

4

ΚΕΦΑΛΑΙΟ

**ΑΜΕΣΑ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΡΑ
ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**



ΑΜΕΣΑ ΚΑΙ ΑΠΩΤΕΡΑ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνοπτικά περιεχόμενα

Εισαγωγή

4.1. Καμπύλη δόσης-απόκρισης

4.1.1. Μη στοχαστικά και στοχαστικά αποτελέσματα

4.2. Άμεσα βιολογικά αποτελέσματα

4.2.1. Οξεία ακτινολογικά σύνδρομα

4.2.2. Τοπική βλάβη ιστών

4.3. Απώτερα βιολογικά αποτελέσματα

4.3.1. Λευχαιμία

4.3.2. Καρκινογένεση

4.3.3. Καταρακτογένεση

4.3.4. Γενετικά αποτελέσματα

4.3.5. Αποτελέσματα σε έμβρυα

Περίληψη

Σ τ ό χ ο ι

Μετά την ολοκλήρωση αυτής της ενότητας θα πρέπει να είσαι σε θέση:

1. Να αναγνωρίζεις τα χαρακτηριστικά της σχέσης δόσης - απόκρισης και να σχεδιάζεις καμπύλες που περιγράφουν τους διάφορους τύπους δόσης - απόκρισης
2. Να εξηγείς τις διαφορές ανάμεσα στα στοχαστικά και στα μη στοχαστικά αποτελέσματα
3. Να εξηγείς τις διαφορές ανάμεσα στα άμεσα και στα απώτερα βιολογικά αποτελέσματα
4. Να αναφέρεις τις κλινικές φάσεις εκδήλωσης συνδρόμου από ολόσωμη έκθεση
5. Να αναφέρεις τα επίπεδα δόσεων που σχετίζονται με τα οξεία ακτινολογικά σύνδρομα
6. Να εξηγείς την έννοια της θανατηφόρας δόσης LD 50/30 και να αναφέρεις την LD 50/30 για τους ανθρώπους
7. Να περιγράφεις τις κλινικές φάσεις της ακτινικής αντίδρασης του δέρματος
8. Να περιγράφεις τη βλάβη των γονάδων από τοπική έκθεση
9. Να αναφέρεις την ταξινόμηση των άμεσων βιολογικών αποτελεσμάτων
10. Να αναφέρεις την ταξινόμηση των απώτερων βιολογικών αποτελεσμάτων
11. Να αναφέρεις τη σχέση καρκινογένεσης και δόσης έκθεσης
12. Να αναφέρεις το κατώφλι δόσης για την καταρρακτογένεση
13. Να αναφέρεις τα αποτελέσματα των πειραμάτων για τα γενετικά αποτελέσματα της ακτινοβολίας
14. Να αναφέρεις τις περιόδους ανάπτυξης του εμβρύου και τις βλάβες που προκαλεί η ακτινοβολία σε κάθε μια από αυτές.

Ο ρ ο λ ο γ ί α

Αιμοποιητικό σύνδρομο
Άμεσα αποτελέσματα
Απώτερα αποτελέσματα
Γαστρεντερικό σύνδρομο
Διπλασιάζουσα δόση
Δόση ερυθρήματος δέρματος
Θανατηφόρα δόση LD 50/30

Καμπύλη δόσης - απόκρισης
Κατώφλι
Κλασματική έκθεση
Μη στοχαστικό αποτέλεσμα
Οξύ ακτινολογικό σύνδρομο
Στοχαστικό αποτέλεσμα
Σύνδρομο ΚΝΣ

Εισαγωγή

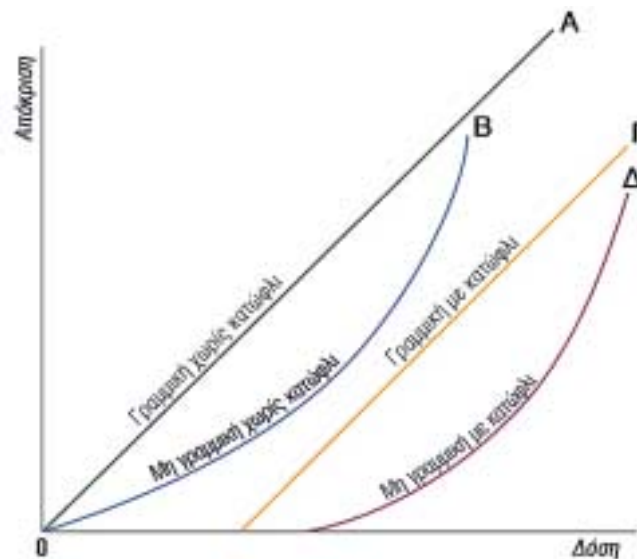
Στο κεφάλαιο αυτό επιχειρείται εισαγωγή στην ολόσωμη έκθεση, μεταφέροντας την συζήτηση από το κυτταρικό επίπεδο (Κεφάλαιο 3) στο επίπεδο του οργανισμού. Τα βιολογικά αποτελέσματα διακρίνονται σε άμεσα και απώτερα και σε σωματικά και γενετικά. Τα άμεσα αποτελέσματα εκδηλώνονται αμέσως μετά την έκθεση ενώ τα απώτερα εκδηλώνονται αρκετό χρόνο μετά την έκθεση. Τα σωματικά αποτελέσματα αφορούν μόνο τα σωματικά κύτταρα ενώ τα γενετικά, αφορούν τα γενετικά κύτταρα. Επίσης περιγράφονται τα σύνδρομα που προκαλούνται μετά από ολόσωμη έκθεση σε σχετικά μεγάλες δόσεις και μετά παρουσιάζονται τα διάφορα βιολογικά αποτελέσματα από έκθεση σε μικρότερες δόσεις. Τέλος στην αρχή του κεφαλαίου γίνεται η εισαγωγή του μαθητή στις καμπύλες δόσης - απόκρισης που εξηγούν τις έννοιες γραμμική / μη γραμμική σχέση και τη σημασία του κατώφλιου.

4.1. Καμπύλη δόσης - απόκρισης

Ένα σημαντικό τμήμα των ερευνών που διεξάγονται στην ακτινοπροστασία αφορούν τη σχέση δόσης - απόκρισης, δηλαδή τη σχέση της δόσης της χορηγούμενης ακτινοβολίας και του βαθμού του παρατηρούμενου βιολογικού αποτελέσματος. Η μελέτη της σχέσης δόσης - απόκρισης είναι πολύ σημαντική στη θεραπευτική χρήση της ακτινοβολίας σε ασθενείς με νεοπλασμάτα αλλά και στην κατανόηση των βιολογικών αποτελεσμάτων της έκθεσης σε χαμηλές δόσεις.

Η σχέση δόσης - απόκρισης μελετάται με τη βοήθεια διαγραμμάτων, των *καμπυλών δόσης - απόκρισης*. Στην καμπύλη δόσης - απόκρισης στον οριζόντιο άξονα σχεδιάζεται η χορηγούμενη δόση και στον κάθετο άξονα σχεδιάζεται η απόκριση στην ακτινοβολία ή το παρατηρούμενο βιολογικό αποτέλεσμα (εικ.4.1). Οι καμπύλες δόσης-απόκρισης διαφέρουν σε δύο χαρακτηριστικά: είναι γραμμικές ή μη γραμμικές και μπορεί να έχουν ή να μην έχουν κατώφλι.

Στις γραμμικές καμπύλες δόσης - απόκρισης, όσο αυξάνει η δόση αυξάνει ανάλογα και το βιολογικό αποτέλεσμα ενώ στις μη γραμμικές καμπύλες δόσης - απόκρισης δεν παρατηρείται αναλογική απόκριση σε σχέση με τη δόση. Στις καμπύλες δόσης - απόκρισης με κατώφλι υπάρχει μια τιμή δόσης κάτω από την οποία δεν παρατηρούνται αποτελέσματα ενώ στις καμπύλες δόσης - απόκρισης χωρίς κατώφλι, θεωρητικά και η μικρότερη δόση μπορεί να προκαλέσει ένα αποτέλεσμα.



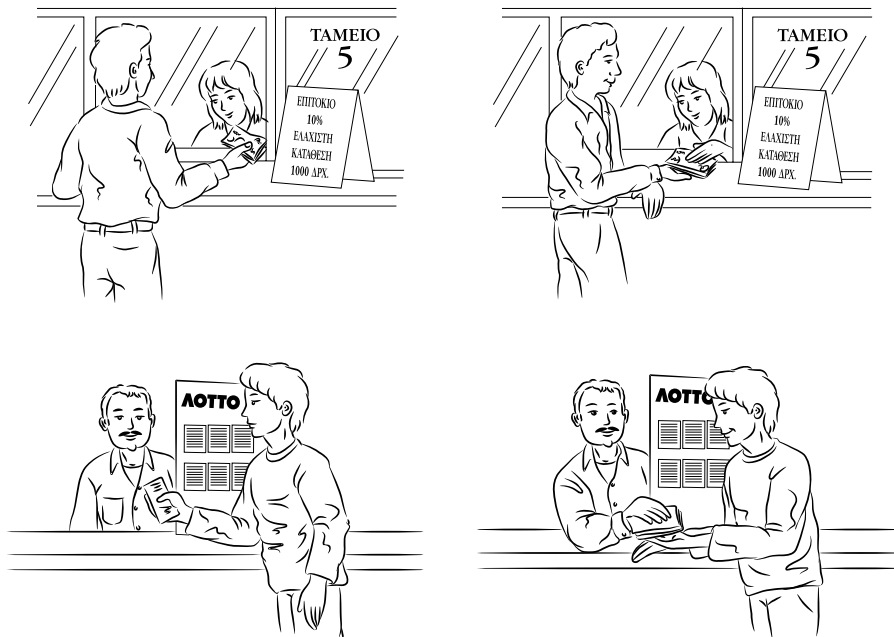
Εικ.4.1. Καμπύλες δόσης - απόκρισης.

4.1.1. Μη στοχαστικά και στοχαστικά αποτελέσματα

Τα βιολογικά αποτελέσματα στην ακτινοβολία μπορούν ακόμα να ταξινομηθούν ως στοχαστικά και ως μη στοχαστικά (ή ντετερμινιστικά). Στα μη στοχαστικά βιολογικά αποτελέσματα το αποτέλεσμα δεν είναι πιθανολογικό ενώ στα στοχαστικά είναι ένα γεγονός τυχαίο. Στα μη στοχαστικά βιολογικά αποτελέσματα ανήκουν τα άμεσα αποτελέσματα (βλ.4.2) και από τα απώτερα οι μετανεογνικές νεοπλασίες (βλ. 4.3.5) που οφείλονται σε έκθεση κατά την ενδομήτρια ζωή. Στα στοχαστικά ανήκουν τα απώτερα σωματικά (Λευχαιμία, καρκινογένεση βλ. 4.3.1-2) και τα απώτερα γενετικά αποτελέσματα (βλ.4.3.4). Τα στοχαστικά και τα μη στοχαστικά αποτελέσματα διαφέρουν στην ύπαρξη κατώφλιου και στην εξάρτηση από τη δόση:

- Στο μη στοχαστικό αποτέλεσμα, το αποτέλεσμα εκδηλώνεται σε δόση ακτινοβολίας μεγαλύτερη ενός ορίου (κατώφλι) και υπάρχει όριο δόσης κάτω από το οποίο δεν παρατηρείται το αποτέλεσμα.
- Στο στοχαστικό αποτέλεσμα, το αποτέλεσμα εκδηλώνεται και με ελάχιστες δόσεις, είναι δηλαδή μια απόκριση “όλα ή τίποτα” ενώ δεν υπάρχει όριο δόσης (κατώφλι) κάτω από το οποίο να μη συμβαίνει το αποτέλεσμα.
- Στο μη στοχαστικό αποτέλεσμα η κλινική βαρύτητα της βλάβης αυξάνει όσο αυξάνει η δόση.
- Στο στοχαστικό αποτέλεσμα η πιθανότητα της εμφάνισης της βλάβης αυξάνει όσο αυξάνει η δόση.

Για την κατανόηση της διαφοράς μεταξύ του μη στοχαστικού και του στοχαστικού αποτελέσματος χρήσιμη είναι η σύγκρισή τους με μια επένδυση που μπορεί να κάνει κάποιος σε μια τράπεζα ή στο λόττο αντίστοιχα (εικ.4.2).

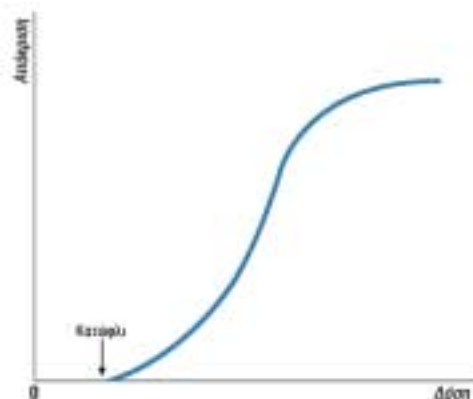


Εικ.4.2. Παράδειγμα για την κατανόηση του μη στοχαστικού (επένδυση σε τράπεζα) και του στοχαστικού αποτελέσματος (Λόττο).

Αν για παράδειγμα 100 άτομα επενδύσουν 1000 δραχμές σε μια τράπεζα με επιτόκιο 10% θα λάβουν από 1100 δραχμές. Δηλαδή, αν κάποιος επενδύσει χρήματα (δόση) στην τράπεζα, είναι βέβαιος ότι θα κερδίσει κάτι. Αυτό όμως δεν ισχύει, αν η επένδυσή του είναι πολύ μικρή (κατώφλι): οι τράπεζες δεν δίνουν τόκο σε μικρές καταθέσεις των 10 δραχμών λόγου χάριν. Αν αντίθετα 100 άτομα αγοράσουν από ένα λόττο αξίας 10 δραχμών, στην κλήρωση θα υπάρχουν 1000 δραχμές για ένα τυχερό άτομο ενώ οι υπόλοιποι 99 δεν θα πάρουν τίποτα.

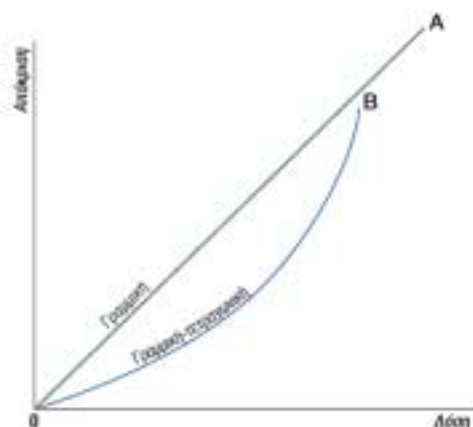
Δηλαδή, αν κάποιος επενδύσει χρήματα (δόση) στο λόττο, έχει μικρή πιθανότητα να κερδίσει (αποτέλεσμα) ενώ δεν υπάρχει ασφαλές κατώτατο όριο χρημάτων (κατώφλι) ότι κάποιος θα κερδίσει κάτι (αποτέλεσμα). Επιπλέον όσο αυξάνουν τα χρήματα από τα άτομα που συμμετέχουν (δόση) τόσο αυξάνει το συνολικό ποσό που θα κερδίσει κάποιος (αποτέλεσμα).

Τα μη στοχαστικά αποτελέσματα έχουν σιγμοειδή καμπύλη δόσης-απόκρισης, έχουν κατώφλι δόσης (ασφαλές όριο δόσης) και η κλινική βαρύτητα της βλάβης εξαρτάται από τη δόση (εικ.4.3). Τα μη στοχαστικά αποτελέσματα απαιτούν πολύ μεγαλύτερες δόσεις από τα στοχαστικά αποτελέσματα.



Εικ.4.3. Σιγμοειδής καμπύλη δόσης-απόκρισης.

Τα στοχαστικά αποτελέσματα έχουν γραμμική (ή γραμμική-τετραγωνική) καμπύλη δόσης-απόκρισης, δεν έχουν κατώφλι δόσης και η απόκριση εξαρτάται από τη δόση (εικ.4.4.).



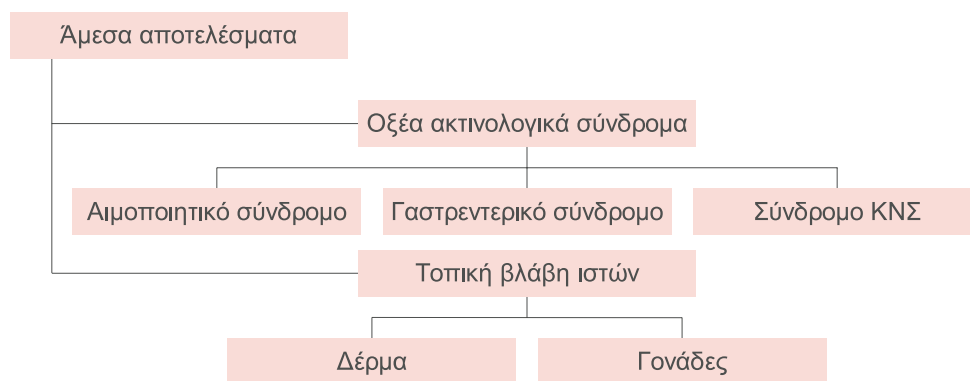
Εικ.4.4. Γραμμική και γραμμική-τετραγωνική καμπύλη δόσης-απόκρισης.

4.2. Άμεσα βιολογικά αποτελέσματα

Τα περισσότερα άμεσα αποτελέσματα της ακτινοβολίας δεν έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην ιατρική απεικόνιση, όπου οι δόσεις είναι εξαιρετικά χαμηλές. Εξαίρεση αποτελεί η τοπική βλάβη του δέρματος σε ασθενείς που κάνουν επεμβατικές εξετάσεις. Τα άμεσα βιολογικά αποτελέσματα εκδηλώνονται αμέσως μετά την έκθεση και αφορούν σχετικά υψηλή δόση ακτινοβολίας, δόση δηλαδή πάνω από 0,25 Gy. Ο χρόνος εκδήλωσης του αποτελέσματος κυμαίνεται από λεπτά έως εβδομάδες και εξαρτάται από τη δόση.

Για παράδειγμα σε δόση μέχρι 6 Gy τα αποτελέσματα εκδηλώνονται σε λίγες εβδομάδες, σε δόση πάνω από 10 Gy εκδηλώνονται σε ημέρες ενώ σε δόση πάνω από 50 Gy εκδηλώνονται σε ώρες ή λεπτά.

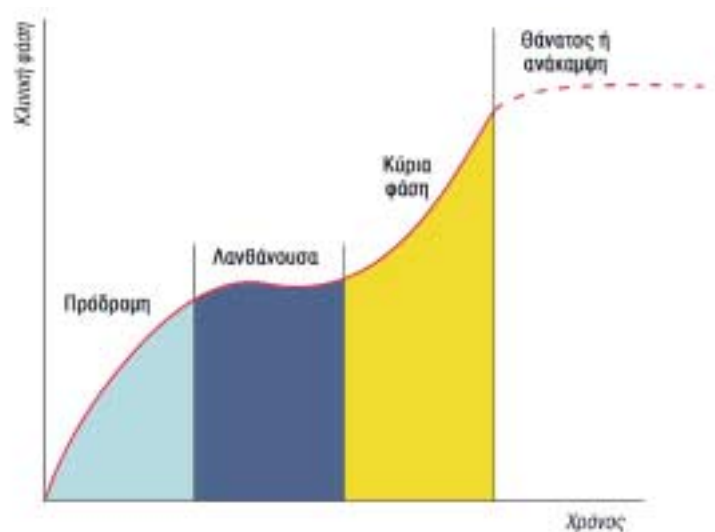
Τα άμεσα βιολογικά αποτελέσματα μπορούν να προκληθούν από ολόσωμη ή τοπική ακτινοβόληση ιστών. Τα άμεσα αποτελέσματα θεωρούνται μη στοχαστικά, έχουν δηλαδή κατώφλι δόσης και η βαρύτητα του αποτελέσματος εξαρτάται από τη δόση. Κατά την ολόσωμη έκθεση, με οξεία έκθεση ολίγων λεπτών σε υψηλές δόσεις ακτινοβολίας τα αποτελέσματα εκδηλώνονται ως *οξέα ακτινολογικά σύνδρομα* με τη μορφή του αιμοποιητικού συνδρόμου, του γαστρεντερικού συνδρόμου και του συνδρόμου του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Κατά την τοπική ακτινοβόληση ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η τοπική βλάβη του δέρματος και των γονάδων (εικ.4.5).



Εικ.4.5. Ταξινόμηση άμεσων βιολογικών αποτελεσμάτων από ολόσωμη και από τοπική έκθεση.

4.2.1. Οξέα ακτινολογικά σύνδρομα

Τα τρία σύνδρομα - το αιμοποιητικό, το γαστρεντερικό και το σύνδρομο του ΚΝΣ - εμφανίζονται σε διαφορετικές δόσεις και εκδηλώνονται σε τρεις κλινικές φάσεις (εικ.4.6). Η πρώτη φάση ονομάζεται *πρόδρομη φάση* και εκδηλώνεται με ναυτία, εμετό και διάρροια. Η δεύτερη φάση ονομάζεται *λανθάνουσα φάση* και έχει ελαφριά συμπτωματολογία και η τρίτη φάση ονομάζεται *κύρια φάση* και έχει τη συμπτωματολογία του αντίστοιχου συνδρόμου.



Εικ.4.6. Κλινικές φάσεις στα οξεία ακτινολογικά σύνδρομα.

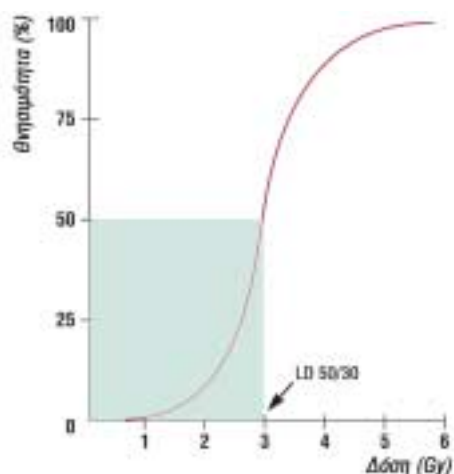
Το **αιμοποιητικό σύνδρομο** προκαλείται με δόσεις 1-10 Gy και ξεκινάει με την πρόδρομη φάση μία έως δύο ημέρες μετά την έκθεση. Δύο - τέσσερις εβδομάδες μετά την έκθεση και ενώ ο ασθενής βελτιώνεται (λανθάνουσα φάση) η κατάσταση χειροτερεύει (κύρια φάση) και ο θάνατος σε δόσεις μεγαλύτερες από 2 Gy επέρχεται μέσα σε δύο έως οκτώ εβδομάδες μετά την έκθεση. Το κρίσιμο όργανο στο αιμοποιητικό σύνδρομο είναι ο μυελός των οστών και τα κύρια ευρήματα και συμπτώματα περιλαμβάνουν μείωση του αριθμού όλων των περιφερικών κυττάρων του αίματος, πυρετό, αναιμία, γενική αδιαθεσία, αιμορραγία, λοίμωξη και σηψαιμία. Η θεραπεία είναι ανάλογη με τα συμπτώματα και υποστηρικτική.

Το **γαστρεντερικό σύνδρομο** προκαλείται με δόσεις 6-10 Gy και ξεκινάει με την πρόδρομη φάση λίγες ώρες μετά την έκθεση. Τρεις - πέντε ημέρες μετά την έκθεση και ενώ ο ασθενής βελτιώνεται (λανθάνουσα φάση) η κατάσταση χειροτερεύει (κύρια φάση) και ο θάνατος επέρχεται μέσα σε τρεις έως τέσσερις ημέρες μετά την έκθεση. Στο γαστρεντερικό σύνδρομο το κρίσιμο όργανο είναι το λεπτό έντερο και τα κύρια ευρήματα και συμπτώματα περιλαμβάνουν αποψίλωση του εντερικού επιθηλίου, λοίμωξη, αφυδάτωση, ανορεξία, λήθαργο και σηψαιμία. Η θεραπεία είναι ανάλογη με τα συμπτώματα και υποστηρικτική.

Το **σύνδρομο του ΚΝΣ** προκαλείται με δόσεις πάνω από 50 Gy και ξεκινάει με την πρόδρομη φάση λεπτά ή ώρες μετά την έκθεση. Έξι - δώδεκα ώρες μετά την έκθεση και ενώ ο ασθενής βελτιώνεται (λανθάνουσα

φάση) η κατάσταση χειροτερεύει (κύρια φάση) και ο θάνατος επέρχεται μέσα σε ώρες έως δύο ημέρες μετά την έκθεση. Στο σύνδρομο του ΚΝΣ το κρίσιμο όργανο είναι ο εγκέφαλος και τα κύρια ευρήματα και συμπτώματα περιλαμβάνουν αταξία, διαταραχές της αναπνοής, σπασμούς, λήθαργο, τρόμο και κώμα. Η θεραπεία είναι ανακουφιστική.

Η δόση ακτινοβολίας με την οποία επέρχεται ο θάνατος στο 50% του πληθυσμού των ακτινοβοληθέντων οργανισμών ονομάζεται *θανατηφόρα δόση LD 50* (Lethal Dose). Στη δόση αυτή αναγράφεται και ένας επιπλέον αριθμός για παράδειγμα LD 50/30 και σημαίνει ότι το 50% του πληθυσμού θα πεθάνει από αυτή τη δόση σε 30 ημέρες (εικ.4.7).



Εικ.4.7. Θανατηφόρα δόση LD 50/30 για τον άνθρωπο.

Η τιμή LD 50/30 διαφέρει σημαντικά από είδος σε είδος (Πιν.4.1). Για τον άνθρωπο η μέση LD 50/30 για ολόσωμη ακτινοβολήση είναι 3 Gy.

Είδος	LD 50/30 (Gy)
Σκύλος	2,7
Άνθρωπος	3,0
Πίθηκος	4,7
Ποντικός	7,1
Χελώνα	15
Σαλαμάντρα	30

Πίνακας 4.1. Θανατηφόρα δόση LD 50/30 σε ολόσωμη έκθεση για διάφορα είδη.

4.2.2. Τοπική βλάβη ιστών

Για να παραχθεί ένα βιολογικό αποτέλεσμα από τοπική έκθεση απαιτείται υψηλότερη δόση σε σύγκριση με την ολόσωμη έκθεση λόγω της αναγεννητικής ικανότητας των μη ακτινοβολημένων αρχέγονων κυττάρων αφενός (βλ. 3.1) και της μετανάστευσης κυττάρων προς το σημείο της βλάβης αφετέρου. Το αποτέλεσμα από τοπική έκθεση μειώνεται ακόμη περισσότερο, όταν οι ιστοί ακτινοβολούνται *κλασματικά* σε σύγκριση με την εφάπαξ έκθεση, για παράδειγμα κατά την έκθεση δέρματος έκτασης 5cm^2 με ακτίνες X των 250kVp, η δόση κατωφλίου για την παραγωγή ερυθρήματος με μια εφάπαξ δόση είναι 6-8 Gy ενώ με κλασματικές δόσεις είναι 50-60 Gy.

Κατά την τοπική ακτινοβολήση ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η τοπική βλάβη του δέρματος και των γονάδων. Το *δέρμα* είναι ιδιαίτερα ακτινοευαίσθητο λόγω της μεγάλης αναγεννητικής του ικανότητας - περίπου ένα 2% του δέρματος αντικαθίσταται καθημερινά. Στην ακτινική βλάβη του δέρματος η πρόδρομη φάση εκδηλώνεται 2-6 ημέρες μετά την έκθεση με πρώιμο ερύθημα δηλαδή ελαφρό κοκκίνισμα του δέρματος που εξασθενεί τις επόμενες 10 ημέρες. Η κύρια φάση εκδηλώνεται 2-3 εβδομάδες μετά την έκθεση με κύριο ερύθημα που διαρκεί 20-30 ημέρες. Τέλος η απώτερη φάση εκδηλώνεται με λοίμωξη, νέκρωση και τριχόπτωση.

Η τοπική βλάβη του δέρματος ήταν συχνή στους πρώτους ακτινογράφους και στους πρώτους ακτινολόγους που δεν έπαιρναν τα κατάλληλα μέτρα προφύλαξης. Τα σημερινά επίπεδα δόσεων στη διαγνωστική ακτινολογία συνήθως δεν προκαλούν τέτοιες βλάβες στο δέρμα με εξαίρεση τις επεμβατικές εξετάσεις (εικ.4.8).



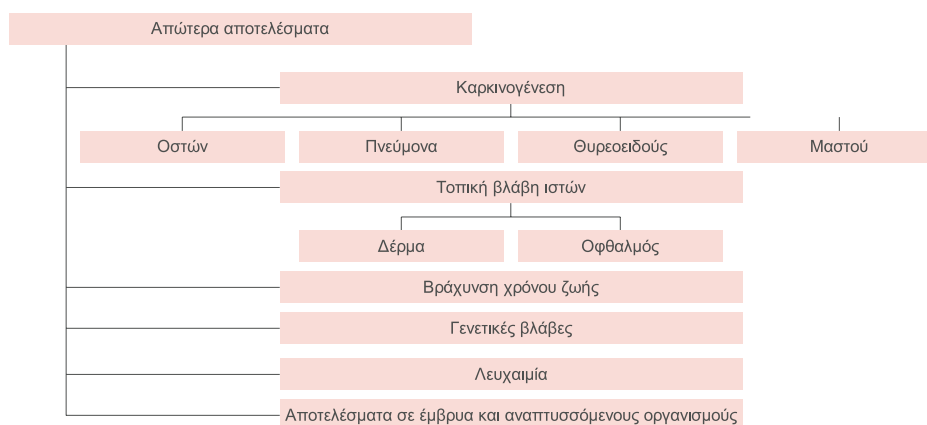
Εικ.4.8. Ακτινική βλάβη δέρματος: 40χρονος άνδρας, στον οποίο έγινε στεφανιογραφία, αγγειοπλαστική, μια δεύτερη αγγειογραφία πριν την τοποθέτηση bypass το Μάρτιο του 1990 (η συνολική δόση υπολογίστηκε γύρω στα 20 Gy).

Η ακτινική αντίδραση του δέρματος ακολουθεί μια μη γραμμική σχέση δόσης-απόκρισης με κατώφλι δόσης. Το ερύθημα δεν παρατηρείται με μικρές δόσεις ενώ σε κλασματικές δόσεις το κατώφλι για την παραγωγή ερυθήματος είναι περίπου 6 Gy. Η δόση *ερυθήματος δέρματος* χρησιμοποιήθηκε στη δεκαετία του 1920 για τη μέτρηση του ποσού της χορηγούμενης δόσης.

Η τοπική βλάβη των γονάδων αφορά τους όρχεις και τις ωοθήκες. Μια εφάπαξ δόση 0,1Gy προκαλεί μείωση του αριθμού των σπερματοζωαρίων ενώ μια δόση 2-2,5Gy προκαλεί παροδική στειρότητα που διορθώνεται μετά από δύο μήνες αλλά στο σπέρμα συνεχίζουν να υπάρχουν χρωμοσωματικές αλλαγές. Τέλος μια δόση 5-6 Gy προκαλεί μόνιμη στειρότητα. Οι ωοθήκες είναι ιδιαίτερα ακτινοευαίσθητες στα παιδιά, στη συνέχεια όμως η ακτινοευαισθησία μειώνεται μέχρι περίπου τα 30 έτη όπου αρχίζει πάλι να αυξάνει. Μια εφάπαξ δόση 0,1Gy προκαλεί καθυστέρηση της έμμηνης ρύσης ενώ μια δόση 2 Gy προκαλεί παροδική στειρότητα. Τέλος μια δόση 5-6,2 Gy προκαλεί μόνιμη στειρότητα.

4.3. Απώτερα βιολογικά αποτελέσματα

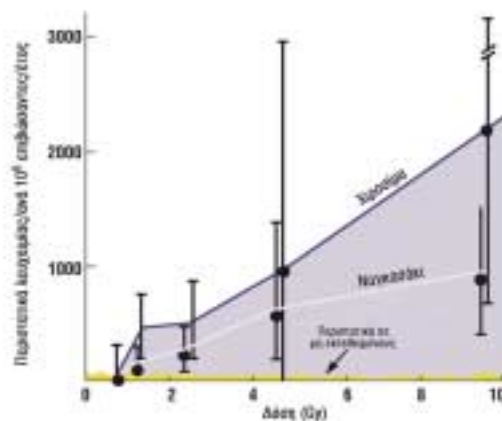
Τα απώτερα βιολογικά αποτελέσματα εκδηλώνονται χρόνια μετά την έκθεση σε σχετικά χαμηλές δόσεις ακτινοβολίας, δόσεις μικρότερες από 0,25 Gy. Τα αποτελέσματα αυτά μπορεί να προκληθούν από ολόσωμη ή τοπική ακτινοβολή ιστών (εικ.4.9). Τα απώτερα βιολογικά αποτελέσματα θεωρούνται στοχαστικά, δηλαδή δεν έχουν κατώφλι δόσης και η συχνότητα του αποτελέσματος εξαρτάται από τη δόση.



Εικ.4.9. Ταξινόμηση απώτερων βιολογικών αποτελεσμάτων.

4.3.1. Λευχαιμία

Η λευχαιμία είναι ένας ειδικός τύπος καρκίνου του αίματος που εκδηλώνεται με αύξηση του αριθμού των λευκοκυττάρων στο αίμα. Μελέτες στους επιβιώσαντες της Χιροσίμα και του Ναγκασάκι καθώς και σε ασθενείς που εκτέθηκαν σε ακτινοβολίες για τη θεραπεία αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας έδειξαν με βεβαιότητα ότι η ακτινοβολία προκαλεί λευχαιμία. Η λευχαιμία ακολουθεί γραμμική καμπύλη δόσης-απόκρισης χωρίς κατώφλι δόσης και έχει λανθάνουσα περίοδο που κυμαίνεται από πέντε έως επτά χρόνια (εικ.4.10).



Εικ.4.10. Τα δεδομένα για τη λευχαιμία από τους επιβιώσαντες του Ναγκασάκι και της Χιροσίμα δείχνουν μια γραμμική καμπύλη δόσης-απόκρισης χωρίς κατώφλι δόσης.

4.3.2. Καρκινογένεση

Η ιοντίζουσα ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσει μεταλλάξεις στα φυσιολογικά κύτταρα μετατρέποντάς τα σε νεοπλασματικά. Η λανθάνουσα περίοδος για την εκδήλωση ενός νεοπλάσματος κυμαίνεται από μήνες έως χρόνια: η μέση λανθάνουσα περίοδος για συμπαγείς όγκους είναι 25 χρόνια.

Μελέτες σε διάφορες ομάδες ατόμων ενοχοποιούν την ακτινοβολία ισχυρά για τον καρκίνο των οστών, του πνεύμονα, του δέρματος, του θυρεοειδούς και του μαστού (Πιν.4.2). Χωρίς αμφιβολία οι δόσεις πάνω από 1 Gy αυξάνουν την καρκινογένεση αλλά υπάρχουν δυσκολίες στη μελέτη της σχέσης καρκινογένεσης και δόσεων για δόσεις κάτω από 0,1 Gy ακτινοβολίας, η οποία προκαλεί αραιούς ιοντισμούς (χαμηλής LET). Τα αποτελέσματα των μελετών σε ανθρώπινους πληθυσμούς για την καρκινογένεση σε χαμηλές δόσεις κρίνονται ανεπαρκή - με απλά λόγια θα λέγαμε ότι έχουμε πολύ λίγα δεδομένα με μεγάλα στατιστικά σφάλματα που δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ασφαλών αποτελεσμάτων.

Ομάδα	Ισχυρή συσχέτιση	Ασθενής συσχέτιση
Ιάπωνες επιβιώσαντες ατομικών εκρήξεων	Λευχαιμία, καρκίνος θυρεοειδούς και μαστού	Καρκίνος στομάχου, οισοφάγου κύστεως και σιελογόνων
Κάτοικοι Marshall	-	Καρκίνος θυρεοειδούς
Εργαζόμενοι με ράδιο για ρολόγια	Καρκίνος οστών	Καρκίνος ορθού
Πρώτοι ακτινολόγοι	Λευχαιμία, καρκίνος δέρματος	Λέμφωμα, καρκίνος εγκεφάλου
Ακτινοσκόπηση θώρακα για την θεραπεία ψυματίωσης	Καρκίνος μαστού	-
Ακτινοδόληση παιδιών με διόγκωση θύμου	Καρκίνος θυρεοειδούς	Λευχαιμία, καρκίνος δέρματος και σιελογόνων
Ασθενείς με Thorotrast	Λευχαιμία, καρκίνος ήπατος	Καρκίνος πνεύμονα και νεφρού
Έμβρυα ακτινοβολημένα στην μήτρα	Λευχαιμία	-
Παθήσεις θυρεοειδούς με I131	-	Λευχαιμία
Εργαζόμενοι σε ορυχεία ουρανίου	Καρκίνος πνεύμονα	-

Πίνακας 4.2. Μελέτες ακτινοπροκλητής καρκινογένεσης και τα αποτελέσματά τους με ενδείξεις ισχυρής και ασθενούς συσχέτισης.

Αυξημένα περιστατικά καρκίνου των οστών παρατηρήθηκαν σε εργαζόμενους, οι οποίοι χρησιμοποιούσαν ράδιο ως φθορίζουσα ουσία για ρολόγια. Οι εργαζόμενοι - κυρίως γυναίκες - έγλυφαν τα πινέλα για να τα κάνουν πιο λεπτά και έτσι κατάπιναν το ραδιενεργό ράδιο.

Αυξημένα περιστατικά καρκίνου του πνεύμονα παρατηρήθηκαν σε εργαζόμενους σε ορυχεία ουρανίου λόγω της έκθεσής τους στο ραδιενεργό αέριο ραδόνιο.

Αυξημένα περιστατικά καρκίνου του θυρεοειδούς παρατηρήθηκαν σε παιδιά με διογκωμένο θύμο που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία. Ο ακτινοπροκλητός καρκίνος του θυρεοειδούς βρέθηκε ότι είναι 4 φορές συχνότερος στις γυναίκες απ' ότι στους άνδρες - μάλλον για ορμονικούς λόγους.

Αυξημένα περιστατικά καρκίνου του μαστού παρατηρήθηκαν σε γυναίκες με πολλαπλές ακτινοσκοπήσεις θώρακα για ψυματίωση, σε γυναίκες που έκαναν ακτινοθεραπεία για μαστίτιδα λοχείας και στους επιβιώσαντες των ατομικών εκρήξεων. Η ηλικία φαίνεται ότι αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες στην εμφάνιση καρκίνου του μαστού, και μάλιστα ο ανώριμος μαστός είναι πιο ακτινοευαίσθητος από το μαστό γυναικών πάνω από 40 ετών.

Η ακτινοβολία δεν προκαλεί νέο τύπο καρκίνου διαφορετικό από τον καρκίνο που εκδηλώνεται αυτόματα στη φύση και η συχνότητα καρκινογένεσης εξαρτάται από τη δόση έκθεσης. Δεν υπάρχει κατώφλι για την ακτινοπροκλητή καρκινογένεση και αυτό δείχνει για ποιους λόγους οι εκθέσεις θα πρέπει να ακολουθούν την αρχή ALARA (βλ.5.2). Επιπλέον η ακτινοπροκλητή καρκινογένεση θεωρείται ότι ακολουθεί γραμμική καμπύλη δόσης-απόκρισης.

4.3.3. Καταρρακτογένεση

Ο οφθαλμός γενικά δε θεωρείται ακτινοευαίσθητο όργανο εκτός από τους φακούς οι οποίοι είναι μέτρια ακτινοευαίσθητοι. Το κύριο αποτέλεσμα από την έκθεση των οφθαλμών είναι ο σχηματισμός καταρράκτη. Η ακτινοπροκλητή καταρρακτογένεση ξεχωρίζει από το φυσιολογικά εμφανιζόμενο καταρράκτη, από το γεγονός ότι σχηματίζεται στον οπίσθιο πόλο του φακού του οφθαλμού. Η καμπύλη δόσης-απόκρισης για την ακτινοπροκλητή καταρρακτογένεση θεωρείται μη γραμμική με κατώφλι 2 Gy για εφάπαξ δόση και 10 Gy για κλασματικές δόσεις.

4.3.4. Γενετικά αποτελέσματα

Οι γνώσεις που έχουμε για τις γενετικές βλάβες που προκαλεί η ακτινοβολία βασίζονται στα πειράματα του Muller στην *Drosophila* (1927) και του ζεύγους των Russell στα ποντίκια (1946). Σύμφωνα με τα πειράματα αυτά,

- η ακτινοβολία δεν προκαλεί νέο τύπο μεταλλάξεων,
- οι περισσότερες μεταλλάξεις δεν ανιχνεύονται στην επόμενη γενιά αλλά σε μεταγενέστερη (είναι υπολειπόμενες),
- τα γενετικά αποτελέσματα ακολουθούν μια γραμμική καμπύλη δόσης - απόκρισης χωρίς κατώφλι, είναι στοχαστικού τύπου και εμφανίζονται στην πρώτη γενεά ή στις επόμενες γενεές (εικ.4.11).

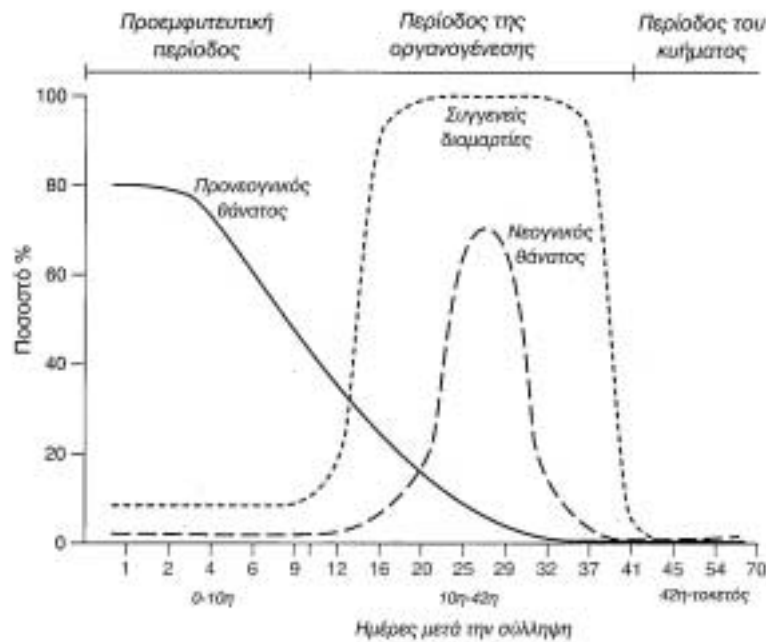


Εικ.4.11. Κληρονομικές ακτινοπροκλητές μεταλλάξεις στην *Drosophila* που αφορούν το σχήμα του πτερού (πάνω δεξιά), το χρώμα (κάτω αριστερά), και τα μάτια (κάτω δεξιά).

Η δόση εκείνη που διπλασιάζει τον αυτόματο ρυθμό μεταλλάξεων μιας γενεάς ονομάζεται διπλασιάζουσα δόση. Η διπλασιάζουσα δόση για τον άνθρωπο έχει μέση τιμή 1,56 Sv και η διπλασιάζουσα δόση στις γυναίκες είναι κατά 40% μεγαλύτερη από αυτή των ανδρών. Αυτό σημαίνει ότι οι άνδρες είναι πιο ευαίσθητοι στην ακτινοβολία από τις γυναίκες!

4.3.5. Αποτελέσματα σε έμβρυα

Διακρίνουμε τρεις περιόδους στην προγεννητική ανάπτυξη του εμβρύου. Η πρώτη περίοδος είναι η προεμφυτευτική περίοδος που διαρκεί από τη σύλληψη μέχρι την 9η ημέρα μετά τη σύλληψη. Κατά την περίοδο αυτή το γονιμοποιημένο ωάριο διαιρείται σχηματίζοντας μια μπάλα από αδιαφοροποίητα κύτταρα, το βλαστίδιο. Η δεύτερη περίοδος είναι η περίοδος της οργανογένεσης που διαρκεί από την 10η έως την 42η ημέρα. Κατά την περίοδο αυτή το βλαστίδιο εμφυτεύεται στο τοίχωμα της μήτρας και αρχίζει η διαφοροποίηση των κυττάρων σε όργανα. Η τρίτη περίοδος είναι η περίοδος του κύματος που διαρκεί από την 43η ημέρα μέχρι τον τοκετό. Στην περίοδο αυτή συντελείται κυρίως αύξηση του εμβρύου και λιγότερο νέα ανάπτυξη με εξαίρεση το ΚΝΣ, του οποίου η ανάπτυξη ολοκληρώνεται το 12ο έτος της ηλικίας.



Εικ.4.12. Επίδραση της ακτινοβολίας σε ανθρώπινα έμβρυα.

Η ακτινοβολία σε έμβρυα προκαλεί βιολογικά αποτελέσματα που εκδηλώνονται ως πρόνεογνός θάνατος (θάνατος πριν τη γέννηση), νεογνός θάνατος (θάνατος κατά την γέννηση), συγγενείς διαμαρτίες, μετανεογνικές νεοπλασίες, καθυστέρηση ανάπτυξης και μειωμένη ανάπτυξη. Το είδος της βλάβης που θα προκληθεί εξαρτάται από το στάδιο της ανάπτυξης, τη δόση και το ρυθμό δόσης (εικ.4.12).

Κατά την προεμφυτευτική περίοδο μια έκθεση που καταστρέφει μεγάλο αριθμό κυττάρων μπορεί να προκαλέσει πρόνεογνικό θάνατο του βλαστιδίου και αποβολή. Εάν όμως επιβιώσει ικανοποιητικός αριθμός κυττάρων για να συνεχίσουν τις διαιρέσεις, επειδή τα κύτταρα σε αυτό το στάδιο είναι ακόμη αδιαφοροποίητα, μόνο αποτέλεσμα θα είναι η καθυστέρηση στην ανάπτυξη. Αυτό το φαινόμενο είναι γνωστό ως φαινόμενο “όλα ή τίποτα”. Κατά την περίοδο της οργανογένεσης, επειδή τα όργανα δεν έχουν ακόμη πλήρως σχηματιστεί, η ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσει συγγενείς διαμαρτίες ή διαταραχή της ανάπτυξης ανάλογα με τη φάση της οργανογένεσης. Τέλος κατά την περίοδο του κυήματος η ακτινοευαισθησία είναι μικρότερη και απαιτούνται μεγαλύτερες δόσεις για πρόκληση βλαβών (εικ.4.13).



Εικ.4.13. Αποτελέσματα της ακτινοβολίας σε έμβρυα ποντικών.

Περίληψη

Τα βιολογικά αποτελέσματα διακρίνονται σε άμεσα και απώτερα, σε σωματικά και γενετικά, σε στοχαστικά και μη στοχαστικά. Τα άμεσα αποτελέσματα εκδηλώνονται αμέσως μετά την έκθεση και αφορούν σχετικά υψηλή δόση ακτινοβολίας, δόση δηλαδή πάνω από 0,25 Gy. Τα απώτερα αποτελέσματα εκδηλώνονται χρόνια μετά την έκθεση σε σχετικά χαμηλές δόσεις ακτινοβολίας, δόσεις μικρότερες από 0,25 Gy.

Τα στοχαστικά και τα μη στοχαστικά αποτελέσματα διαφέρουν στην ύπαρξη κατώφλιου και στη δοσοεξάρτηση. Η σχέση δόσης - απόκρισης μπορεί να μελετηθεί με τη βοήθεια της καμπύλης δόσης - απόκρισης. Οι καμπύλες δόσης-απόκρισης μπορούν να είναι γραμμικές ή μη γραμμικές και μπορεί να έχουν ή να μην έχουν κατώφλι. Τα μη στοχαστικά αποτελέσματα έχουν σιγμοειδή καμπύλη δόσης-απόκρισης, έχουν κατώφλι δόσης και η κλινική βαρύτητα της βλάβης εξαρτάται από τη δόση. Τα στοχαστικά αποτελέσματα έχουν γραμμική (ή γραμμική-τετραγωνική) καμπύλη δόσης-απόκρισης, δεν έχουν κατώφλι δόσης και η απόκριση εξαρτάται από τη δόση. Τα άμεσα αποτελέσματα θεωρούνται μη στοχαστικά, έχουν κατώφλι δόσης και η βαρύτητα του αποτελέσματος εξαρτάται από την δόση. Τα απώτερα αποτελέσματα θεωρούνται στοχαστικά, δεν έχουν κατώφλι δόσης και η συχνότητα του αποτελέσματος εξαρτάται από τη δόση.

Κατά την ολόσωμη έκθεση σε υψηλές δόσεις ακτινοβολίας, τα αποτελέσματα εκδηλώνονται ως οξέα ακτινολογικά σύνδρομα με τη μορφή του αιμοποιητικού συνδρόμου (1-10 Gy), του γαστρεντερικού συνδρόμου (6-10 Gy) και του συνδρόμου του ΚΝΣ (>50 Gy). Τα σύνδρομα αυτά εκδηλώνονται σε τρεις κλινικές φάσεις: την πρόδρομη φάση, τη λανθάνουσα φάση και την κύρια φάση. Για τον άνθρωπο η μέση θανατηφόρος δόση LD 50/30 για ολόσωμη ακτινοβολία είναι 3 Gy.

Η ακτινική αντίδραση του δέρματος ακολουθεί μη γραμμική σχέση δόσης-απόκρισης με κατώφλι δόσης (περίπου 6 Gy). Οι ωοθήκες είναι ιδιαίτερα ακτινοευαίσθητες στα παιδιά ενώ μετά η ακτινοευαισθησία μειώνεται μέχρι περίπου τα 30 όπου αρχίζει πάλι να αυξάνει.

Η λευχαιμία ακολουθεί γραμμική καμπύλη δόσης-απόκρισης χωρίς κατώφλι δόσης και έχει λανθάνουσα περίοδο που κυμαίνεται από 5 έως 7 χρόνια. Μελέτες σε διάφορες ομάδες ατόμων ενοχοποιούν ισχυρά την ακτινοβολία για καρκίνο των οστών, του πνεύμονα, του δέρματος, του θυρεοειδούς και του μαστού. Τα αποτελέσματα των μελετών σε ανθρώπινους πληθυσμούς για την καρκινογένεση σε χαμηλές δόσεις είναι ανεπαρκή. Η ακτινοπροκλητή καρκινογένεση θεωρείται ότι ακολουθεί γραμμική καμπύλη δόσης-απόκρισης χωρίς κατώφλι δόσης. Η καμπύλη δόσης-απόκρισης για την ακτινοπροκλητή καταρρακτογένεση θεωρείται μη γραμμική με κατώφλι 2 Gy για εφάπαξ δόση και 10 Gy για κλασματικές δόσεις.

Σύμφωνα με τα πειράματα του Muller και των Russell η ακτινοβολία δεν προκαλεί νέο τύπο μεταλλάξεων και τα γενετικά αποτελέσματα ακολουθούν μια γραμμική καμπύλη δόσης - απόκρισης χωρίς κατώφλι, είναι στοχαστικού τύπου και εμφανίζονται στην πρώτη γενεά ή στις επόμενες γενεές. Η διπλασιάζουσα δόση για τον άνθρωπο έχει μέση τιμή 1,56 Sv και η διπλασιάζουσα δόση στις γυναίκες είναι κατά 40% μεγαλύτερη από αυτή των ανδρών.

Η ακτινοβολία σε έμβρυα προκαλεί βιολογικά αποτελέσματα που εκδηλώνονται ως προνεογνικός θάνατος, νεογνικός θάνατος, συγγενείς διαμαρτίες, μετανεογνικές νεοπλασίες, καθυστέρηση ανάπτυξης και μειωμένη ανάπτυξη. Το είδος της βλάβης που θα προκληθεί εξαρτάται από το στάδιο της ανάπτυξης (προεμφυτευτική περίοδος, περίοδος οργανογένεσης, περίοδος κύησης) τη δόση και το ρυθμό δόσης.

Ερωτήσεις

1. Ένα μη στοχαστικό αποτέλεσμα αναφέρεται
 - A. στα άμεσα αποτελέσματα της ανθρώπινης απόκρισης στην έκθεση
 - B. στα απώτερα αποτελέσματα της ανθρώπινης απόκρισης στην έκθεση
 - Γ. στην οξεία υψηλή ακτινολογική έκθεση
 - Δ. στη χρόνια χαμηλή ακτινολογική έκθεση
2. Η ακτινοπροκλητή καρκινογένεση
 - A. χαρακτηρίζεται ως γενετικό αποτέλεσμα
 - B. χαρακτηρίζεται ως άμεσο σωματικό αποτέλεσμα
 - Γ. χαρακτηρίζεται ως απώτερο σωματικό αποτέλεσμα
 - Δ. αφορά καρκίνους που δεν εμφανίζονται αυτόματα
3. Ποια από τις παρακάτω ανθρώπινες αποκρίσεις στην ακτινολογική έκθεση είναι άμεσο αποτέλεσμα;
 - A. καρκίνος του μαστού
 - B. λευχαιμία
 - Γ. χρωμοσωματικές μεταβολές
 - Δ. καταρράκτης
4. Ένα άμεσο αποτέλεσμα της έκθεσης στην ακτινοβολία που απαντάται στην ιατρική απεικόνιση με ακτίνες X είναι
 - A. ο καταρράκτης
 - B. το ερύθημα του δέρματος
 - Γ. η τριχόπτωση
 - Δ. το αιμοποιητικό σύνδρομο
5. Θάνατος μέσα σε τρεις εβδομάδες μετά την έκθεση είναι βιολογικό αποτέλεσμα που
 - A. κατατάσσεται στα γενετικά αποτελέσματα
 - B. κατατάσσεται στα άμεσα σωματικά αποτελέσματα
 - Γ. κατατάσσεται στα απώτερα σωματικά αποτελέσματα
 - Δ. δε σχετίζεται με την έκθεση στις ακτινοβολίες
6. Ποιο από τα παρακάτω θεωρείται μη στοχαστικό αποτέλεσμα;
 - A. καρκίνος του μαστού
 - B. λευχαιμία
 - Γ. γενετικές βλάβες
 - Δ. καταρράκτης

7. Κατά τη διάρκεια ποίου σταδίου της προγεννητικής περιόδου η ατυχής ακτινοβολήση του εμβρύου είναι ασφαλής;
Α. την 1n-2n εβδομάδα
Β. την 3n-10n εβδομάδα
Γ. το δεύτερο τρίμηνο
Δ. το τρίτο τρίμηνο
8. Ποια από τα παρακάτω είναι παραδείγματα απώτερων βιολογικών αποτελεσμάτων;
Α. καρκίνος, ερύθημα δέρματος
Β. γαστρεντερικό σύνδρομο, καταρράκτης
Γ. αιμοποιητικό σύνδρομο, γενετικές βλάβες
Δ. καρκίνος, συγγενείς διαμαρτίες
9. Ένα μη στοχαστικό αποτέλεσμα
Α. έχει δόση κατωφλίου
Β. έχει αυξημένη συχνότητα με αυξημένη δόση
Γ. ακολουθεί μια χαμηλή δόση ακτινοβολίας
Δ. μπορεί και να μην εκφρασθεί κατά τη διάρκεια της ζωής
10. Η ναυτία κυρίως σχετίζεται με
Α. την πρόδρομη φάση ενός ακτινοπροκλητού συνδρόμου
Β. τη λανθάνουσα φάση ενός ακτινοπροκλητού συνδρόμου
Γ. την κύρια φάση ενός ακτινοπροκλητού συνδρόμου
Δ. το γαστρεντερικό σύστημα
11. Η διακινδύνευση για συγγενείς διαμαρτίες είναι μεγαλύτερη αν το έμβρυο ακτινοβοληθεί κατά την
Α. προεμφυτευτική περίοδο
Β. περίοδο της οργανογένεσης
Γ. περίοδο του κυήματος
Δ. 2n-3n εβδομάδα
12. Η ελάχιστη δόση που απαιτείται για την παραγωγή ερυθήματος στα χέρια ενός επεμβατικού ακτινολόγου είναι
Α. 0,5 Gy
Β. 1 Gy
Γ. 3 Gy
Δ. 6 Gy

- 13.** Ο όρος LD50/30 αναφέρεται στο επίπεδο δόσης που θα προκαλέσει
- A. Ερύθημα του δέρματος στο 30% του πληθυσμού μέσα σε 50 ημέρες
 - B. Ερύθημα του δέρματος στο 50% του πληθυσμού μέσα σε 30 ημέρες
 - Γ. Θάνατο στο 30% του πληθυσμού μέσα σε 50 ημέρες
 - Δ. Θάνατο στο 50% του πληθυσμού μέσα σε 30 ημέρες
- 14.** Το στοχαστικό αποτέλεσμα
- A. εμφανίζεται μόνο μετά από χαμηλές δόσεις
 - B. εμφανίζεται μόνο μετά από υψηλές δόσεις
 - Γ. ακολουθεί μια σχέση δόσης-απόκρισης με κατώφλι
 - Δ. είναι μια απόκριση τύπου “όλα-ή-τίποτα”
- 15.** Ένα παράδειγμα άμεσου βιολογικού αποτελέσματος στην έκθεση είναι
- A. Η λευχαιμία
 - B. Ο καρκίνος του πνεύμονα
 - Γ. Ο σχηματισμός καταρράκτη
 - Δ. Το ερύθημα του δέρματος
- 16.** Η ελάχιστη δόση έκθεσης που οδηγεί σε στειρότητα είναι περίπου
- A. 0.5 Gy
 - B. 5 Gy
 - Γ. 50 Gy
 - Δ. 500 Gy
- 17.** Ποια από τις παρακάτω ανθρώπινες αποκρίσεις στην ακτινολογική έκθεση είναι άμεσο αποτέλεσμα;
- A. η τριχόπτωση
 - B. η λευχαιμία
 - Γ. ο καρκίνος των οστών
 - Δ. ο καταρράκτης
- 18.** Για την ανίχνευση της ακτινοπροκλητής λευχαιμίας μεσολαβεί λανθάνουσα περίοδος συνήθως
- A. μικρότερη από 2 χρόνια
 - B. 5 - 7 χρόνια
 - Γ. 7 - 12 χρόνια
 - Δ. μεγαλύτερη από 12 χρόνια

- 19.** Ποια από τα παρακάτω είναι στοχαστικά αποτελέσματα; 1. Καρκίνος του πνεύμονα, 2. Στειρότητα, 3. Γενετικές βλάβες, 4. Καταρράκτης
- A. 1 και 3
 - B. 2 και 4
 - Γ. 1, 2 και 3
 - Δ. 1, 2, 3 και 4
- 20.** Ο ακτινοπροκλητός καταρράκτης
- A. εμφανίζεται στον πρόσθιο πόλο του φακού
 - B. εμφανίζεται στον οπίσθιο πόλο του φακού
 - Γ. ακολουθεί γραμμική, χωρίς κατώφλι, καμπύλη δόσης - απόκρισης
 - Δ. ακολουθεί μη γραμμική, χωρίς κατώφλι, καμπύλη δόσης - απόκρισης

Απαντήσεις

- | | |
|--------------|--------------|
| 1. A | 11. B |
| 2. Γ | 12. Δ |
| 3. Γ | 13. Δ |
| 4. B | 14. Δ |
| 5. B | 15. Δ |
| 6. Δ | 16. B |
| 7. A | 17. A |
| 8. Δ | 18. B |
| 9. A | 19. A |
| 10. A | 20. B |

