendix Figure 1. Summary of a medical record of a patient injured in a radiation accident.



Shown are the absolute leukocyte count (top left panel), estimated organ dose (top right panel), areas of skin injury (middle panels), injury to oral cavity and gastrointestinal system (bottom left panel), and body position relative to the radioactive source (bottom right panel) as a function of time after the exposure. To convert cells/mm³ to $\times 10^9$ cells/L, multiply by 0.001. Redrawn with permission from reference 29.

TABLE 8.2. *The Fifty Percent Lethal Doses for Various Species from Mouse to Human and the Relation between Body Weight and the Number of Cells that Need to be Transplanted for a Bone Marrow “Rescue”*

Species	Average Body Weight, kg	50% Lethal Total-Body Irradiation, Gy	Rescue Dose per kg $\times 10^{-8}$	Relative Hematopoietic Stem-cell Concentration
Mouse	0.025	7	2	10
Rat	0.2	6.75	3	6.7
Rhesus monkey	2.8	5.25	7.5	7.3
Dog	12	3.7	17.5	1.1
Humans	70	4	20	1

Data from Vriesendorp HM, van Bekkum DW: Susceptibility to total-body irradiation in Broerse JJ, MacVittie T (eds): Response to Total-Body Irradiation in Different Species. Amsterdam, Martinus Nijhoff, 1984.

Kezelés

Csak a hematopoetikus szindrómát lehet a teljes gyógyulás reményében kezelni

Kezelés mértéke függ a kapott dózis nagyságától

*Table 1. Phases of Radiation Injury**

Dose Range, Gy	Prodrome	Manifestation of Illness	Prognosis (without Therapy)
0.5–1.0	Mild	Slight decrease in blood cell counts	Almost certain survival
1.0–2.0	Mild to moderate	Early signs of bone marrow damage	Highly probable survival (>90% of victims)
2.0–3.5	Moderate	Moderate to severe bone marrow damage	Probable survival
3.5–5.5	Severe	Severe bone marrow damage; slight GI damage	Death within 3.5–6 wk (50% of victims)
5.5–7.5	Severe	Pancytopenia and moderate GI damage	Death probable within 2–3 wk
7.5–10.0	Severe	Marked GI and bone marrow damage, hypotension	Death probable within 1–2.5 wk
10.0–20.0	Severe	Severe GI damage, pneumonitis, altered mental status, cognitive dysfunction	Death certain within 5–12 d
20.0–30.0	Severe	Cerebrovascular collapse, fever, shock	Death certain within 2–5 d

* Modified from Walker RJ, Cerweny RJ, eds. (21). GI = gastrointestinal.

Egyéni biodozimetria:

1. Prodromális tünetek (hányás, émelygés) kialakulásának ideje és súlyossága
2. Limfocita depléció időkinetikája
3. Dicentrikus kromoszóma aberrációk száma

Table 5. Biodosimetry Based on Acute Photon-Equivalent Exposures *

Dose Estimate	Victims with Vomiting	Time to Onset of Vomiting	Absolute Lymphocyte Count†						Rate Constant for Lymphocyte Depletion‡	Dicentric in Human Peripheral Blood Lymphocytes§	
			Day 0.5	Day 1	Day 2	Day 4	Day 6	Day 8		Per 50 Cells	Per 1000 Cells
Cy	%	h	← $\times 10^9$ cells/L →						k†	n	
0	–	–	2.45	2.45	2.45	2.45	2.45	2.45	–	0.05–0.1	1–2
1	19		2.30	2.16	1.90	1.48	1.15	0.89	0.126	4	88
2	35	4.63	2.15	1.90	1.48	0.89	0.54	0.33	0.252	12	234
3	54	2.62	2.09	1.68	1.15	0.54	0.25	0.12	0.378	22	439
4	72	1.74	1.90	1.48	0.89	0.33	0.12	0.044	0.504	35	703
5	85	1.27	1.79	1.31	0.69	0.20	0.06	0.020	0.63	51	1024
6	94	0.99	1.68	1.15	0.54	0.12	0.03	0.006	0.756		
7	98	0.79	1.58	1.01	0.42	0.072	0.012	0.002	0.881		
8	99	0.66	1.48	0.89	0.33	0.044	0.006	<0.001	1.01		
9	100	0.56	1.39	0.79	0.25	0.030	0.003	<0.001	1.13		
10	100	0.48	1.31	0.70	0.20	0.020	0.001	<0.001	1.26		

* Depicted above are the 3 most useful elements of biodosimetry. Dose range is based on acute photon-equivalent exposures. The second column indicates the percentage of people who vomit, based on dose received and time to onset. The middle section depicts the time frame for development of lymphopenia. Blood lymphocyte counts are determined twice to predict a rate constant that is used to estimate exposure dose. The final column represents the current gold standard, which requires several days before results are known. Colony-stimulating factor therapy should be initiated when onset of vomiting or lymphocyte depletion kinetic suggests an exposure dose for which treatment is recommended (see Table 7). Therapy may be discontinued if results from chromosome dicentric analysis indicate a lower estimate of whole-body dose.

† Normal range, $1.4\text{--}3.5 \times 10^9$ cells/L. Number in boldface fall within this range.

‡ The lymphocyte depletion rate is based on the model $L_t = 2.45 \times 10^9 \text{ cells/L} \times e^{-k(D)t}$, where L_t equals the lymphocyte count ($\times 10^9$ cells/L), 2.45×10^9 cells/L equals a constant representing the consensus mean lymphocyte count in the general population, k equals the lymphocyte depletion rate constant for a specific acute photon dose, and t equals the time after exposure (days).

§ Number of dicentric chromosomes in human peripheral blood lymphocytes.

Terápia alapelvei:

- potenciálisan visszafordítható károsodások esetében: szubsztitúciós VAGY fenntartó (supportive) ÉS stimulációs terápia
- visszafordíthatatlan károsodások (egyéb szervi károsodások hiányában):
 - szubsztitúciós ÉS fenntartó ÉS stimulációs terápia
- visszafordíthatatlan károsodások (egyéb szervi károsodásokkal együtt):
 - tüneti kezelés

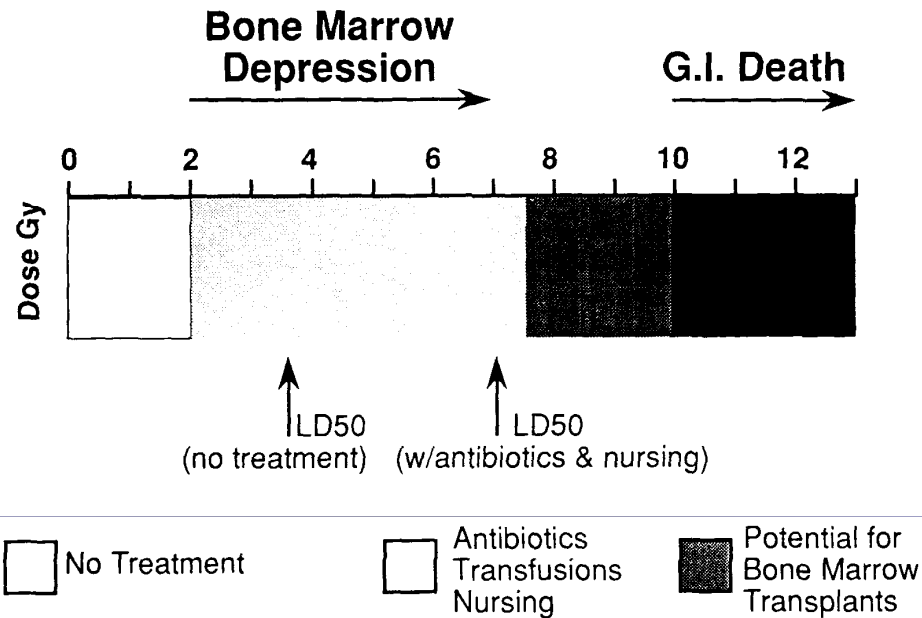


Figure 8.5. Illustrating the narrow window of dose over which bone-marrow transplants might be useful following total-body irradiation. Up to about 8 Gy (800 rad), most persons would survive with antibiotics and careful nursing. Above about 10 Gy (1,000 rad) most persons would die as a consequence of the gastrointestinal syndrome.

Csontvelő transzplantáció: szűk terápiás ablak

Elvek:

- nem képezi a sürgősségi terápia részét (ne adjuk a 14-21 nap előtt)

Adjunk esélyt a spontán regenerációnak

- ne adjuk, ha a MODS jeleit észleljük

Ha 14-21 nap citokin terápia után is még a betegen a súlyos csontvelői aplázia (sejtek számának csökkenése, eltűnése) jelei fennállnak, komolyan szóba jön a csontvelő átültetés

Table 1. Inventory of hematopoietic growth factor use in accidentally irradiated victims

Nuclear/radiological accident, year	Estimated global dose	Cytokines administered	Treatment schedule	Patient evolution
Goiânia (Brasil), 1987	2.5–7 Gy	GM-CSF n = 8	500, 250, then 125 µg/m ² /d: dose reduction every 3 d; late administration over 8–14 d	4 Deaths
El Salvador (San Salvador), 1989	2.9–8.1 Gy	GM-CSF n = 3	240 µg/m ² /d from d24–d32 for 9–20 d	1 Death
Soreq (Israel), 1990	> 10 Gy	GM-CSF + IL-3 n = 1 ^a	GM-CSF: 250 µg/m ² /d; H9–d8 IL-3: 125 µg/m ² /d; d5–d18	Death
Nieshvesh (Belarus), 1991	> 10 Gy	GM-CSF + IL-3 n = 1	GM 250 µg/m ² /d; d3–d6 then d16–d39 IL-3: 250 µg/m ² /d; d8–d31	Death
Gilan (Iran), 1996	< 3.5 Gy	G-CSF + GM-CSF n = 1	GM-CSF: 400 µg/d from d22 then G-CSF: 300 µg/d for 10 d	Patient alive
Istanbul (Turkey), 1998	1–4 Gy	G-CSF n = 7	5–8 µg/kg/d from d32 for 6–12 days	Patients alive
Tokai-Mura (Japan), 1999	0.8–5.5 Gy neutron	G-CSF + EPO + MGDF n = 3 ^a	G-CSF from d0 to transplantation G-CSF + EPO + MGDF posttransplantation	2 Deaths
	1.3–8.5 Gy γ			
Samut Prakarn (Thailand), 2000	2 to > 6 Gy	G-CSF + GM-CSF n = 9	G-CSF: 5–20 µg/kg/d and GM-CSF: 300–600 µg/d; late administration (> d17) over 6 to 28 days	3 Deaths
Meet-Halfa (Egypt), 2000	3.5–4 Gy	G-CSF n = 5	10 µg/kg/d; late and prolonged administration	5 Patients alive

d = day; EPO = erythropoietin; G-CSF = granulocyte colony-stimulating factor; GM-CSF = granulocyte macrophage colony-stimulating factor; H = hour; HSPC = hematopoietic stem and progenitor cells; IL-3 = interleukin-3; MGDF = megakaryocyte growth and development factor.

^aVictims were transplanted with haploidentical bone marrow cells on day 4 (Soreq, n=1) or with peripheral blood HSPCs on day 6 or with cord blood HSPCs on day 9 (Tokai-Mura, n=2).

Table 2. Recommended doses of cytokines for accidentally irradiated casualties

Cytokine	Adult dose	Setting and range of exposure	Precautions of use
Filgrastim or G-CSF	5 µg/kg/d	3–10 Gy (n < 100 casualties; absence of combined injury)	Pregnancy Prothrombotic disorders, significant coronary artery disease, ARDS, acute cerebral ischemia Myeloproliferative and myelodysplastic syndromes
Pegylated-filgrastim or Peg-G-CSF	6 mg/week		
Sargramostim or GM-CSF	250 µg/m ² /d	2–6 Gy in case of combined lesions (whatever the scenario)	
G-CSF + EPO ^a	40,000 UI/week ^a		

The crucial role of supportive care is discussed in the text. The range of doses at which cytokines should be recommended will vary, depending on combined injury (defined as significant mechanical trauma and/or burns), given the low survivability of victims with this type of injury. For complimentary data, see reference [2], Table 7. The different cytokine treatments proposed could be used in the range of 2 to 7 Gy total body irradiation, ARDS = acute respiratory distress syndrome, EPO = erythropoietin; G-CSF = granulocyte colony-stimulating factor; GM-CSF = granulocyte macrophage colony-stimulating factor.

^aEPO dose.

Table 3. Proposal of new cytokine combinations to prevent and treat radiation-induced lesions

Combinations	Main targets
SCF + FL + TPO + IL-3 (4F)	Emergency antiapoptotic cytokine treatment: platelet, erythrocyte and granulocyte reconstitution
SCF + G-CSF + EPO	Granulocyte and erythrocyte reconstitution
G-CSF + IL-7 / KGF / FL	Granulocyte and lymphocyte reconstitution

4F combination has been validated in nonhuman primates. Other combinations need to be evaluated in preclinical models. EPO = erythropoietin, FL = Flt-3 ligand, G-CSF = granulocyte colony-stimulating factor, IL-3 = interleukin-3, KGF = keratinocyte growth factor, SCF = stem cell factor, TPO = thrombopoietin.

- **Antibiotikumok:**

- Fluorokinolon származékok (+/- penicillin)
- Antivirális szerek (acyclovir)
- Antimikotikumok (fluconazol)

Tüneti kezelés:

- antiemetikumok
- antidiarrheás szerek
- fájdalomcsillapítás
- folyadékpótlás !