



NNGYK

NEMZETI NÉPEGÉSZSÉGÜGYI
ÉS GYÓGYSZERÉSZETI KÖZPONT

A BIOLÓGIAI DOZIMETRIA MÓDSZEREINEK TOVÁBBFEJLESZTÉSE

Kis Enikő, Hargitai Rita, Lumniczky Katalin

*Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ, Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Főosztály,
Sugárorvostani Osztály*

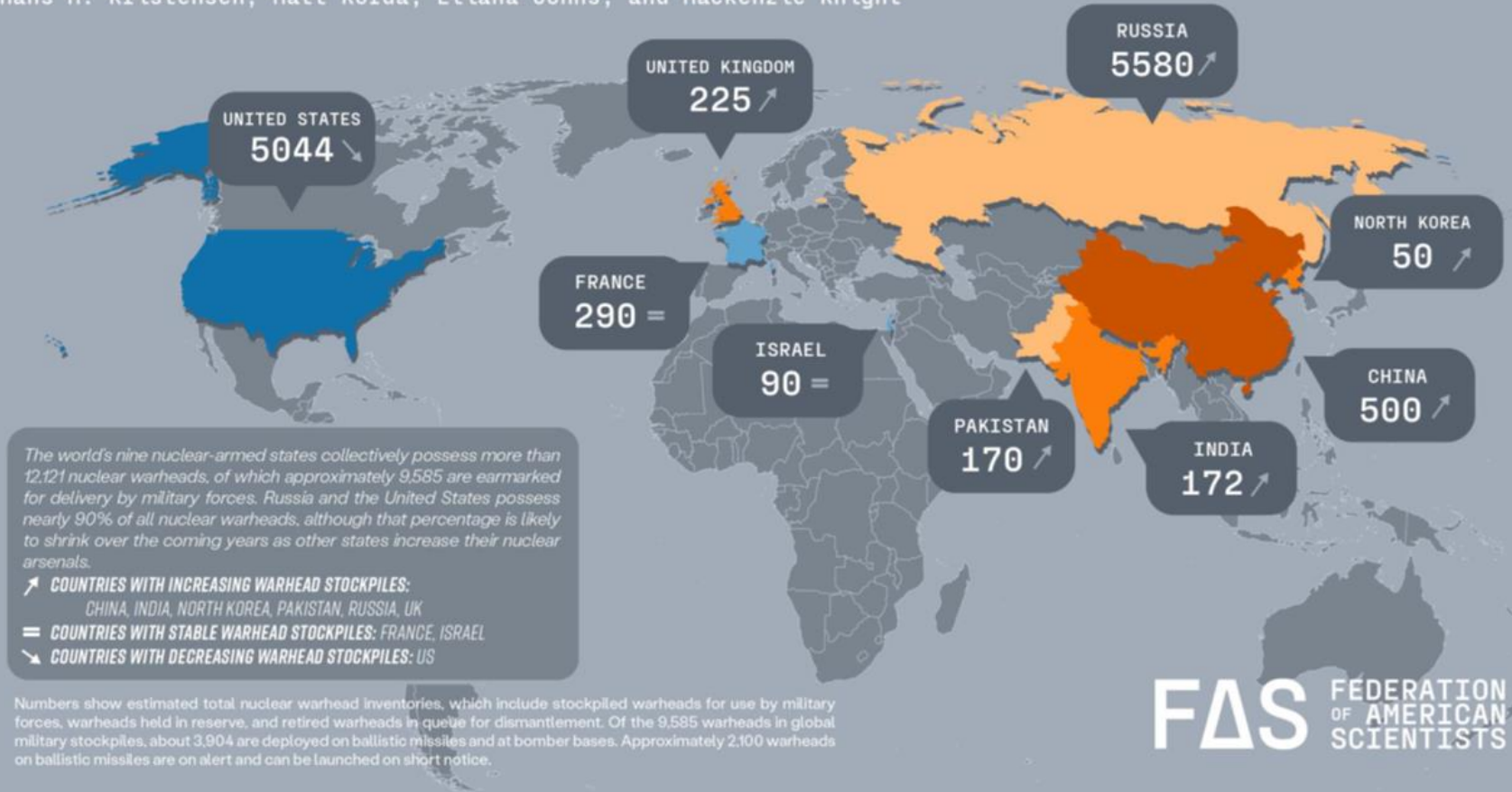
L. Sugárvédelmi Továbbképző Tanfolyam
Hajdúszoboszló, 2025. április 7–9.

Radiológiai és nukleáris események

- Munkahelyi baleset
- Kezeléssel kapcsolatos kórházi baleset
- Elveszett sugárforrás
- Reaktor baleset
- Terrorista cselekmények elkövetésére alkalmas eszközök :
 - „piszkos bomba” (Radiation Dispersal Devices - RDD)
 - radioaktív izotópot tartalmazó bomba, robbanás
 - egy izotóp
 - Sugárexpozícióra alkalmas eszközök (Radiation Exposure Devices - RED)
 - nyitott sugárforrás
 - Sugárforrás minőségétől függő
 - ^{137}Cs , ^{60}Co , ^{90}Sr , ^{192}Ir , ^{241}Am
 - improvizált nukleáris eszközök (Improvised Nuclear Devices - IND) –
 - hasadás
 - direkt sugárzás (γ , n^0), fallout, ground shine (γ , β): ^{233}U , ^{235}U , ^{239}Pu
- Potenciális nukleáris incidenst előre vetítő kockázati tényezők:
 - világszerte több, mint 10 000 nukleáris töltet – nyilvános információ
 - Ukrajnában zajló háború
 - USA, É.-Korea és Kína ballisztikus fejlesztései
- Az atomtudósok világvége órájának jelenlegi állása: <https://thebulletin.org/doomsday-clock/current-time/>: ‘Még van 90 másodperc éjfélig’

Estimated Global Nuclear Warhead Inventories, 2024

Hans M. Kristensen, Matt Korda, Eliana Johns, and Mackenzie Knight



Dr. Crawford Foster Institute of Naval Medicine, UK - NATO StTARS 2024

Nagy számú sérült - tömegszerencsétlenség

- Pánik, stresszhelyzet
- Döntések gyors egymásutánisága (1)
- Nincs idő az egyes esetek elmélyült tanulmányozására
- Gyors diagnózis: a kezelésre szorulóknak mielőbbi elkülönítése, sugársérülés mértékének meghatározása(2)
- A legvalószínűbb egészségkárosodások prognózisa, sérült sorsának eldöntése (3)



ARS 0	ARS 1	ARS 2	ARS 3	ARS 4
nincs expozíció	enyhe expozíció <1Gy	közepes expozíció <2Gy	magas expozíció 2-6Gy	nagyon magas expozíció >6Gy
nincs sérülés	nincs/enyhe sérülés	közepes sérülés	súlyos sérülés	nagyon súlyos sérülés
	magától gyógyul	öngyógyítás lehetséges	öngyógyítás lehetséges	gyógyulás valószínűtlen
	biztos gyógyulás	maradandó sérülés nélkül gyógyulhat	hiányos gyógyulás, maradandó károsodások lehetségesek	nagy az esélye a maradandó károsodásoknak és a letális kimenetnek
nincs szükség kórházi kezelésre, csak nyomonkövetésre		klinikai eset		

- Kórházak túlterheltségének megelőzése
- Rendelkezésre álló orvosi eszközök és gyógyszerek minél hatékonyabb alkalmazása

Sugársérültek ellátása

A sugársérültek vagy arra gyanús személyek szakellátására kijelölt intézmények (Magyarországon 8db - 16/2000 EüM rendelet) – záros kapacitás mind személyzetben, mind pedig infrastruktúrában vagy gyógyászati tartalékok terén.

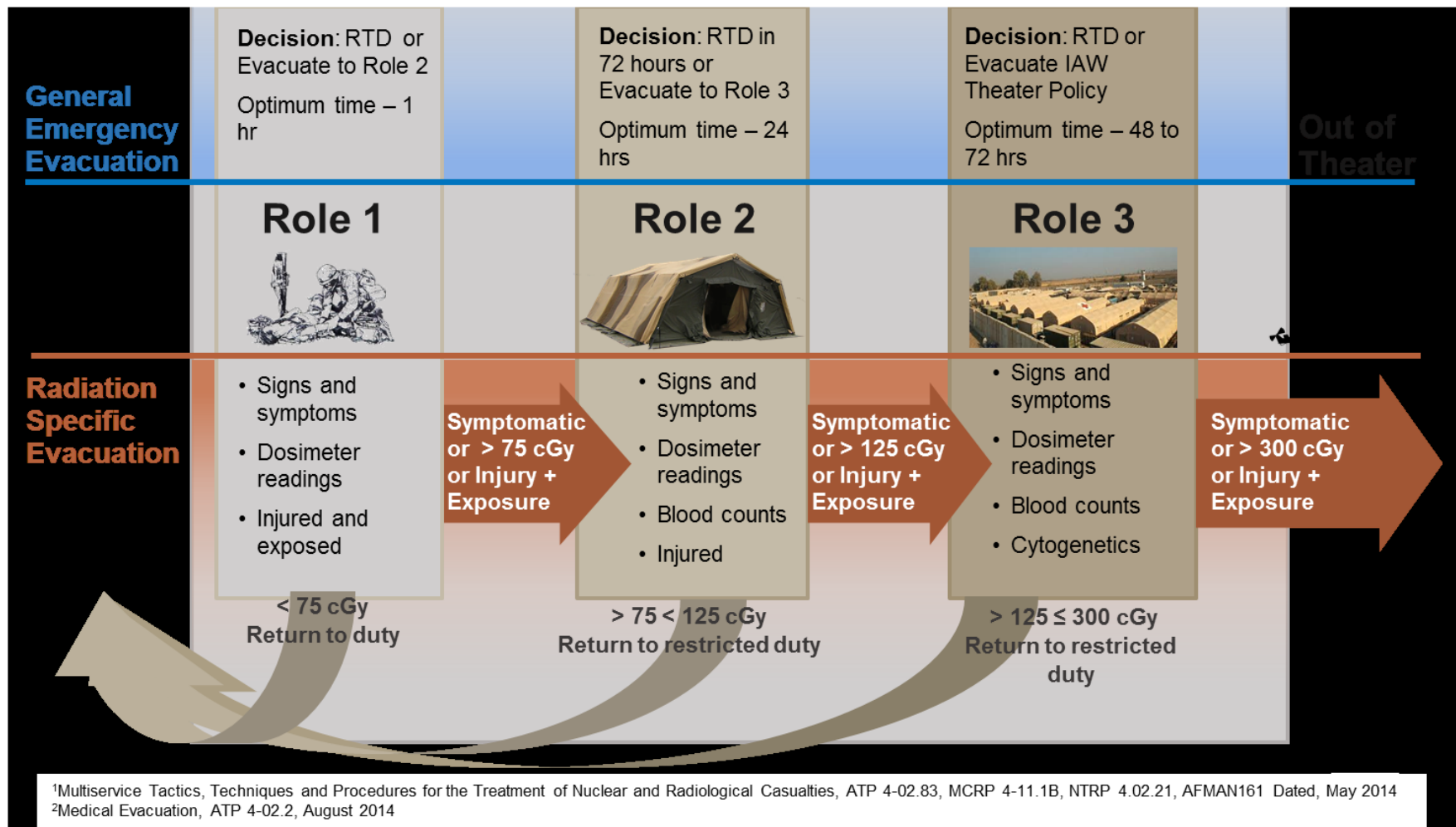
Sugársérültek ellátásában használható készítmények

- vérkészítmények: vörös vértest és trombocita transzfúzió
- hematopoietikus őssejtek transzfúziója
- citokin-kezelés: G-CSF; GM-CSF
- kelátok – nehézfémek megkötése (Cs;Po;Sr)
- egyes szindrómák eseti kezelése
 - tüneti kezelés: fájdalom, hányás, hasmenés
 - elektrolit és folyadék szubsztitúció



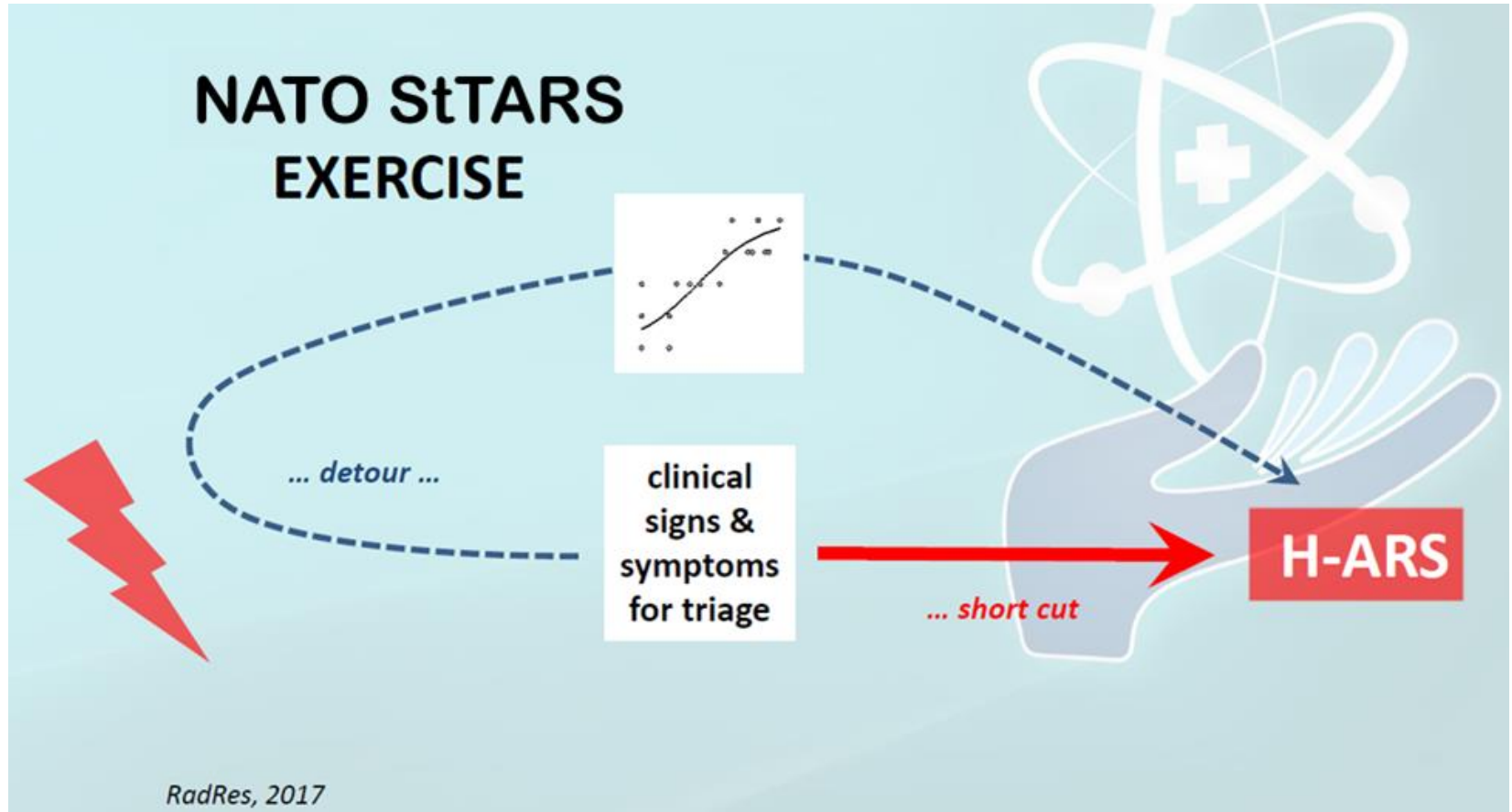
Cave expert decision 😊

„theatrum” – helyszíni ellátás



Prof. Dr. Blakely, AFFRI, USA – NATO StTARS 2024

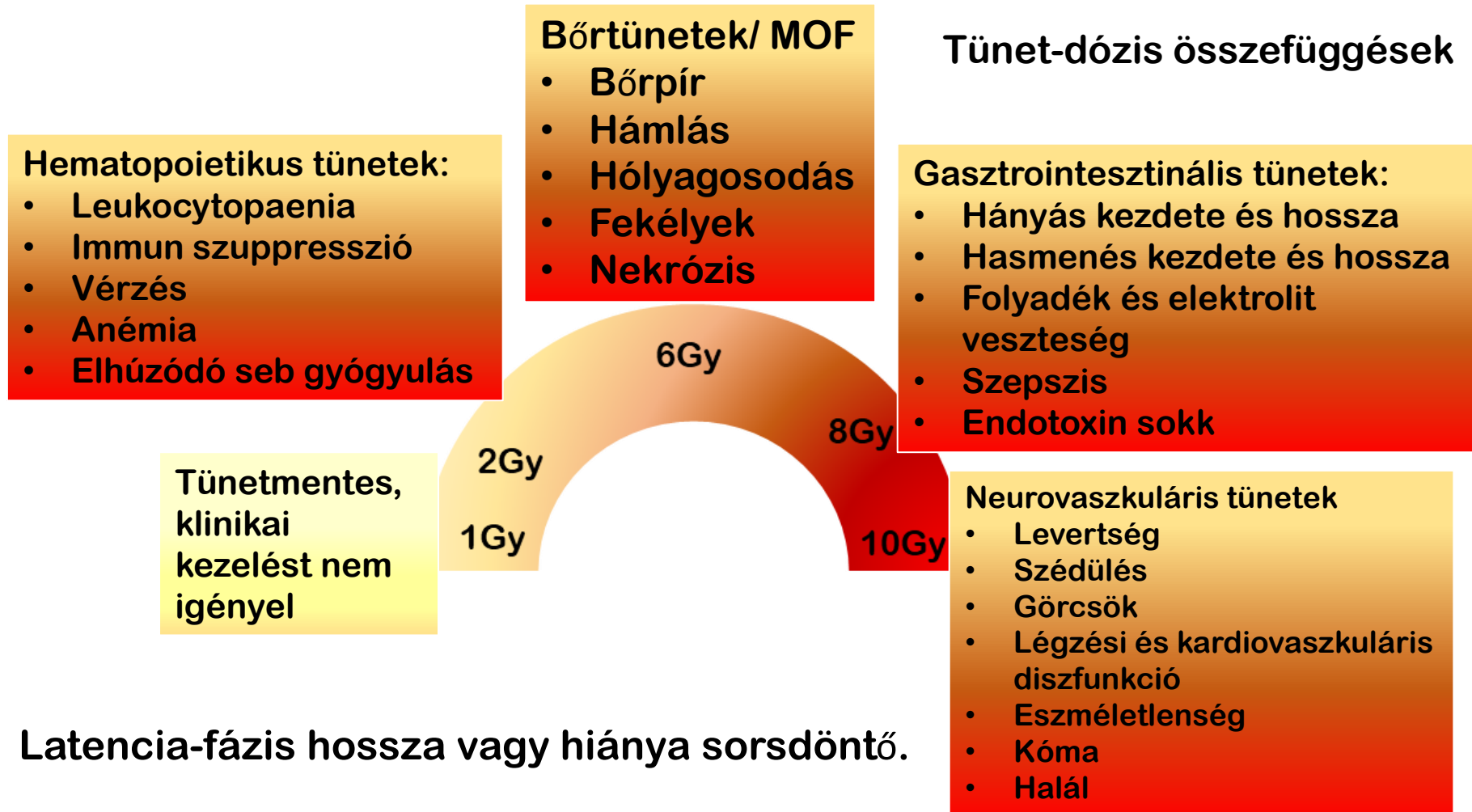
Új paradigma



Prof. Dr. M. Abend NATO StTARS 2024

Klinikai „dozimetria”

- Az akut sugárbetegség tünetei nem sugár-specifikusak.
- A sérültet először életveszélyes sérülései (vérzés, eszméletlenség) szempontjából kell ellátni.



APPENDIX

Grading System for Response of Neurovascular, Gastrointestinal, Cutaneous, and Hematopoietic Systems

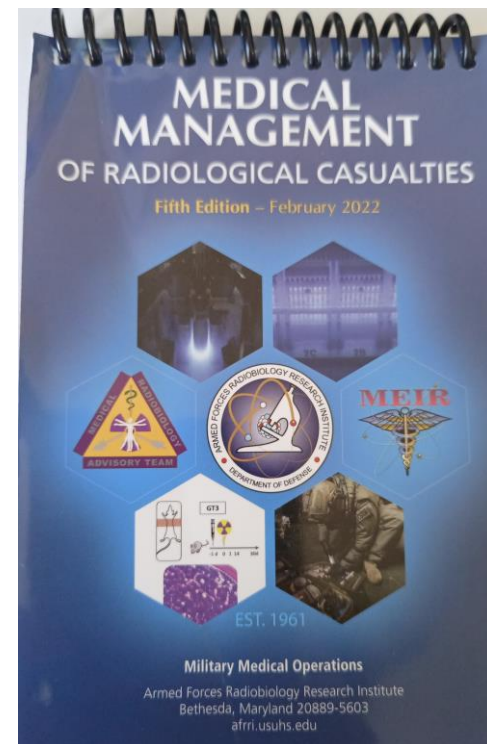
Symptom	Degree 1	Degree 2	Degree 3	Degree 4
Neurovascular system				
Nausea:	Mild	Moderate	Intense	Excruciating
Vomiting:	Occasional (one per d)	Intermittent (2–5 times per d)	Persistent (6–10 times per d)	Refractory (> 10 times per d)
Headache:	Minimal	Moderate	Intense	Excruciating
Anorexia:	Able to eat & drink	Intake decreased	Intake minimal	Parenteral nutrition
Fever:	< 38°C	38–40°C	> 40°C for < 24 h	> 40°C for > 24 h
Hypotension:	Heart rate > 100 beats/m; blood pressure > 100/70 mm Hg	Blood pressure < 100/70 mm Hg	Blood pressure < 90/60 mm Hg; transient	Blood pressure < 80/? mm Hg; persistent
Neurological deficits:	Barely detectable	Easily detectable	Prominent	Life-threatening, loss of consciousness
Cognitive deficits:	Minor loss	Moderate loss	Major impairment	Complete impairment
Fatigue/weakness:	Able to work	Interferes with work or normal activity	Needs assistance for self care	Prevents daily activities

Cutaneous system				
Erythema:	Minimal, transient	Moderate (< 10% body surface area)	Marked (10–40% body surface area)	Severe (> 40% body surface area)
Pruritis (itching):	Sensation of itching	Slight and intermittent pain	Moderate and persistent pain	Severe and persistent pain
Edema:	Persistent, asymptomatic	Symptomatic, tension	Secondary dysfunction	Total dysfunction
Blistering:	Rare, sterile fluid	Rare, hemorrhage	Bullae, sterile fluid	Bullae, hemorrhage
Desquamation:	Absent	Patchy dry	Patchy moist	Confluent moist
Ulcer or necrosis:	Epidermal only	Dermal	Subcutaneous	Muscle/bone involvement
Hair loss:	Thinning, not striking	Patch, visible	Complete, reversible	Complete, irreversible
Onycholysis:	Absent	Partial	Partial	Complete

Gastrointestinal system				
Diarrhea:				
Frequency, stools/d:	2–3	4–6	7–9	≥ 10; refractory diarrhea
Consistency:	Bulky	Loose	Very loose	Watery
Melena (bloody stools):	Occult	Intermittent	Persistent	Persistent; large amount
Abdominal cramps/pain:	Minimal	Moderate	Intense	Excruciating

Hematopoietic system				
Lymphocyte changes: (reference value, $1.4\text{--}3.5 \times 10^9$ cells/L)	1–2d: ≥ 1.5 3–7d: ≥ 1	1–2d: 1–1.5 3–7d: 0.5–1	1–2d: 0.5–1 3–7d: 0.1–0.5	1–2d: < 0.5 3–7d: < 0.1
Granulocyte changes: (reference value, $4\text{--}9 \times 10^9$ cells/L)	1–2d: ≥ 2 3–7d: ≥ 2	1–2d: 4–6; mild 3–7d: > 2	1–2d: 6–10; moderate 3–7d: > 5	1–2d: > 10; marked 3–7d: > 5
Thrombocyte (platelets) changes: (reference value, $140\text{--}400 \times 10^9$ cells/L)	1–2d: ≥ 100 3–7d: ≥ 100	1–2d: 50–100 3–7d: 50–100	1–2d: 50–100 3–7d: 20–50	1–2d: 50–100 3–7d: < 20
Blood loss:	Petechiae, easy bruising, normal hemoglobin level	Mild blood loss with < 10% decrease in hemoglobin level	Gross blood loss with 10%–20% decrease in hemoglobin level	Spontaneous bleeding or blood loss with > 20% decrease in hemoglobin level
Infection:	Local, no antibiotic therapy required	Local; only local antibiotic therapy required	Systemic; p.o. antibiotic treatment sufficient	Sepsis; i.v. antibiotics necessary

AFFRI Form 331 (12/2007)



<https://www.ebmt.org/sites/default/files/2018-03/EBMT Nuclear Accident Committee Pocket Guide 2017.pdf>

THE FIRST 48 HOURS

Decontamination after stabilization.
Life-threatening wounds and burns should be treated first.
Radiation dose review comes later – Irradiation is not contamination – An irradiated person is not a source of radiation.

Acute Radiation Injury	Accident Characterisation	Urgent sampling
The severity of prodromal clinical features is indicative of probable significant injury. + Extending and immediate erythema + Early transient incapacitation syndrome (Temporary loss of consciousness) + High fever + Hypotension, Early Vomiting + Immediate diarrhoea	+ Inquiry: circumstances of the accident (is irradiation +/- contamination present, use contamination monitoring device), source characteristics, source-victim geometry, duration of exposure, shielding, homogeneity / heterogeneous irradiation + Labelling and storage of personal belongings and clothes, biological material (hair, nail)	+ Blood cell counts (+ differential) every 4–8 hours for the 1 st 24 hours, 12–24 h every day after + Red cell group typing + Standard biochemistry + amylase/alpha + Urine and faeces if radioactive contamination is suspected + Store serum and cells or DNA for further analysis including HLA typing + Chromosome aberrations on blood lymphocytes (biodosimetry) (15 ml + heparin). Seek advice from national / international biodosimetry networks as soon as possible

Primary scoring

Record all clinical symptoms on a date-and-hour stamped chart

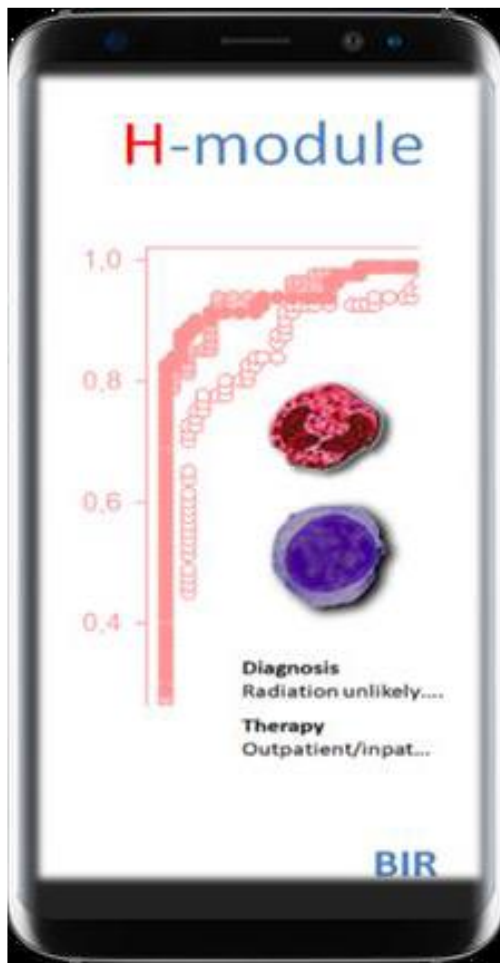
Score I	Score II	Score III
Less than 12 hours	Less than 5 hours	Less than 30 minutes
0	0	0
+	+	+
++	++	++
+++	+++	+++
Maximum 1	1 to 10	Above 10, intractable
Maximum 2 - 3, bulky	2 - 9, pH	Above 10, watery
Intermittent	Intermittent	Excruciating
Adrenal gland	Adrenal gland	Excruciating signs of intra-cranial HT
Head aches	Head aches	Above 40°C
Temperature	Temperature	Systemic below 80
Blood pressure	Blood pressure	+/- Coma
Normal	Normal - Possible temporary decrease	
0	0	

Depletion of blood lymphocytes

Outpatient monitoring	Hospitalisation for curative treatment	Hospitalisation (HOF predicted)
Above 1 500 / µL Above 1 500 / µL	Below 1 500 / µL Below 1 500 / µL	Below 500 / µL Below 100 / µL

WARNING: the symptoms and values indicated above are reliable only in case the whole body or large parts of the body have been acutely exposed to a high radiation dose delivered within few minutes or few hours. FBI and FBI MED A to: (+33) 71 97 04 88 To download EBMT MED A: www.ebmt.org/Data/Management/Registry_structure/data_collection_forms_and_manuals

Klinikai dozimetriai eszközök és szoftverek



H-Module

Quick Data Entry

☒ Day 1 ☐ Day 2 ☐ Day 3

0.2	Lymphocytes/nl	Lymphocytes/nl
10	Granulocytes/nl	Granulocytes/nl
300	Thrombocytes/nl	Thrombocytes/nl

Does the patient have any known infections? (Default is No) ☐ Yes

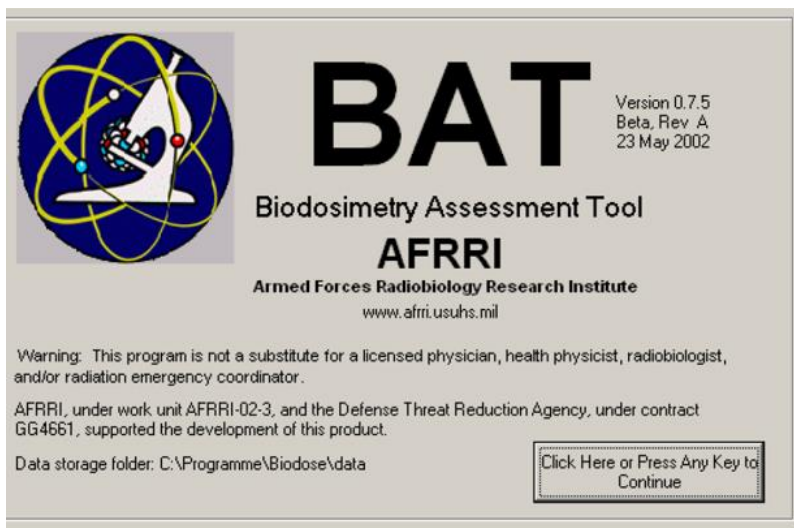
HARS severity score:
H2 (Likelihood: 75% - 87.1%)

Diagnosis:
Moderate hematological damage

Recommendation:
Inpatient surveillance

H-Module; The Bundeswehr Institute of Radiobiology at Medical Academy, Munich, Germany. Google Play Áruház. 2023.10.19.

Klinikai dozimetriai eszközök és szoftverek



AFRRRI
WinFRAT
First-responders Radiological
Assessment Triage
Version 0.7.5 (3 Beta)
17 May 2012



Next

Overview Information Screen 1

File Window Help

Initial Patient Information

Patient name (last, first, MI):

File name:

Patient ID/service number:

Social Security number:

Gender: ☒ male ☐ female

Military unit/service/organization:

Rank or position:

Weight: pounds Height: ft/in

Date of birth: Age at exposure (years):

Initial Exposure Information

Site of exposure (city/state/country or grid coordinates):

Date of exposure (mm/dd/yyyy):

Time of exposure (ex: 14:00-14:30):

W:Temp[Sandgren]ORS[operational]blakely_figure2.tif

Time zones since the exposure:

Attending Physician Information

Physician name:

Institution:

Address:

Phone number:

E-mail address:

Reporting Authority Information

Name and contact information:

The most crucial information is BLUE.

Continue to Additional Patient Information

STOP

Data Entry and Report

Enter Signs and Symptoms

Enter Lymphocyte Counts

Enter Dosimetry and/or Contamination

Notes

Switch Patients

Display Multiparameter Triage Dose Assessment

Exit

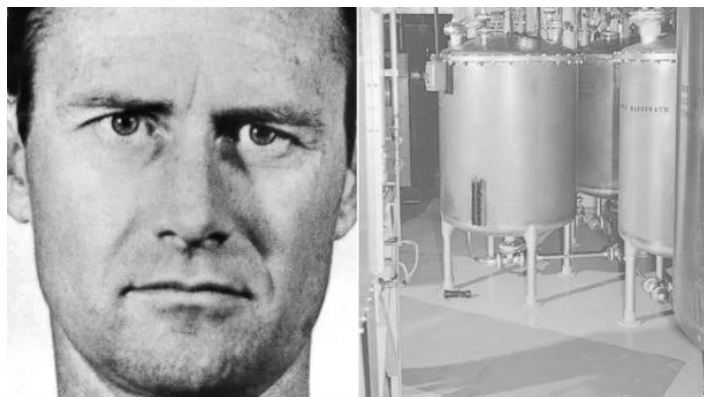
StTARS 2024; Other diagnostic tools, Prof.Dr. WF Blakely; AFRRRI, USA

AFRRRI, www.afrrri.usuhs.mil

Kevés számú eset kezelése

- Van idő különféle klinikai- biológiai vizsgálatok lefolytatására.
- Van-e jelentősebb sugársérülésre utaló jel - retrospektív dózisbecslés szükséges-e?
- Kísérleti technikák alkalmazása.
- Eseti, személyre szabott kezelés
 - Van idő az eljárások mérlegelésre.
 - A becsült dózis eléri-e a sztochasztikus/determinisztikus hatásokat?
- Baleseti helyzet megértése – különféle módszerekkel.

IDŐ



Cecil Kelley (38) – Los Alamos - 1958.12.30

- plutónium-239 - folyékony hulladék
- összdózis: 100Gy – letális
 - ataxia, sokk
 - bőrpír (10p)
 - vizes hányás, hasmenés 1h-n belül
 - leukocytopaenia (6h)
 - idegrendszeri tünetek: eszméletvesztés (5p)
 - halál oka: szívelégtelenség (34³/₄h)

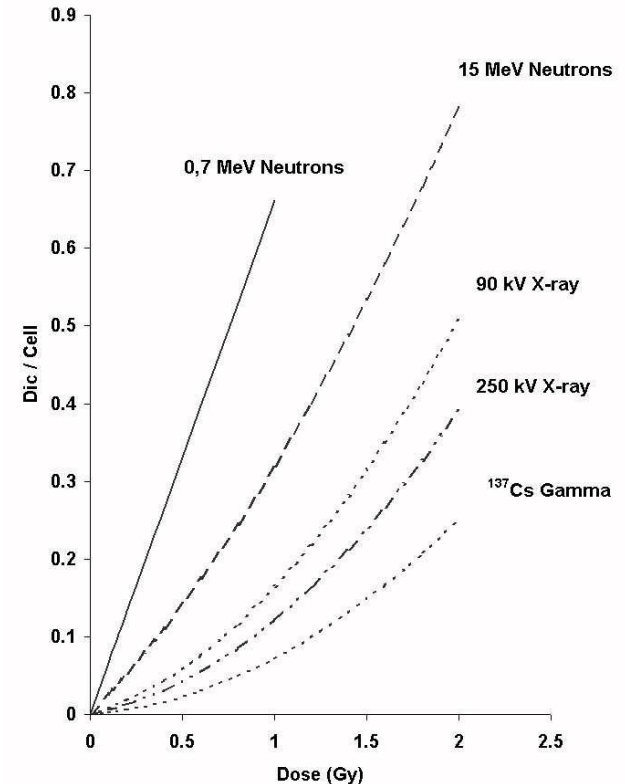
<https://en.namu.wiki/w/%EC%84%B8%EC%8B%A4%20%EC%BC%88%EB%A6%AC> 2025.04.01

https://www.mun.ca/biology/scarr/Los_Alamos_Accident_1958.html 2025.04.01

Biodozimetria

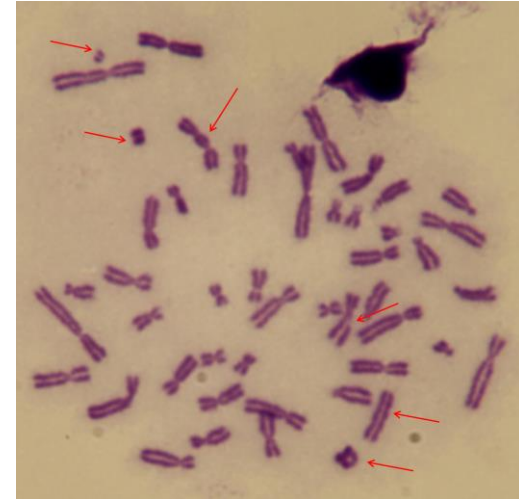
Biodozimetriai módszerek:

- retrospektív dózis-meghatározás
- dózis-hatás görbék
 - γ és Röntgen sugárzás
 - laboratóriumi körülmények
- Nem ad információt az izotóp vagy sugárzás minőségéről, csak a károsodás mértékéről.
- **becsült dózis-érték**
- **ARS szindróma előre jelzése**
- **Eredmény kontextusba helyezése:**
 - baleseti körülmények
 - fizikai doziméter adatok
 - klinikai tünetek
 - egyéni fiziológiai és életviteli sajátosságok.

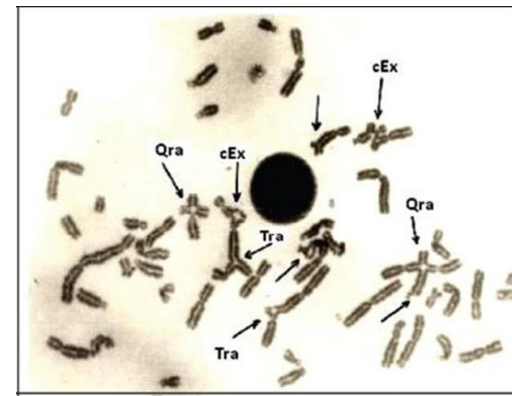


Dicentrikus kromoszóma vizsgálat

- „*Gold standard*”
- Sugárzásra specifikus: kromoszóma aberrációk
- Minden sugárzással kapcsolatos baleset esetén
- Hatalmas nemzetközi adatbázis – minden korábbi balesetnél elvégezték
- Expozíció után még hónapokig használható



<http://www.bio-equip.com/img2011/507075.jpg>



http://www.ijhg.com/viewimage.asp?img=IndianJHumGenet_2011_17_3_145_92088_u1.jpg

A kísérleti módszer

A friss vérmintát feldolgozó protokoll

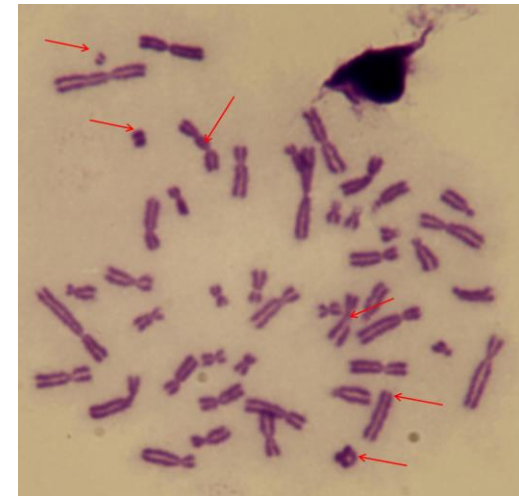
- Interfázisos állapot
- **phytohaemagglutinin** (PHA) stimulációt
- 45 órás tenyésztés
- **colcemid** - osztódási orsó gátlás
 - metafázisos kromoszómák

Módosítások:

- Teljes vér kryoprezerváció
 - fagyasztó médiumban **DMSO** jelenlétében
- Tárolás folyékony nitrogénben
- Szállítás szárazjégen
- Kevesebb limfocita él túl
- Felolvasztás 37°C vízfürdőn
- **DMSO** kimosása 20% **FBS** tartalmú **RPMI** tápoldattal
- Centrifugálásos lépések kíméletesebbek
- Kíméletlenebb kicseppentés

Izolálás

- 48 óra után állítjuk le a tenyészetet és izoláljuk a metafázisos kromoszómákat
 - **KCl** oldattal hipotonizálás,
 - 3:1 **metanol-ecetsav** fixálás és mosás,
 - a lemezre való kicseppentéskor a sejtek szétesnek, a kromoszómák egyesével láthatóvá válnak.
- **Giemsa festékkel** festjük



Eredmények elemzése

- 1000*-es nagyítással elemezzük ki:
 - 200-1000 db,
 - 45-47 kromoszóma
 - dicentrikus kromoszómák és centrikus ringek
 - háttér 1‰

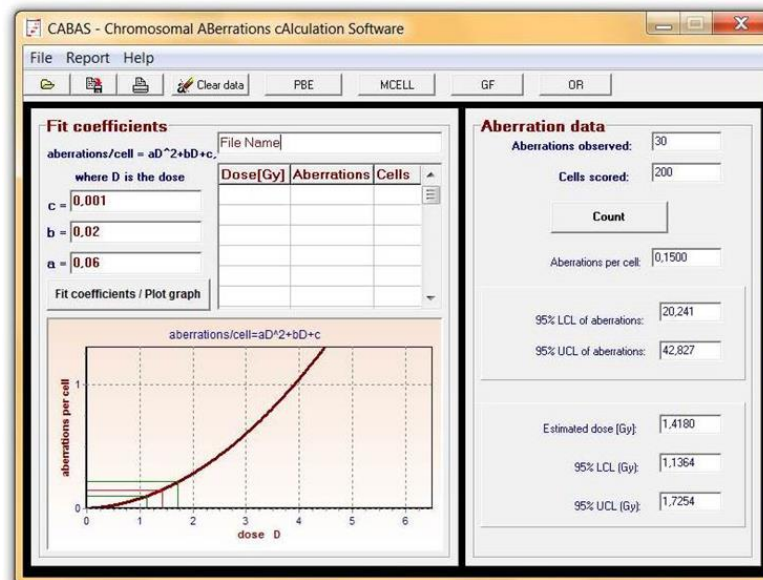
MetaSystems Metafer rendszer

Manuális, automata és semi-automata értékelés

Metafer MetaSystems automata értékelési rendszer

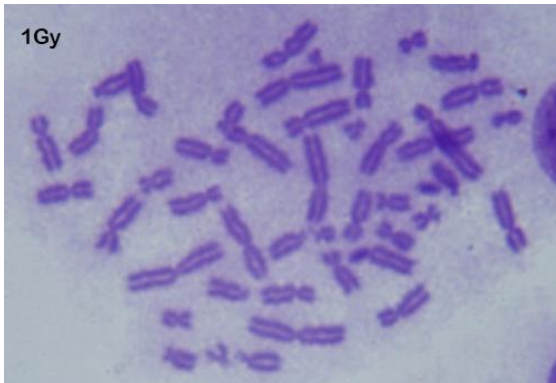
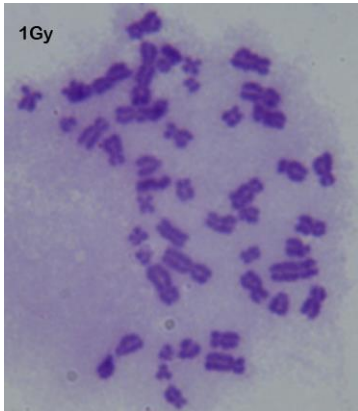
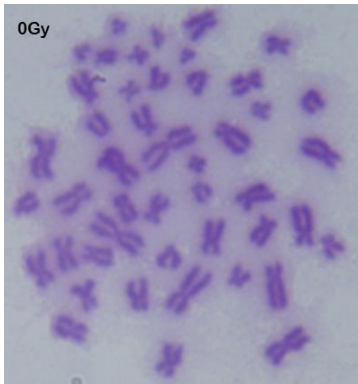


<http://www.bio-equip.com/img2011/507075.jpg>



CABAS version 2.0, Johana Deperas, Poland <http://www.pu.kielce.pl/tbiol/cabas>

Előzetes eredmények



Minta kód	Metafázisok száma	kromoszómák száma	DIC aránya	dózis becslés	95%LCL (Gy)	95%UCL (Gy)	Valós dózis
RES045	56	0	0,00	0	0	0	0 Gy
RES046 - I	50	3	0,06	0,53 Gy	0,1402	1,0941	1 Gy
RES046 - II	58	6	0,103	0,77 Gy	0,3804	1,2764	1 Gy

Következtetések

- A fagyasztott teljes vérmintákat sikerült feléleszteni, van elégséges sejt, metafázis az értékeléshez.
- A dózisbecslés a nemzetközi egyezményes elvárásoknak megfelel.
- A becsült dózis pontossága javult a kicseppentés módosításával.
- A becsült dózis pontossága várhatóan az értékelt metafázisok számával arányos.

RESILIENCE

European Strategic alliance for research, development and innovation on medical countermeasures against CBRN threats
SELECTED PROJECTS EUROPEAN DEFENCE FUND (EDF) 2022

CALL TITLE:	Framework partnership agreement
TOPIC TITLE:	European defence medical countermeasures alliance
DURATION OF THE PROJECT:	48
TYPE(S) OF ACTIVITIES:	N/A
ESTIMATED TOTAL COST:	€ 0 – Funding foreseen for Specific Grant Agreements (SGAs)
MAXIMUM EU CONTRIBUTION:	€ 0 – Funding for SGAs in future calls

SHORT DESCRIPTION OF THE PROJECT:

RESILIENCE will provide a range of actions towards medical countermeasures.

RESILIENCE is a framework partnership agreement in which specific grant agreements will be selected within the field of medical countermeasures. The activities will be specified through a multiannual action plan by RESILIENCE, and the grants will be announced in the corresponding annual EDF work programmes.



@defis_eu

#StrongerEurope
#EUDefenceIndustry

© European Union, 2023. Reuse of this document is allowed, provided appropriate credit is given and any changes are indicated.

defence-industry-space.ec.europa.eu, 2025.04.01

Résztvevők

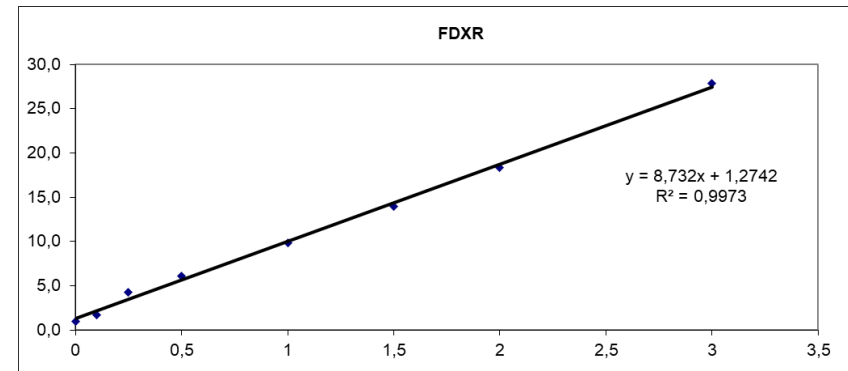
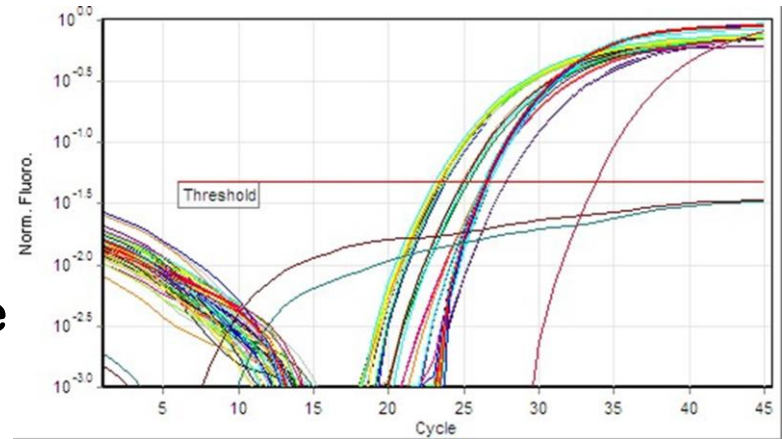
BIR	Németország
MF	ChipShop
DIFESA	Olaszország
INCT	Lengyelország
NNGYK	Magyarország
UNOB	Cseh Köztársaság
UAB	Spanyolország
BfS	Németország
UGent	Belgium
IST	Portugália
IRBA	Franciaország
UKE	Németország

RESILIENCE projekt

- NNGYK-SSFO-SOO - SP2 alprojekt: „Early and high throughput diagnosis of acute and late radiation-induced human health effects in preparation of RN events” – alprojekt koordinátor: prof. dr. med. Michael Abend, Bundeswehr Institute of Radiobiology, München, Németország
- klinikai sugárterápiás betegek – sugársérültek modellezése
- citogenetikai vizsgálatok használata a három, klinikailag releváns csoport elkülönítésére (SOO)
- Célkitűzés: gyors PCR alapú diagnosztikai eszközök kidolgozása az akut sugársérültek prognózisához és transzkriptomikai, bioinformatikai valamint epidemiológiai vizsgálatok felhasználása a késői sugárhatások prognózisához.

Génexpressziós vizsgálatokon alapuló módszerek

- mintavétel: vér, nyál
- nincs szükség a sejtek tenyésztésére
- munkaidő: 4 óra
- qPCR alapú módszer: radiogén génexpressziós változásokat követ
- nagy mintaszám gyors feldolgozására alkalmas
- expozíció utáni pár napban használható
- lab-on-chip eljárás kidolgozása
 - helyszíni prognózis
 - minta kryoprezerváció



**Köszönöm a megtisztelő
figyelmet!**

kis.eniko@nngyk.gov.hu