

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2024

Viktorie Gajdošová

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií

Experimentální model radiční dermatitidy

2024

Viktorie Gajdošová

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií
Akademický rok: 2022/2023

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Viktorie Gajdošová**
Osobní číslo: **Z21199**
Studijní program: **B0914P360014 Radiologická asistence**
Téma práce: **Experimentální model radiační dermatitidy**
Téma práce anglicky: **Experimental model of radiation dermatitis**
Zadávající katedra: **Katedra klinických oborů**

Zásady pro vypracování

1. Studium literatury, sběr informací a popis současného stavu řešené problematiky.
2. Stanovení cílů a metodiky práce.
3. Příprava a realizace výzkumného šetření dle stanovené metodiky.
4. Analýza a interpretace získaných dat.
5. Zhodnocení výsledků práce.

Rozsah pracovní zprávy: **35 stran**
Rozsah grafických prací: **dle doporučení vedoucího**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**

Seznam doporučené literatury:

- ČIHÁK, Radomír, 2016. *Anatomie: Třetí, upravené a doplněné vydání*. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-5636-3.
- HAVRÁNKOVÁ, Renata et al., 2020. *Klinická radiobiologie*. Praha: Grada Publishing. 184 s. ISBN 978-80-247-4098-0.
- KANITAKIS, Jean, 2002. *anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin*. *European Journal of Dermatology* [online]. Montrouge, France: John Libbey Eurotext 12(4), 390–401 [cit. 2023-04-05]. ISSN 1952-4013.
- SINGH, Manni, Afsaneh ALAVI, Rebecca WONG, Sadanori AKITA, 2016. *Radiodermatitis: a Review of Our Current Understanding*. *am J Clin Dermatol* [online]. Springer Links, 17, 277–292. [cit. 2023-03-11]. ISSN 1179-1888. DOI: 10.1007/s40257-016-0186-4
- ZASADZIŃSKI, Konrad, Mateusz Jacek SPAŁEK a Piotr RUTKOWSKI, 2022. *Modern Dressings in Prevention and Therapy of acute and Chronic Radiation Dermatitis-A Literature Review*. *Pharmaceutics* [online]. Basel, Switzerland, 14(6):1204. [cit. 2023-04-08]. ISSN 1999-4923. DOI: 10.3390/pharmaceutics14061204

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Anna Carrillo, Ph.D.**
Katedra klinických oborů

Datum zadání bakalářské práce: **1. prosince 2022**
Termín odevzdání bakalářské práce: **24. dubna 2024**

doc. RNDr. ThLic. Karel Sládek, Ph.D., MBA v.r.
děkan

L.S.

Mgr. Zuzana Červenková, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 1. března 2024

PROHLÁŠENÍ AUTORA

Prohlašuji:

Tuto bakalářskou práci s názvem Experimentální model radiační dermatitidy jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 24. dubna 2024

Viktorie Gajdošová v. r.

PODĚKOVÁNÍ

Největší poděkování patří Mgr. Anně Carrillo, Ph.D., která věnovala spoustu času mé bakalářské práci, poskytla mi mnoho užitečných informací a bez které by se experiment nepodařilo neuskutečnit. Stejné poděkování patří jejím kolegyním, které ji v nepřítomnosti zastupovaly a všem ostatním, kteří mě motivovali k úspěšnému dokončení studia.

ANOTACE

Tato bakalářská práce popisuje a vyhodnocuje radiační dermatitidu u laboratorních myší. Teoretická část se zabývá základními fakty o struktuře lidské a myší kůže a vysvětluje hlavní příčiny vzniku tohoto nežádoucího účinku ionizujícího záření. Výzkumná část je věnována experimentu, který sleduje projevy radiační dermatitidy na laboratorních myších kmenů C57Bl/6 a BALB/c s cílem objasnit problematiku častých nežádoucích účinků při léčbě ionizujícím zářením.

KLÍČOVÁ SLOVA

Radiační dermatitida, laboratorní myš, kůže, ionizující záření, experiment, hodnotící stupnice

EXPERIMENTAL MODEL OF RADIATION DERMATITIS

ANNOTATION

This bachelor thesis describes and evaluates radiation dermatitis in laboratory mice. The theoretical part deals with basic facts about the structure of human and mouse skin and explains the main causes of this adverse effect of ionizing radiation. The research part is devoted to an experiment that monitors the manifestations of radiation dermatitis on laboratory mouse strains C57Bl/6 and BALB/c in order to clarify the issue of common adverse effects in ionizing radiation treatment.

KEYWORDS

Radiation dermatitis, laboratory mouse, skin, ionizing radiation, experiment, classification scales

OBSAH

Úvod	13
Cíl práce.....	15
1. KŮŽE	16
1.1 Kůže člověka.....	17
1.1.1 Hypodermis (podkožní vazivo)	18
1.1.2 Dermis (škára).....	18
1.1.3 Epidermis (pokožka).....	18
1.2 Kůže myši	19
1.3 Radiosenzitivita kůže	22
1.3.1 Tkáňové (deterministické) účinky záření	25
1.3.2 Prahové dávky.....	27
2. RADIAČNÍ DERMATITIDA.....	29
2.1 Projevy radiační dermatitidy.....	30
2.2 Akutní změny.....	32
2.3 Chronické změny	33
2.4 Rizikové faktory	34
2.4.1 Lokalizace na těle	35
2.4.2 Genetické predispozice	35
2.4.3 Přídavné terapie	36
2.4.4 Celková dávka a doba záření	37
2.5 Hodnotící stupnice	37
2.6 Péče o postižené oblasti	37
3. DERMATITIDA PŘI RADIOLOGICKÝCH VÝKONECH.....	38
3.1 Radiodiagnostika	38
3.2 Radioterapie	39
3.3 Intervenční výkony	40

3.4	Mamografie.....	41
4.	VÝZKUMNÁ ČÁST.....	43
4.1	Popis laboratorního modelu.....	43
4.2	Průběh ozařování.....	44
4.3	Hodnotící stupnice projevů radiační dermatitidy.....	46
4.4	Sběr a vyhodnocování dat.....	47
5.	VÝSLEDKY.....	48
5.1	Fotodokumentace výsledků experimentů.....	48
5.2	Vliv ionizujícího záření na přežívání.....	53
5.3	Váhy a skóre.....	55
5.4	Lokalizace projevů RD.....	62
5.5	Odpadávání ocasů.....	65
6.	DISKUZE.....	68
7.	ZÁVĚR.....	71
8.	POUŽITÁ LITERATURA.....	73
9.	PŘÍLOHY.....	82

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 - Schéma vrstev kůže.....	17
Obrázek 2 - Mechanismus obnovy pokožky.....	19
Obrázek 3 - Rozdíly ve stavbě lidské a myší kůže	21
Obrázek 4 - Diagram používaných modelů	22
Obrázek 5 - Elektromagnetické spektrum	24
Obrázek 6 - Pronikavost radioaktivního záření	25
Obrázek 7 - Akutní radiační dermatitida u karcinomu prsu	33
Obrázek 8 - Chronická radiační dermatitida.....	34
Obrázek 9 - Radioterapie	39
Obrázek 10 - Porovnání onkologických pacientů mezi ČR a Evropou	40
Obrázek 11 - Erytém na levé ruce.	41
Obrázek 12 - Mamografické vyšetření	42
Obrázek 13 - A – Uložení myší do plastových kójí, B – Odstínění olověnými bloky, C – Clonění.....	45
Obrázek 14 - Stupeň 0 - bez projevů.	48
Obrázek 15 - Stupeň 0,5 - rozsáhlá epilace.	49
Obrázek 16 - Stupeň 0,5 – hyperpigmentace.....	49
Obrázek 17 - Stupeň 1 - rozsáhlá epilace, mírný erytém.....	50
Obrázek 18 - Stupeň 1,5 - jednoznačný erytém, hyperpigmentace, mírná epilace.....	50
Obrázek 19 - Stupeň 2 – vlhká deskvamace, střední erytém.	51
Obrázek 20 - Stupeň 2,5 – dekvamace kořene ocasu.	52
Obrázek 21 - Stupeň 3 - vlhká deskvamace, krvácení po poranění.....	52
Obrázek 22 - Stupeň 3,5 - odlupování velkých kusů kůže, vlhká deskvamace mimo záhyby.	53
Obrázek 23 - Úhyn myší.....	53
Obrázek 24 - Graf úhynů v jednotlivých skupinách.	54
Obrázek 25 - Úbytek váhy myši.	55
Obrázek 26 - Průměrná váha myši kmene BALB/c.	57
Obrázek 27 - Průměrné skóre myši kmene BALB/c.	59
Obrázek 28 - Průměrná váha myši kmene C57Bl/6.	60
Obrázek 29 - Průměrné skóre myši kmene C57Bl/6.	62
Obrázek 30 - Počet případů beze změny.	63
Obrázek 31 - Lokalizace mírné epilace.	63

Obrázek 32 - Lokalizace zvýšené pigmentace.....	64
Obrázek 33 - Celková lokalizace projevů.....	65
Obrázek 34 - Průběh znekrotizování kořene ocasu.....	66
Obrázek 35 - Stupeň 0,5 – bez ocasu, hyperpigmentace.....	66
Obrázek 36 - Stupeň 1 - bez ocasu, rozsáhlá epilace, střední erytém.....	67
Obrázek 37 - Stupeň 4 – odlupování velkých kusů kůže, nekróza tkáně.....	67

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 - Hlavní rozdíly mezi myší a lidskou kůží.....	21
Tabulka 2 - Projevy RD, prahové dávky a doby nástupu.....	28
Tabulka 3 - Závislost projevů RD kůže na absorbované dávce.....	31
Tabulka 4 - Klinické projevy akutní radiační dermatitidy.....	32
Tabulka 5 - Vnitřní a vnější rizikové faktory.....	35
Tabulka 6 - Celkový počet myší kmene BALB/c.....	46
Tabulka 7 - Celkový počet myší kmene C57Bl/6.....	46
Tabulka 8 - Vlastní hodnotící stupnice.....	47
Tabulka 9 - Jednotlivá úmrtí myší kmene BALB/c v konkrétních týdnech.....	54
Tabulka 10 - Jednotlivá úmrtí myší kmene C57Bl/6 v konkrétních týdnech.....	55
Tabulka 11 - RTOG hodnotící stupnice.....	83
Tabulka 12 - CTCAE hodnotící stupnice.....	84
Tabulka 13 - CTCAE v 4.0 hodnotící stupnice.....	85
Tabulka 14 - NCI CTCAE v. 5.0 hodnotící stupnice.....	86
Tabulka 15 - Specifikace ozařování chisobaltem ^{60}Co 2023 - NOVÝ ZDROJ.....	87

Seznam zkratk a značek

ARD	Akutní radiační dermatitida
CRD	Chronická radiační dermatitida
CTCAE	Společná terminologická kritéria pro nežádoucí příhody [Common Terminology Criteria for Adverse Events]
EORTC	Evropská organizace pro výzkum a léčbu rakoviny [European Organisation for Research and Treatment for Cancer]
IR	Infračervené záření
IZ	Ionizující záření
NCI	Národní onkologický institut [National Cancer Institute]
RD	Radiační dermatitida
RTOG	Skupina pro radiační onkologii [Radiation Therapy Oncology Group]
UV	Ultrafialové záření
UVA	Typ ultrafialového záření s nejdelší vlnovou délkou
UVB	Typ ultrafialového záření působící na pokožku
UVC	Typ ultrafialového záření s nejkratší vlnovou délkou

ÚVOD

Kůže představuje neodmyslitelnou součást těla jakékoli živé bytosti. Nejenže zakrývá veškeré vnitřní orgány, svaly i cévy, ale probíhá v ní spousta život-esenciálních jevů včetně hojivých procesů po poranění nebo termoregulace. Zároveň obsahuje mnoho vysoce senzitivních nervových zakončení, díky kterým jedinec pohmatem vnímá například teplotu, tlak nebo bolest. Protože je vnímání bolesti základním varovným signálem, že je tělo vystaveno nebezpečí, kůže a nervová zakončení mohou v nejzávažnějších případech zachránit jedinci život. Kůže se tak stává nepostradatelným orgánem nejen z hlediska fyzického zdraví. Její estetičnost hraje srovnatelně významnou roli v celkovém vnímání jedince.

Významné ovlivnění funkce kůže může být způsobeno mimo jiného vystavením vysokým dávkám ionizujícího záření (IZ). Vystavení ionizujícímu záření nijak nebolí a není možné ho jakkoli vnímat, avšak v organismu a na kůži vyvolává znatelné změny, které vedou k poškození ozářeného jedince. Poškození má zpravidla dvě příčiny – jednak se záměrně používá v onkologii na léčbu nejrůznějších nádorů při radioterapiích, anebo jsou jimi postiženy oblasti, ve kterých došlo k úniku radioaktivních látek z jaderných elektráren nebo k výbuchu atomových bomb během válek. U cíleného ozařování se dávky pohybují v desítkách jednotek, kdežto při únicích a výbuších se jednorázová dávka může vyšplhat až na tisícínásobky dávek používaných v radioterapii. Ikonickým příkladem je výbuch atomové elektrárny v Černobylu roku 1986, při němž radioaktivní oblak zasáhl celou východní Evropu. V epicentru výbuchu a nejbližším okolí byla po obdržení takovýchto dávek šance na přežití nulová. Někteří pracovníci elektrárny a hasiči zemřeli na místě, jiní v nemocnici. Radiační dermatitidou nebo pozdními stochastickými účinky záření bylo postiženo vysoké procento nejen zasahujícího personálu, ale i přihlízejících obyvatel města. Poškození bylo nevyhnutelné a jeho průběh velmi rychlý.

Sledování a zamezování výskytu radiační dermatitidy je žádoucí při výše zmíněných radioterapiích. Zde je dávka upravena tak, aby maximálně poškodila nádorové buňky a zároveň co nejméně ovlivnila zdravé orgány a tkáně. Teoretický způsob by se mohl zdát jednoznačný a snadno proveditelný, nicméně ani moderní medicína si zatím nezvládne poradit s reakcí kůže na IZ. U většiny pacientů podstupujících radiační léčbu se nějaká forma radiační dermatitidy projeví a záleží na přístupu personálu i pacienta k léčbě tohoto nežádoucího účinku. Čím kvalitněji se péče provádí, tím menší je riziko zhoršení stavu a chronického poškození.

Teoretická část práce se zaměřuje na rozbor a porovnání lidské kůže s kůží myši a shrnuje dosavadní poznatky o radiační dermatitidě. V kontextu klinické praxe krátce rozebírá rizikové faktory pro vznik tohoto poškození a možnosti její léčby.

Výzkumná část se zabývá samotným experimentem. Je zde popsána metoda postupu, schéma navrhnutých experimentů a hodnotící kritéria. Zakončena je výběrem fotografií mapujících jednotlivá stádia poškození.

CÍL PRÁCE

Cílem teoretické části je obecně popsat ionizující záření a objasnit problematiku radiačního poškození kůže, jeho průběhu a charakteristiky projevů.

Cílem výzkumné části práce je experimentálně zavést model radiační dermatitidy na Katedře radiobiologie Vojenské lékařské fakulty a popsat její průběh po celotělovém ozáření:

1. U myší kmene C57Bl/6 a
2. U myší kmene BALB/c

TEORETICKÁ ČÁST

1. KŮŽE

Kůže je orgán tvořící jak anatomickou, tak fyziologickou bariéru mezi zevním a vnitřním prostředím organismu. Je zároveň důležitým smyslovým orgánem, podílí se na látkové výměně a zúčastňuje se procesu termoregulace (Tichý, 2004).

Obdobně jako člověk procházel evolucí, procházela i jeho kůže značnými změnami, z nichž každá měla svůj význam. Největší spekulace se vedou ohledně markantní ztráty ochlupení, jenž dopomáhalo pravěkým lidem k jejich odolnosti vůči chladu. Historikové tento jev přisuzují globálnímu oteplování, během kterého si člověk potřeboval své vnitřní prostředí ochlazovat (Jablonski, 2021). Jelikož ochlupení kůže u savců slouží mimo jiné jako ochrana před UV zářením, ztráta ochlupení při oteplování se jeví jako značně neefektivní. Z této teorie si jiné přístupy berou pouze část popisující potřebu ochlazování. Říkají, že člověk musel pro přežití lovit zvěř, která byla vůči němu mnohonásobně rychlejší a vytrvalejší, a tak se jí musel do jisté míry přizpůsobit. Jednou z možností byla ztráta ochlupení, které ho „přehřívalo“ a způsobovalo hypertermii. Méně ochlupený člověk mohl rychleji vydávat teplo z těla, čímž se rychleji a více ochlazoval. Tím se mu prodloužila možná doba běhu za kořistí, a v návaznosti na tento pokrok se zlepšily i celkové lovecké schopnosti (Brettmann a de Guzman, 2018).

Spolu se ztrátou ochlupení se lidem v závislosti na podnebném pásmu měnil také kožní pigment, jinými slovy přibývaly nebo ubývaly melanocyty v kůži určující její barvu. Populace zdržující se v oblastech, kde je vystavení UV záření velmi významné, mají v kůži vysoký počet pigmentových buněk melanocytů, které pomáhají regulovat prostup UV záření. Jelikož toto záření ve vysokých dávkách poškozuje DNA a stává se karcinogenní, prováděly se výzkumy odolnosti pigmentované a nepigmentované kůže, které zjistily, že lidé s tmavší barvou kůže jsou méně náchylní ke vzniku rakoviny tohoto orgánu (Gloster a Neal, 2006).

Kůže je složena ze tří vrstev – **epidermis** (pokožka), což je v podstatě rohovějící vrstevnatý dlaždicový epitel etkodermového původu, **dermis** (škára) – vazivová vrstva, která vznikla diferenciací dermatomů. V hloubce škára přechází v **hypodermis** (podkožní vazivo), která připojuje kůži k přilehlým tkáním a může obsahovat ostrůvky tukové tkáně – *panniculus adiposus* (Tichý, 2004).

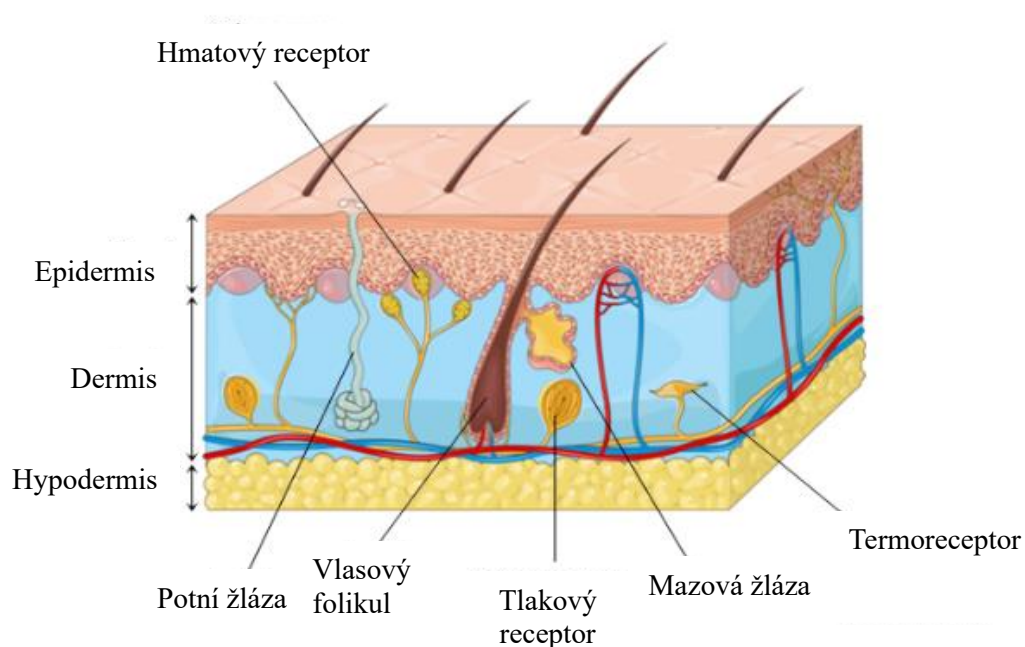
Funkce kůže se dá shrnout do šesti nejdůležitějších bodů:

- tvoří bariéru mezi vnějším a vnitřním prostředím organismu,
- podílí se na látkové výměně,
- zúčastňuje se termoregulace,
- udržuje homeostázu v těle,
- umožňuje přenos sensorických informací,
- zabraňuje nadměrné ztrátě vody (Kanitakis, 2002; Tichý, 2004).

Vysoká rychlost buněčného dělení (proliferace) v epidermis a epitelové tkáni obecně a skutečnost, že tato tkáň je nejčastěji vystavena fyzikálnímu a chemickému působení, má za následek mimořádně vysokou míru vzniku rakoviny kůže ve srovnání s jinými typy nádorových onemocnění.

1.1 Kůže člověka

Kůže je největším orgánem lidského těla, tvoří asi 15% celkové tělesné hmotnosti dospělého člověka (Kanitakis, 2002). Krycí systém je tvořen kůží a jejími deriváty, které jsou znázorněny na obrázku 1.



Obrázek 1 - Schéma vrstev kůže (Štefánek, 2011, upraveno autorem).

1.1.1 Hypodermis (podkožní vazivo)

Podkožní vazivo je nejhlubší vrstva uložená pod škárrou, která se však za vlastní součást kůže nepovažuje (Merkunová, 2008). Mohutnost této vrstvy závisí na výživě jedince (Fiala, 2015). Jelikož je tvořena primárně lipidovými buňkami, spočívá důležitost této vrstvy ve schopnosti zabraňovat uvolňování tepla z těla a udržovat v sobě přebytečnou energii z potravy (Souci a Denesvre, 2021).

1.1.2 Dermis (škára)

Škára je bohatě prokrvená vrstva obsahující kolagen a elastická vlákna. Obě tyto složky poskytují pevný podklad v tahu kůže. Dermis prochází spousta důležitých funkčních systémů včetně cévního nebo lymfatického a vystupují z ní nervová zakončení zodpovědná za pocity tepla a doteku, žlázy s vnější sekrecí a chlupy. Mazové žlázy mají významný podíl na vytváření bariéry na pokožce, neboť produkují kožní maz, emulzi vody a oleje. Tyto produkty se skrze vlasové folikuly dostávají na povrch epidermis a vytváří hydrolipidický film. Dermis se dělí na dvě vrstvy *stratum papillare* – povrchovou vrstvu, která je spojená s epidermis, a *stratum reticulare* – hlubokou vrstvu, jež se prolíná s podkožním vazivem (Fiala, 2015; Čihák, 2016; Rube et al., 2024).

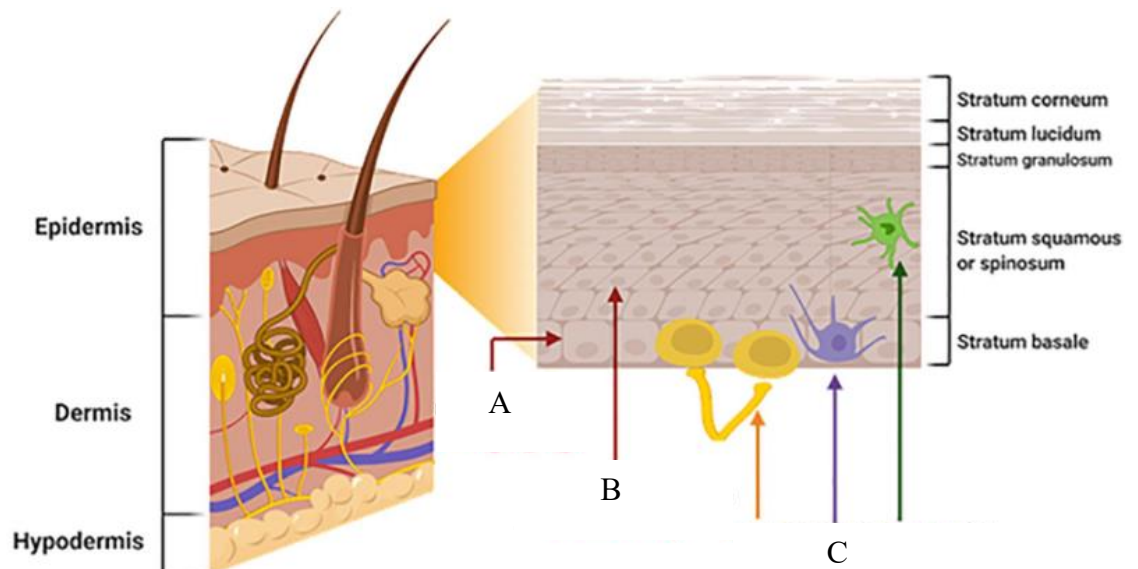
1.1.3 Epidermis (pokožka)

Pokožka je nejsvrchnější vrstvou, která je tvořena vrstevnatým dlaždicovým epitelem ektodermového původu (Kanitakis, 2002). Epidermis se skládá ze čtyř základních typů buněk – keratinocyty, melanocyty, Langerhansovy buňky a Merkelovy buňky. Největší zastoupení mají keratinocyty (až 90 %), které zajišťují obnovu pokožky (Martin, Vulin a Hendry, 2016). K pokožce zároveň patří její deriváty – chlupy, nehty a kožní žlázy (Čihák, 2016). Vzhledem k tomu, že se v epidermis nenachází žádné cévy, závisí na dermis, aby jí předala dostatečné množství živin pro udržení homeostázy (Rube et al., 2024).

Mechanismus obnovy epidermis

Obnova epidermis začíná v nejspodnější části (bazální vrstvě), ve které se nachází nezralé keratinocyty. Ty se v průběhu svého zrání posouvají směrem k povrchu pokožky, kde se po konečném dozrání zploští a vytvoří ochrannou vrstvu korneocytů. Tento epitel se směrem k povrchu mění na rohovou vrstvu – *stratum corneum*, která plní hlavní funkci kůže –

nepromokavou ochranu vnitřního prostředí od vnějšího. Celý proces obnovy epidermis trvá 3-5 týdnů (Martin, Vulinová a Hendry, 2016).



Obrázek 2 - Mechanismus obnovy pokožky (Balcazár et al., 2020, upraveno autorem).

A – keratinocytární kmenové buňky s dlouhou životností

B – prolyferující keratinocyty s krátkou životností a aktivními mitochondriemi

C – Merkelovy buňky (žluté), melanocyty (fialové) a Langerhansovy buňky (zelené) s dlouhou životností a mitochondriemi

Při kontaktu s ionizujícím zářením mají keratinocyty zásadní imunoregulační ochrannou funkci, během které koordinují probíhající reakce imunitního systému. Cytokiny a chemokiny odvozené od keratinocytů mobilizují imunitní buňky v epidermis a dermis, čímž dají povel imunitnímu systému, který zahájí zánětlivou reakci. Zhoršování stavu je pak závislé na zvýšeném počtu chemokinů v poškozené tkáni, které přitahují neurofilní granulocyty¹. Ty v ozářené oblasti vyplavují látky toxické pro veškeré přítomné buňky a tím způsobí zhoršení. (Rübe et al., 2024).

1.2 Kůže myši

U člověka i myši obou kmenů se kůže skládá z velmi tenkého povrchového epitelu (epidermis), ze silnější vrstvy pojivové tkáně pod ní (dermis) a nakonec ze široké vrstvy tukové tkáně (hypodermis). Cyklický růst chlupů a udržení schopnosti ochrany před vnějšími vlivy je zajištěno širokou škálou epiteliálních a mezenchymálních buněk. Neustálá

¹ Neurofilní granulocyty – nejpočetnější leukocyty cirkulující v krvi člověka

obměna buněk je pak závislá na kmenových a progenitorových buňkách v epidermis, dermis i hypodermis, které jsou uváděny v činnost buď nepřetržitě nebo nárazově (Joost et al., 2020). Myší kůže je jedinečná tím, že obsahuje navíc tenkou vrstvu příčně pruhovaného svalstva *panniculosus carnosus*, která po poranění způsobuje rychlé stažení rány, odděluje kůži od vnitřních struktur a ovlivňuje biomechaniku hojení ran. U lidí se tato vrstva svaloviny vyskytuje pouze v dětství pojmenovaná jako platysma (Guo, 2016; Wong et al., 2010). U myší existují významné anatomické a fyziologické rozdíly mezi samčí a samičí kůží. Uvádí se, že samčí kůže je až o 40 % pevnější díky mnohonásobně silnější vrstvě dermis, zatímco samičí kůže má silnější vrstvy epidermis a hypodermis (Wong et al., 2010).

Růst chlupů se odehrává ve vlasovém folikulu. Ten prochází třemi fázemi – růst, regrese a klid. Fáze růstu se projevuje rychlým zvětšením vlasového folikulu na přibližně desetinásobek své velikosti a vlivem tohoto růstu způsobuje přestavbu všech tří vrstev kůže. Během fáze regrese je růst vlasového folikulu v útlumu a v klidové fázi se nijak nemění (Joost et al., 2020).

Rozdíly mezi lidskou a myší kůží

Lidská kůže je silnější (dosahuje šířky více než 100 mm), přiléhá k podkožním tkáním a vrstva epidermis je členitější než v kůži myši. Epidermis myší kůže je tenčí, obsahuje pouze 2-3 buněčné vrstvy, které snižují bariérovou funkci kůže. Naproti tomu je bohatá na dendritické buňky imunitního systému ($\gamma\delta$ DETCs). Tyto buňky předkládají ostatním buňkám imunitního systému antigeny na svém povrchu, díky čemuž imunitní systém zvýší produkci protilátek a tím se zesílí imunitní reakce (Zomer a Trentin, 2017).

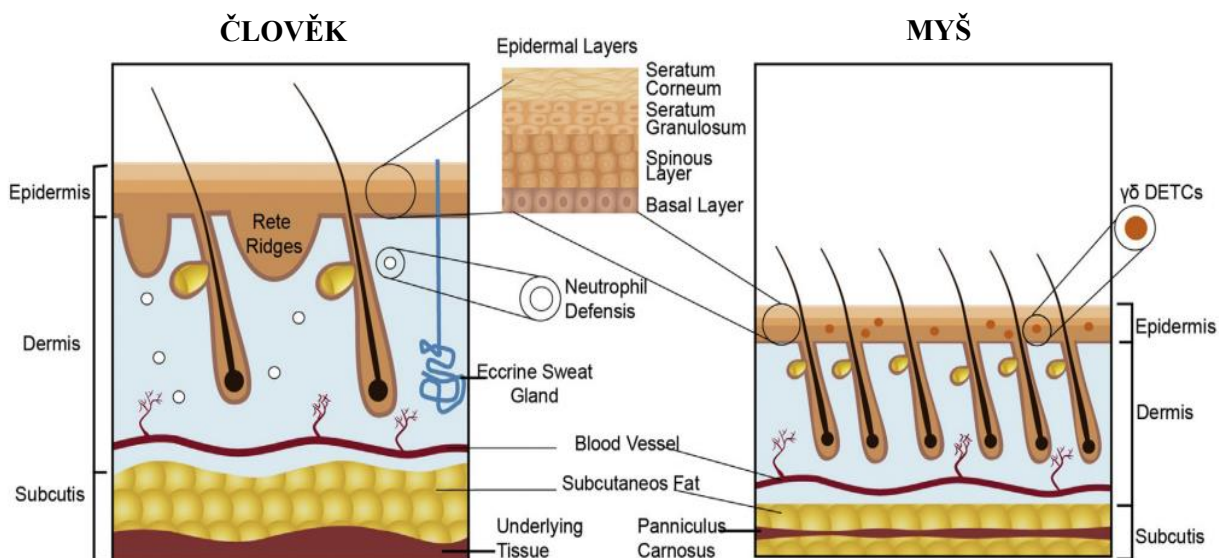
Myší kůže je pokryta hustou vrstvou chlupů, které vyrůstají z vlasových folikulů. Vlasové folikuly jsou propojené se vzpřimovacími svaly a nervovými zakončeními uloženými v dermis. Lidská kůže je naproti tomu ochlupená řídko a nerovnoměrně. U myší ochlupení dorůstá v časovém horizontu třech týdnů, zatímco u lidí se doba růstu může v závislosti na oblasti vyšplhat až na několik let. Rozdíl v hustotě ochlupení přikládá jistou výhodu myším, jelikož se v oblasti s vyšší hustotou ochlupení rány hojí rychleji než v méně ochlupených oblastech (Zomer a Trentin, 2017).

Hlavní rozdíly mezi myší a lidskou kůží jsou shrnuty v tabulce 1.

Tabulka 1 - Hlavní rozdíly mezi myší a lidskou kůží (Wong et al., 2010, upraveno autorem).

	Myš	Člověk
Délka cyklu růstu ochlupení	Zhruba 3 týdny	Záleží na oblasti
Potní žlázy	Nepřítomny v kůži, pouze v prsní tkáni	Přítomny v kůži, v axile, v blízkosti konečníku
Biomechanické vlastnosti	Volná, tenká, přizpůsobivá kůže	Silná, relativně tuhá, přilnavá k podkožním tkáním
Tloušťka hypodermis	Závislá na cyklu růstu ochlupení	Málo variabilní
Hlavní způsob hojení ran	Rychlé zatáhnutí svalové vrstvy	Tvorba granulační tkáně a reepitelizace
Vrstva epitelu	Neobsahuje zvlněné výčnělky mezi dermis a epidermis	Obsahuje zvlněné výčnělky mezi dermis a epidermis
Podkožní svalstvo	<i>Panniculosus carnosus</i>	V dětství pouze jako platysma

Na obrázku 3 jsou graficky znázorněny rozdíly ve stavbě lidské a myší kůže.



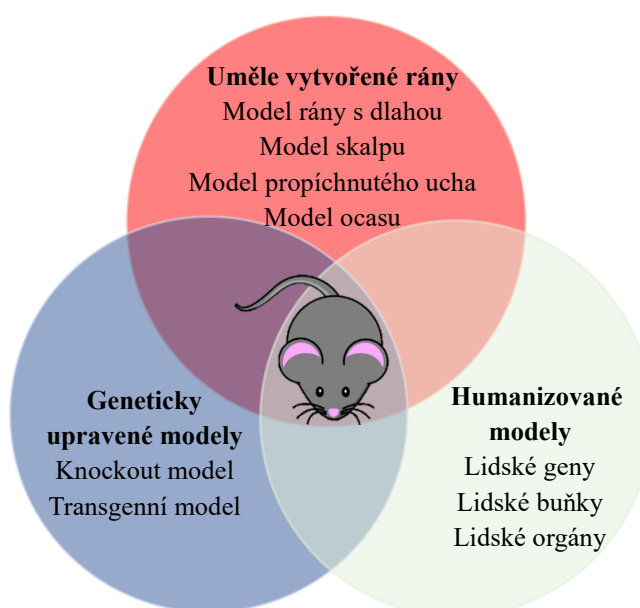
Obrázek 3 - Rozdíly ve stavbě lidské a myší kůže (Zomer a Trentin, 2017, upraveno autorem).

Pozn.:
 Rete ridges – zvlněné výčnělky
 Eccrine Sweat Glans – potní žlázy

Blood Vessels – cévy
 Subcutaneous Fat – podkožní tuk
 Underlying Tissue – podkladová tkáň

Modely experimentů

V laboratorním prostředí jsou myši ideálním kandidátem vhodným k využití při experimentech, jež se v běžné praxi aplikují. Diagram na obrázku 4 shrnuje modely experimentů uměle vytvořených ran, geneticky upravené modely a humanizované modely, které se používají k různým výzkumům a ve kterých mají myši nepostradatelný význam. Každý model má jistá pozitiva a negativa a kombinované využití těchto typů může znatelně zvýšit přesnost výsledků (Zomer a Trentin, 2018).



Obrázek 4 - Diagram používaných modelů (Zomer a Trentin, 2018, upraveno autorem).

Výsledky testování hojení ran na myších se dají aplikovat na lidský model. Důležitý je ale fakt, že lidská kůže má ve srovnání s kůží myši silnější dermis a vícevrstevnou epidermis. Tyto anatomické a fyziologické rozdíly je třeba brát v úvahu při interpretování výsledků experimentů na myších modelech (Dunn et al., 2013; Rube et al., 2024).

1.3 Radiosenzitivita kůže

Kůže není citlivá pouze na IZ. Různými způsoby reaguje rovněž s ostatními elektromagnetickými zářeními, mezi které patří rádiové vlny, mikrovlny, infračervené záření (IR), viditelné světlo, ultrafialové záření (UV), rentgenové záření a záření gama.

Rádiové vlny mají rozsah vlnové délky od 2000 m po 1 mm. Využívá se například v mobilních telefonech, u kterých se s jejich prudkým rozvojem v 90. letech 20. století zvýšila úroveň záření na obyvatelstvo. Dlouhodobé držení zařízení vydávajících nízkofrekvenční

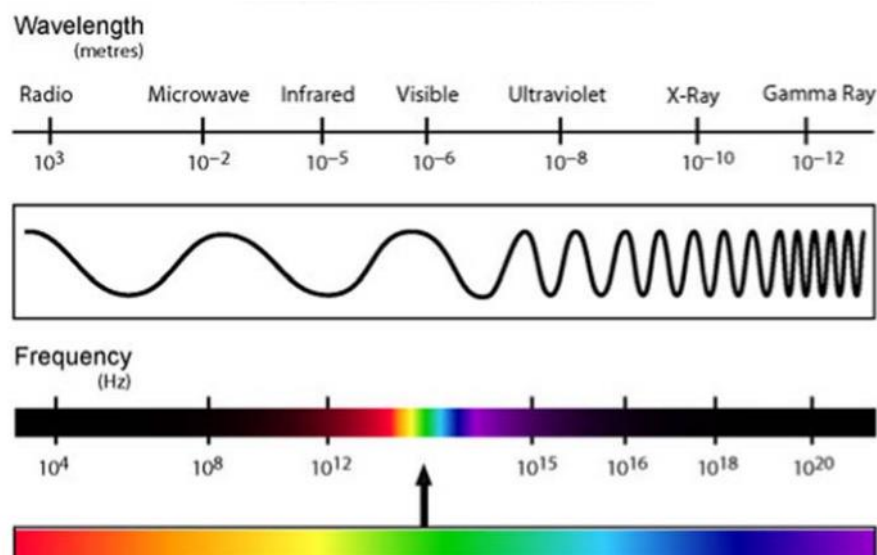
rádiové vlny může za určitých podmínek zvýšit teplotu organismu přibližně o 1°C. Z hlediska radiačního poškození však nemají žádný vliv na kůži, neboť nepodléhají ionizaci (Sight et al., 2018).

Mikrovlny jsou rovněž schopny způsobit tepelná poškození organismu, avšak nezapříčiňují vznik radiační dermatitidy. Jejich vlnová délka se pohybuje od 0,4 mm po 15 cm. Mikrovlny se stále častěji a úspěšně aplikují při léčbách nádorových onemocnění a mikrobiálních infekcí, kde dokáží cíleně redukovat nežádoucí buňky (Gartshore, Kidd a Joshi, 2021).

Lasery vyzařující infračervené světlo (IR) jsou nejčastěji využívány při léčbě kožních onemocnění pleti. Vlnová délka IR je v rozmezí 760 nm až 1 mm. Absorpce infračerveného záření vede ke zvýšení intracelulární teploty v buňce, což může mít vliv na zmírnění stárnutí buněk kůže. Účinky IR záření na kůži jsou nadále pozorovány a testovány (Cios et al., 2021).

Ultrafialové záření je vyzařováno Sluncem a je nezbytné pro život na Zemi. UV záření je rozděleno do třech skupin podle různých biologických vlastností: UVA (vlnová délka 320–400 nm), UVB (280–320 nm) a UVC (200–280 nm). Nulové riziko poškození kůže představuje UVC, jehož většina je blokována ozónovou vrstvou Země. Ta je schopna odstínit také část UVB záření, které prostupuje pouze do hloubky epidermis. Naproti tomu UVA záření snadno prostoupí skrz ozónovou vrstvu a je absorbováno hlubšími vrstvami dermis. Celkově má UV záření nepříznivé účinky na kůži – způsobuje poškození buněk, přispívá ubývání kolagenu v kůži, urychluje jejich stárnutí a vyvolává procesy kancerogeneze². UVB záření způsobuje zvýšenou produkci reaktivních volných radikálů ve vazivových tkáních, poškození DNA a mitochondrií v buňkách, což vede k apoptóze, snížení proliferace buněk a k fibróze kůže (Cios et a., 2021).

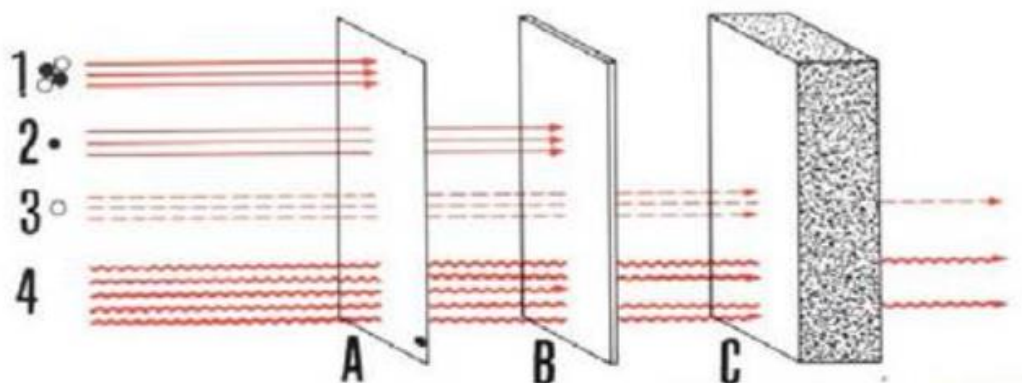
² Kancerogeneze – proces změn vedoucí k přeměně zdravé buňky na buňku nádorovou (Slovník cizích slov)



Obrázek 5 - Elektromagnetické spektrum (Donya et al., 2014).

Jedinou skupinou záření v elektromagnetickém spektru, která je schopna způsobit radiační dermatitidu, je skupina záření podléhajících ionizaci. Ionizující záření (IZ) je jakékoli elektromagnetické nebo částicové záření o takovém množství energie, které je schopno vytrhnout elektrony z vnějších slupek obalu atomů, jež se dostanou do kontaktu s tímto druhem zářením. Tato definice platí pro část spektra elektromagnetického záření, která je specifická velmi krátkou vlnovou délkou a vysokou frekvencí. Mezi zástupce IZ se řadí záření gama, rentgenové záření, proud alfa částic a proud neutronů (Kiang a Olabisi, 2019).

Obrázek 6 schematicky popisuje pronikavost jednotlivých druhů záření. Záření alfa má největší částice a nejkratší dolet ve tkáni, proto pro její odstínění stačí obyčejný list papíru. Na odstínění beta záření se středně velkými částicemi je potřeba tenká vrstva hliníku nebo oceli. Neutrony jsou subatomárními částicemi odštěpujícími se z jádra atomu, snadno projdou i olovem, proto je k jejich odstínění potřeba silné vrstvy betonu. U gama záření, protože je tvořeno rovněž velmi malými částicemi, je k odstínění potřebná dostatečně silná vrstva betonu nebo slabší vrstva olova.



1 – záření alfa, 2 – záření beta, 3 – proud neutronů, 4 – záření gama;
 A – list papíru, B – ocelový plech, C – betonová stěna

Obrázek 6 - Pronikavost radioaktivního záření (Rak, 2011, upraveno autorem).

Mechanismus účinku ionizujícího záření

Záření může interagovat v buňkách dvěma způsoby – **přímý a nepřímý mechanismus**. Přímý mechanismus je definován jako reakce ionizujícího záření přímo s jádrem buňky, ve kterém se nachází genetická informace jedince. Nepřímý mechanismus je pak popisován jako interakce záření s vodou, z níž je buňka z 80 % tvořena, čímž se vyprodukují volné radikály (především H_2O^+ a OH^-) a ty následně útočí na kritické struktury v buňce – jádro. Tyto volné radikály způsobují chemické změny v buňce, které vedou k jejímu biologickému poškození (Súkupová, 2018).

1.3.1 Tkáňové (deterministické) účinky záření

K deterministickým (časným) účinkům dochází, pokud je více buněk usmrcených zářením než buněk zdravých a neozářených (Havránková et al., 2020). Deterministické účinky jsou závislé na **prahové dávce** – minimální velikosti dávky, nad jejíž hranicí se účinky vždy začnou projevovat. Při dávkách nižších, než je prahová hodnota, se deterministické účinky neprojeví, neboť jsou okolní buňky schopny zastoupit usmrcené buňky v jejich funkci. Při překročení prahové dávky už je usmrceno takové množství buněk, že nejsou schopny stoprocentně pokrýt vzniklý deficit a projeví se poškození (Súkupová, 2018). Platí, že s každou další dávkou roste závažnost projevů deterministických účinků a zároveň se zkracuje doba mezi ozářením a klinickým projevem (Kumar, De Jesus, 2023). V praxi se vedle prahové dávky používá veličina *letální dávka* ($\text{LD}_{50/30}$), která znamená, že v případě ozáření určitého

počtu lidí se u 50 % z nich očekává smrt do 30 dní (Havránková et al., 2020). Mezi deterministické účinky patří:

- akutní radiační syndrom,
- radiační dermatitidu (poškození kůže),
- radiační kataraktu,
- poruchy fertility³,
- poškození zárodku a plodu (Pelclová a kol., 2014).

Důsledky odumírání buněk po jednorázovém ozáření vysokými dávkami se projevují v řádech dnů a týdnů. Poškození kůže se zpravidla projeví do 24 hodin po ozáření, při kterém byla překročena prahová dávka 2 Gy. Intenzita projevu závisí na velikosti dávky, u nižších dávek se objevuje erytém, při vyšších dávkách kolem 15 a více Gy se může porušit celistvost kůže (Súkupová, 2018).

Katarakta je definována jako neprůhlednost normálně průhledné krystalické čočky oka a je často spojována se stárnutím. Dávka potřebná pro vznik radiační katarakty je 0,5 Gy nezávisle na dávkovém příkonu (Hamada, Azizova a Little, 2020).

Dalším deterministickým účinkem je porucha fertility (neplodnost). Při ozáření pohlavních orgánů opět záleží na velikosti dávky. U mužských pohlavních buněk se projeví dočasná sterilita při dávkách 2-3 Gy, která by měla do 10-24 měsíců od ozáření odeznít. Po dávkách překračujících 6 Gy hrozí trvalá sterilita. Nejcitlivějšími mužskými gonádovými tkáněmi jsou prvotní zárodečné buňky spermatogonie, které se poškozují už při dávce menší než 1 Gy (De Felice et al., 2019). U ženských pohlavních buněk záleží na velikosti dávky i na věku ženy. Pohlavní orgány mladých dívek jsou výrazně citlivější než pohlavní orgány žen ve fertilním věku a starších žen v menopauze. U mladých dívek stačí dávka menší než 2 Gy, aby se poškodila polovina prvotních buněk oocytů a udává se, že dávka 25-50 Gy by způsobila trvalou neplodnost u třetiny mladých žen a u téměř všech žen starších 40 let (Marci et al., 2018).

Různé části těla mají různou radiosenzitivitu. Nejcitlivějšími oblastmi jsou přední část krku, podkolenní prostory, končetiny, dlaně a chodidla, hrudník, břicho a obličej (Brown a Ruzicidlo, 2010), při jejichž ozáření je velmi vysoká pravděpodobnost vzniku radiační

³ Ozáření pohlavních buněk se nepřenáší na potomstvo, porucha plodnosti se tak projeví pouze u rodičů (Havránková, 2020).

dermatitidy. Vysoce citlivými jsou dále vlasové folikuly a prsní tkáň. Nejnáchylnějšími jsou pacienti s rakovinou prsu, hlavy a krku, plic nebo rakovinou kůže. Důvodem je zpravidla vyšší radiační dávka na kůži (Bernier et al., 2008), se kterou zákonitě souvisí přímá úměrnost mezi vznikem poškození a velikostí ozařované plochy. Projevy poškození se zhoršují se zvyšující se dávkou a dávkovým příkonem, se zvětšující se velikostí poškozené plochy a na základě typu a energie záření. Platí přitom, že čím větší částice tvoří dané záření, tím menší má záření pronikavost. Základními způsoby ochrany před ionizujícím zářením jsou:

1. Ochrana časem,
2. Ochrana stíněním,
3. Ochrana vzdáleností (Havránková, 2020)

1.3.2 Prahové dávky

Nejvíce radiosenzitivními buňkami jsou hojně se množící a okysličené buňky, které se nachází v kostní dřeni, reprodukčním systému a gastrointestinálním traktu, v kůži, svalech a mozku. V krycí soustavě jsou pak nejcitlivějšími bazální keratinocyty, kmenové buňky vlasového folikulu a pigmentové buňky melanocyty (Bennardo et al., 2021).

Nejčastěji pozorované projevy akutních a pozdních změn na kůži, minimální dávka nutná pro jejich projev a přibližná doba vzniku jsou uvedeny v tabulce 2. Mezi akutní změny patří časný erytém, epilace, hyperpigmentace, suchá a vlhká deskvamace a ulcerace⁴. Do pozdních účinků IZ se řadí pozdní ulcerace, nekróza tkáně, fibróza a teleangiektázie⁵.

⁴ Ulcerace – vznik vředu

⁵ Teleangiektázie – charakteristické rozšíření drobných kapilár na kůži (Bradáčová et al., 2023)

Tabulka 2 - Projevy RD, prahové dávky a doby nástupu (Ryan, 2012, upraveno autorem).

Akutní změny na kůži	Dávka [Gy]	Doba nástupu
Časný erytém	2	v řádu hodin
Mírný erytém, epilace	6-10	7-10 dní
Jednoznačný erytém, hyperpigmentace	12-20	2-3 týdny
Suchá deskvamace	20-25	3-4 týdny
Vlhká deskvamace	30-40	≥ 4 týdny
Ulcerace	> 40	≥ 6 týdnů
Pozdní změny na kůži		
Pozdní ulcerace	> 45	týdny po ozáření
Nekróza kůže	> 45	měsíce po ozáření
Fibróza	> 45	6 měsíců až ≥ 1 rok po ozáření
Teleangiektázie	> 45	

Nejběžnějším projevem poškození kůže je časný **erytém**, který je možné pozorovat už za několik hodin po ozáření dávkou vyšší než 2 Gy, jež je nastavena jako prahová dávka. Pokud dojde k jejímu překročení, vzniká **radiační dermatitida**.

2. RADIAČNÍ DERMATITIDA

Radiační dermatitida (RD) je definována jako kožní reakce vyvolaná expozicí ionizujícím záření, která může mít lehkou až závažnou život ohrožující formu (Bontempo, 2021). Tyto reakce kůže jsou významným vedlejším účinkem projevujícím se během léčby nádorových onemocnění nebo v důsledku jaderných útoků a havárií. U 95 % pacientů, kteří procházejí léčbou pomocí radioterapie, se nějaká forma radiační dermatitidy vyvine. Cílem radioterapie je sice dodání dostatečného množství dávky pro usmrcení nádorových buněk, avšak za cenu usmrcení buněk okolní zdravé tkáně. Minimalizace škodlivých účinků na zdravou tkáň je stále obtížně řešitelným problémem (Borrelli, 2019).

Vznik a vývoj chorobných změn v těle je důsledkem poškození buněk, jež byly vystaveny ionizujícím záření. Poškození aktivuje zánětlivé procesy, které postihují všechny vrstvy kůže a zásadně ovlivňuje reprodukční schopnost buněk. K takovému poškození buněk tvorbou reaktivních forem kyslíku, které ve své podstatě ovlivňuje buněčné dělení. Kůže představuje komplexní systém množících se a odumírajících buněk, jehož rovnováha je narušena už po prvním kontaktu s ionizujícím zářením. První začínají odumírat keratinocyty, jichž je v bazální vrstvě epidermis nejvíce a jsou zároveň vysoce citlivé na ionizující záření. Při opakovaném styku s ionizujícím zářením se dávka ve tkáni kumuluje, čímž narušuje celistvost epidermis a zabraňuje procesům hojení. Nejčastěji se radiační dermatitida projevuje erytémem, epilací, suchou nebo vlhkou deskvamací až tvorbou vředů, to všechno doprovázené silnou bolestí (Hymes, 2006; Bontempo, 2021). Všechny formy radiační dermatitidy mají za následek nesčetné množství komplikací, včetně zpoždění léčby či úplné přerušování radioterapie, sníženou estetiku nebo sníženou kvalitu života. To vše má negativní dopad na průběh a úspěšnost radioterapie (Singh et al., 2016).

Kožní reakce lze rozdělit na dva typy:

- a. **krátkodobé** – vznikají během léčby nebo nejvýše 3 měsíce po ukončení léčby, nebo
- b. **dlouhodobé** – přetrvávají dlouhou dobu (měsíce až roky) po ukončení léčby (Bernhardt, 2022).

2.1 Projevy radiační dermatitidy

Stupeň radiačního poškození souvisí s celkovou obdrženu dávkou, velikostí ozářené plochy, objemem ozářených tkání a časovým intervalem mezi jednotlivými dávkami. Stupeň závažnosti radiační dermatitidy závisí mimo jiné na těchto faktorech:

- hodnota absorbované dávky,
- dávkový příkon,
- lokalizace na těle,
- velikost poškozené plochy,
- pronikavost záření (Havránková, 2020).

Průběh radiačního poškození se dělí do několika fází:

- fáze prvotního erytému,
- latentní (bezpříznaková) fáze,
- manifestní fáze,
- fáze odeznívání poškození,
- fáze přetrvávajících následků (Havránková, 2020).

První změny na kůži je možno pozorovat už po několika málo dnech od prvního ozáření. Již první dávka záření způsobuje akutní změny a odumírání části bazálních keratinocytů. Na kůži se začíná objevovat mírný **erytém** – červené zbarvení kůže způsobené zvýšenou prokrveností rozšířenými cévami (hypervaskularizací). Erytém se vyvíjí jako reakce na poškození bazální vrstvy epidermis a jako důsledek zánětlivých procesů vyvolaných imunitním systémem. Erytém je častokrát spojovaný se svěděním, pálením a otokem postižené oblasti (Bontempo, 2021; Bennardo et al., 2021).

Po třech až čtyřech týdnech opakovaného ozařování se jako kompenzační reakce zintenzivní dělení buněk a stimuluje se transport nových buněk, které nahrazují buňky poškozené. Protože jsou nové buňky do poškozené tkáně dodávány rychleji, než jsou staré redukovány, vzniká **suchá deskvamace**, obvykle se vyskytující při dávkách vyšších než 20 Gy. Nepřetržité vystavování ionizujícímu záření (během např. radioterapií) snižuje schopnost bazální vrstvy epidermis produkovat nové buňky, což vede k odtržení epidermis, uvolňování tekutiny a tvorbě mokvajících puchýřů. Tyto puchýře jsou klasifikovány jako **vlhká deskvamace**, která se může objevit při dávkách vyšších než 30 Gy (Bontempo, 2021).

Většine pacientů během ozařovacích procedur vzniká jen mírná nebo středně závažná kožní reakce, která však po pár týdnech léčby zmizí, ale u přibližně 20 až 45 % pacientů se mohou vyskytnout reakce klasifikované jako dermatitida vyššího stupně s vlhkou deskvamací a **ulcerací** (Bernier et al., 2008). Zde záleží na mnoha faktorech, které jsou rozebrány v další kapitole.

Na rozdíl od klasických popálenin a vředů ionizující záření přímo poškozuje jednotlivé vrstvy kůže a buňky uvnitř, čímž způsobuje suchost pokožky, ztrátu pružnosti, ztrátu pigmentu, rozšíření kapilár a ztuhnutí vaziva měkkých tkání. To má za následek špatně se hojící rány a vyšší náchylnost postižené oblasti k infekcím (Yang et al., 2020). Zhodnocení základních klinických projevů jednotlivých fází RD a jejich závislost na absorbované dávce záření je uvedeno v tabulce 3.

Tabulka 3 - Závislost projevů RD kůže na absorbované dávce (Havránková, 2020).

Perioda radiačního poškození	Stupeň závažnosti a orientační absorbovaná dávka (Gy)			
	I (lehký) 8–12	II (střední) 12–30	III (těžký) 30–50	IV (velmi těžký) nad 50
prvotní erytém	trvá několik hodin, může chybět	trvá několik hodin, maximálně do 2–3 dní	výrazný, trvá 2–6 dní	výrazný, slábne do manifestní fáze
latentní fáze	15–20 dní	10–15 dní	7–14 dní	chybí
manifestní fáze	sekundární erytém	sekundární erytém, otok kůže, puchýře	sekundární erytém, otok, bolest, puchýře, eroze, vředy, hnisavé komplikace	otok, bolest, lokální krvácení, nekróza
fáze odeznívání poškození	suchá dermatitida, 25. až 30. den	vlhká dermatitida, ke konci 2. měsíce	rozvoj a hojení vředů trvá pomalu (až měsíce), hluboké vředy se nehojí bez transplantace kůže	gangréna s celkovou intoxikací a sepsí, (3. až 6. týden), zachránit postiženého může pouze chirurgický zákrok
fáze přetrvávajících následků	suchá kůže, poruchy pigmentace	atrofie kůže a podkožního vaziva a svalů, pozdní vředy	jizvy, které se mohou samovolně rozpadat, hluboké trofické, degenerativní a sklerotické změny	amputační defekty, recidivy vředů, kontraktury

Mezi jednotlivých projevů radiační dermatitidy existuje charakteristická časová posloupnost. V prvních několika dnech po ozáření se objevuje mírný erytém, jehož intenzita se odvíjí od absorbované dávky. Přímou úměrnost tedy platí, že čím vyšší je absorbovaná

dávka, tím kratší je doba vzniku erytému a zároveň stoupá jeho intenzita. Během latentní (bezpříznakové) fáze se erytém postupně ztrácí a ozářený se cítí normálně bez jakýchkoli obtíží. Tato fáze je rovněž podmíněna absorbovanou dávkou, která při nárůstu zkracuje či úplně odstraňuje bezpříznakovou fázi. Po ní nastává manifestní fáze radiační dermatitidy. V této fázi by mělo poškození být na samém vrcholu a velmi zde závisí na konečné absorbované dávce, která může v nejhorších případech způsobit těžké hnisavé vředy až nekrózu tkáně, jež bude v následujících fázích odeznívání vyžadovat chirurgický zákrok nebo amputaci. Při procesu odeznívání je důležitá správná péče o ozářenou oblast, která může postiženému výrazně zkvalitnit život.

2.2 Akutní změny

Existují dva druhy radiační dermatitidy – **akutní** a **chronická**. Akutní radiační dermatitida (ARD) se projeví za 30–90 dní po záření. ARD je závislá na dávce s předvídatelným průběhem (Kole et al., 2017). Mezi její nejběžnější projevy patří erytém, suchá a vlhká deskvamace, vznik vředů až nekróza kůže. Tabulka 4 shrnuje pravděpodobnosti projevů vyjmenovaných klinických symptomů akutní radiační dermatitidy (Zasadziński et al., 2022).

Tabulka 4 - Klinické projevy akutní radiační dermatitidy (Kole et al., 2017, upraveno autorem).

reakce kůže	nástup projevů	prahová hodnota dávky
erytém	7-10 dní	6-10 Gy
suchá deskvamace	3-4 týdny	20-25 Gy
vlhká deskvamace	4 a více týdnů	30-40 Gy
ulcerace	5 a více týdnů	> 40 Gy

Obrázek 7 představuje projev ARD u pacientky s karcinomem prsu. Je rozdělen na čtyři části odstupňované podle závažnosti projevů. V poli A je patrný náznak reakce folikulů, které způsobují mírné začervenání pokožky. Pole B je ukázkou erytému a edému kůže projevujícím se viditelně zarudlou kůží. V poli C lze vidět suchou deskvamaci v oblasti podpažní jamky připomínající běžné popálení a v poli D je vidět jednoznačná rozsáhlá vlhká deskvamace s mokvajícím zánětem v záhybu dolní části prsu.



Obrázek 7 - Akutní radiační dermatitida u karcinomu prsu (Kole et al., 2017).

Hojení vyžaduje zvýšení počtu keratinocytů v epidermis a zastavení imunitního systému v zahájení zánětlivých procesů. Vytváření strupu (reepitelizace) začíná kolem 10. dne po ozáření. Reepitelizace je nezbytná pro udržení homeostázy v epidermis, kterou radiační poškození rozvrací. Většina symptomů ARD odezní po 2-4 týdnech po ukončení ozařování. (Kole et al., 2017).

2.3 Chronické změny

K chronickému poškození dochází měsíce i roky po ozáření (Ryan, 2012). Chronická radiační dermatitida (CRD) je klasifikována jako nenávratná a progresivní komplikace při léčbě radioterapií, jež významně ovlivňuje běžný život pacienta. Objevuje se po jednorázové dávce ozáření nad 50 Gy a klinicky se projevuje chronickými vředy až nekrózou tkáně, fibrózou, atrofii⁶, hyper nebo hypopigmentací, alopecii⁷ nebo teleangiektázií. Pokud se akutní poškození zcela nezregeneruje a neopraví, tyto změny zůstávají trvale a nezáleží na stádiu poškození. CRD tedy může být následkem špatného ošetřování i minimálního stupně ARD (Bray et al., 2016; Havránková, 2020; Zasadziński et al., 2022).

⁶ Atrofie – zmenšení normálně vyvinuté tkáně v důsledku zmenšení velikosti nebo počtu buněk (Lukáš, Žák, 2022)

⁷ Alopecie – stav sníženého výskytu ochlupení v místech, kde se běžně nacházejí (Lukáš, Žák, 2022)



Obrázek 8 - Chronická radiační dermatitida (Bray et al., 2016).

Jedním z vysoce závažných pozdních efektů ionizujícího záření je **fibróza** – jev, při kterém se zmnoží vazivová tkáň na úkor funkční tkáně orgánu a vede ke ztuhnutí orgánu a poruše jeho funkce, která se může objevit za 4 až 12 měsíců po ozáření dávkami vyššími než 50 Gy. Fibróza se může objevit na kůži i v dalších ozářených orgánech (Straub et al., 2015).

2.4 Rizikové faktory

Vznik radiační dermatitidy je komplexní jev, na kterém se podílí mnoho rizikových faktorů jako je celková dávka, velikost ozařované plochy a další. Tabulka 5 slouží jako přehled nejčastějších rizikových faktorů. Vybrané faktory jsou rozebrány v následujících podkapitolách.

Tabulka 5 - Vnitřní a vnější rizikové faktory (Bray et al., 2016, upraveno autorem).

vnější faktory	vnitřní faktory
Celková dávka záření	Pokročilý věk
Frakcionační plán	Obezita
Typ záření	Komorbidity (diabetes mellitus)
Kvalita svazku záření	Chronické vystavení slunci
Přídavné terapie	Poruchy citlivé na záření
Antibiotika	Genetické predispozice
	Xeroderma pigmentosum
	Falconiho anémie
	Nutriční stav
	Lokalizace na těle
	Kouření

2.4.1 Lokalizace na těle

Důležitým faktorem ovlivňujícím závažnost projevu radiační dermatitidy je oblast těla, která je ozářena. Obecně platí, že je potřeba dbát zvýšeného ohledu a opatrnosti v oblastech, kde je tenká kůže (krk, obličej apod.) a na končetinách (Brown a Rzucidlo, 2010).

2.4.2 Genetické predispozice

Falconiho anémie

Falconiho anémie je vzácný dědičný syndrom závažného selhání kostní dřeně. Je charakteristická chromozomální nestabilitou, narušením reparační DNA, somatickými malformacemi a vzniku mnoha vrozených vad. Lidem s Falconiho anémií zároveň hrozí extrémně vysoké riziko predispozice k různým nádorovým onemocněním (zejména leukémie) a s tím související zvýšené riziko toxicity radioterapie (Nepal et al., 2017; Dufour a Pierri, 2022).

Xeroderma pigmentosum

Rovněž velmi ojedinělé vzácné onemocnění charakteristické poruchou reparační DNA, zvýšenou citlivostí na UV záření, časným rozvojem pigmentových změn a rakovinou kůže. U lidí narozených s touto poruchou je pravděpodobnost rozvoje závažné formy radiační dermatitidy vyšší než u ostatních (Leung et al., 2022).

2.4.3 Přídavné terapie

V mnoha případech se radioterapie kombinuje i s jinými druhy terapií s cílem zvýšit účinnost léčby a maximalizovat šanci na úplné vyléčení. I zde platí, že se ke každému pacientovi přistupuje individuálně a lékaři rozhodují o kombinování s jinými typy léčby v nejlepším zájmu pacienta (Bray et al., 2016).

Chemoterapie

Cílem chemoterapie je potlačit dělení nádorových buněk a zabránit šíření metastáz do okolních tkání. Kombinace chemoterapie s radioterapií se proto často využívají ke zmenšení nádorů před chirurgickým zákrokem. Kvůli používání vysoce toxických chemoterapeutik hrozí vysoká pravděpodobnost intoxikace organismu a riziko nadměrného ozáření, proto lékaři veškeré možnosti léčby pečlivě zvažují a konzultují (Amjad et al., 2023).

Brachyterapie

Brachyterapie je vnitřní radioterapie, při níž se přímo do nádoru nebo jeho blízkosti umístí pásky nebo kapsle obsahující zdroj ionizujícího záření (National Cancer Institute, 2019). Nejčastěji se využívá při léčbě karcinomu děložního čípku, prsu, prostaty, hlavy a krku. Ionizující záření uvnitř aplikátorů má prudký spád dávky do okolní tkáně, a tím pádem má velmi krátký dosah (Havránková, 2020). Jelikož se zdroj záření zavádí přímo do těla, existuje pouze minimální riziko významného vnějšího poškození kůže.

Chirurgický zákrok

Nejradikálnější možností léčby je nádor chirurgicky odstranit. V některých případech se, jak již bylo zmíněno, před odstraněním indikuje radioterapie, jež má za cíl zmenšit velikost nádoru a usnadnit tak jeho chirurgické odstranění. Po absolvování operace se pacient může znovu odeslat na ozáření, které je přeplánováno tak, aby se snížila šance nádoru znovu recidivovat. Pacienti jsou během absolvování těchto procedur často vystaveni ionizujícímu záření, riziko vzniku radiační dermatitidy se proto úměrně zvyšuje (Taghian, 2024).

2.4.4 Celková dávka a doba záření

Podstatný podíl na stupni radiační dermatitidy má v neposlední řadě celková absorbovaná dávka a celková doba ozařování. Absorbovaná dávka ovlivňuje, jak vysoké procento buněk se poškodí. Rozplánování doby ozařování do více částí se nazývá **frakcionace**. Ozařování rozdělené do více frakcí poskytuje buňkám prostor se obnovit. Platí zde, že pokud se mezi jednotlivými frakcemi nestačí obnovit všechny buňky, snižuje se dávka potřebná k vyvolání dalšího poškození (Brown a Rzucidlo, 2010). Lékaři pro plánování léčby zavedli termíny normofrakcionace⁸, hyperfrakcionace⁹ a hypofrakcionace¹⁰, které používají pro zvýšení efektivity ozařování a zároveň snížení toxicity ionizujícího záření (Bray et al., 2016).

2.5 Hodnotící stupnice

Radiační dermatitidou se zabývají mnohé instituce, které ucelují klinická hodnocení radiačního poškození kůže napříč onkologickými centry. Mezi nimi jsou mimo jiné Skupina pro onkologickou léčbu radioterapií (RTOG) a Evropská organizace pro výzkum a léčbu rakoviny (EORTC), které sestavily systematickou standardizovanou klasifikaci pro hodnocení akutní radiační dermatitidy (viz příloha A, B, C,D,E). Mnohem častěji než klasifikační stupnice těchto institucí, se v klinických studiích používají Společná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky (CTCAE) verze 5.0 uvedené v příloze (Zasadziński et al., 2022).

2.6 Péče o postižené oblasti

Kvalitně prováděná péče během a po ozařování může znatelně zmírnit obtíže pacienta a urychlit proces rekonvalescence. Pacienti jsou před každým zahájením terapie důkladně poučeni o možných projevech poškození kůže a možnostech zabránění zhoršování. Některá doporučení pacientům zahrnují:

- neomývat postiženou oblast horkou vodou,
- nepoužívat deodoranty,
- udržovat suchou kůži,
- nedráždit pokožku nevhodným oblečením; zvolit volný oděv z měkkých přírodních materiálů aj.
- nevystavovat poškozenou kůži slunečnímu svitu,
- používat hydratační krémy na vodní bázi (Dingová a kol., 2018; Bray et al., 2016).

⁸ Normofrakcionace – 1,8-2,2 Gy, 1 frakce denně, 5 dní v týdnu po dobu 3-7 týdnů;

⁹ Hyperfrakcionace - 0,5-2,2 Gy, 2 frakce denně, 2-5 dní v týdnu po dobu 2-4 týdnů;

¹⁰ Hypofrakcionace – 3-20 Gy, 1 frakce denně, 1-3 dny v týdnu (Bray et al., 2016)

3. DERMATITIDA PŘI RADIOLOGICKÝCH VÝKONECH

Využití zařízení emitujících ionizující záření představuje nedílnou součást diagnostiky a terapie v mnoha odvětvích medicíny. Ačkoli lékařské ozáření nepodléhá žádným maximálním limitům, jsou lékaři požadující vyšetření ionizujícím zářením povinni jednat podle dvou základních principů radiační ochrany – **princip zdůvodnění** a **princip optimalizace**. Princip zdůvodnění říká, že ozáření nesmí pacientovi více uškodit než prospět. Platí, že pokud pro konkrétní případ neexistuje jiná metoda vyšetření se srovnatelným diagnostickým výsledkem, která nepoužívá ionizující záření a nehrozí tak riziko vzniku radiačního poškození, zvolí se metodou poslední volby diagnostika ionizujícím zářením. Současně musí lékař vzít v potaz druhý princip optimalizace, který se snaží udržet individuální dávku ionizujícího záření tak nízkou, jak je rozumně dosažitelné, a zároveň diagnosticky hodnotitelné (SÚJB, 2024).

3.1 Radiodiagnostika

Základním prostředkem zobrazování vnitřních struktur těla bez nutnosti jeho chirurgického otevírání je bezesporu radiodiagnostika. Tato oblast medicíny využívá různé formy elektromagnetického záření, jež pomáhají lékařům vidět a zhodnotit oblasti těla pod povrchem kůže (Berger et al., 2018). Rentgenové záření je emitováno rentgenovou lampou, vychází z vakuové trubice umístěné ve stínícím krytu, ze které přes kolimátor vychází vymežující paprsek užitečného rentgenového záření. Standardní vzdálenost mezi lampou a stolem s pacientem je 1 metr, pro například plíce je vzdálenost posunuta na 1,5 metru (Súkupová, 2018).

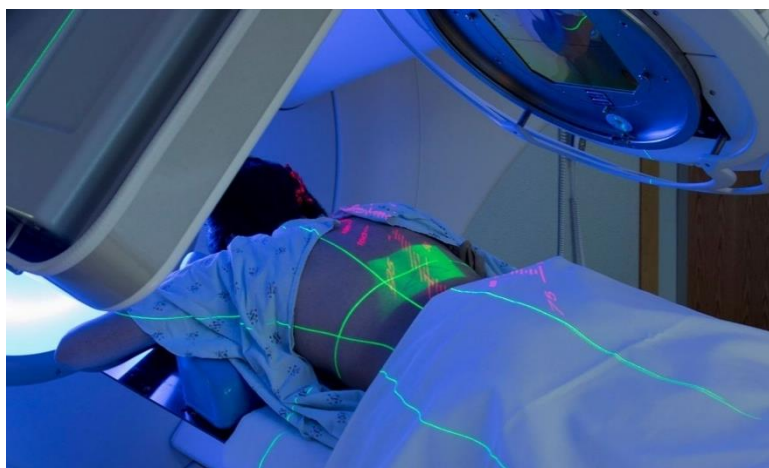
Většina lidí se obává vystavení rentgenovému záření, neboť si spojují ionizující záření s negativními pocity a rizikem poškození. Moderní medicína se ale stále posouvá, a zdokonaluje. S tím souvisí snižování velikosti aplikované dávky u všech běžných zobrazovacích metod, která při standardním výkonu v rámci rentgenové diagnostiky není nebezpečná. Například na jeden standardní snímek plic je pro pacienta vyvinuta dávka 0,02 mSv (miliSievertů), jež odpovídá třem dnům vystavení ozáření s přírodních zdrojů (např. kosmické záření).

Při vyšetření výpočetní tomografií (CT) se používají relativně vyšší dávky než u klasického rentgenového přístroje, avšak ani při těchto vyšetřeních pacientem absorbované dávky nepřekračují desítky jednotek mSv. Rentgenka nestojí na místě jako u rentgenového přístroje, ale rotuje kolem pacienta, díky čemuž následně počítačový systém zrekonstruuje axiální, koronární a sagitální řezy, které poskytují lepší přehled o tkáních a orgánech

(Súkupová, 2018). Příkladem CT vyšetření může být CT vyšetření hlavy, při kterém pacient dostává efektivní dávku 2,3 mSv, jež se dá přirovnat k jednomu roku ozáření z přírodních zdrojů. Rizika vzniku RD nebo poškození ozářených orgánů jsou v radiodiagnostice velmi nepravděpodobná (SÚJB, 2024).

3.2 Radioterapie

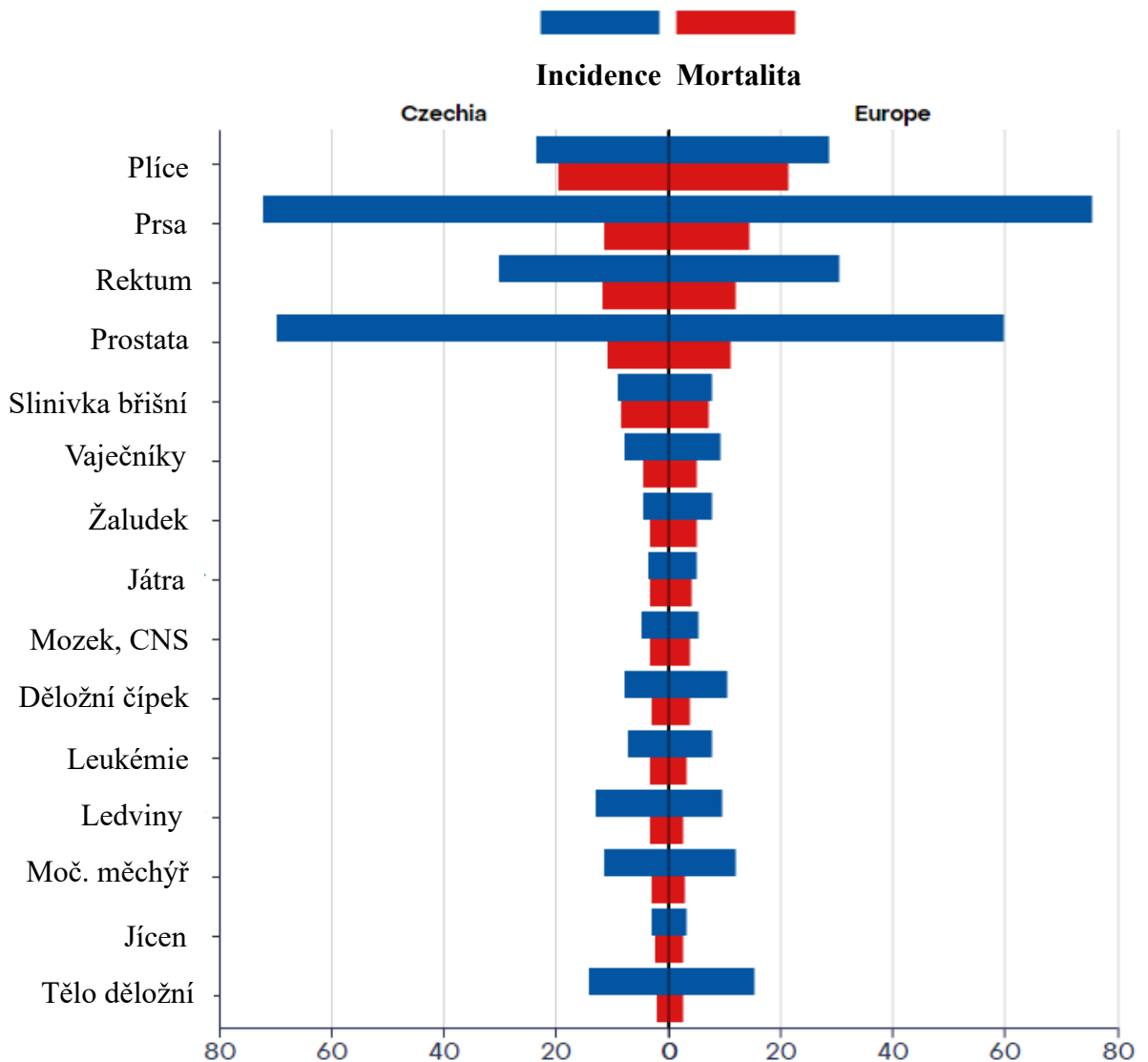
Radioterapie je nedílnou součástí moderní onkologie, aplikuje se u více než poloviny všech pacientů s diagnostikovaným nádorovým onemocněním. Může být použita samostatně nebo v kombinaci s chirurgickým zákrokem či chemoterapií. Moderní pokročilé techniky radioterapie znatelně snižují riziko akutní i chronické toxicity oproti starší konvexní radioterapií, čímž umožňují zvýšit dávky a zlepšit tak celkové výsledky radioterapie. (Havránková, 2020; Zasadziński et al., 2022)



Obrázek 9 - Radioterapie (NCRI Hospital, 2024).

U fracionovaného ozařování je pro správně provedené ozáření nezbytně nutné, aby při každé proceduře pacient ležel vždy ve stejné poloze. Radiologičtí asistenti proto při plánování zakreslují na pacienta „značky“, podle kterých se následně orientují při samotném ozařování. Tím výrazně snižují riziko ozáření zdravých tkání kolem nádorové struktury i možnost zvětšení ozařované plochy kůže. Zevní radioterapie oproti brachyterapii nebo přímému ozařování na operačních sálech ze své podstaty neumožňuje vyhnout se kůži, proto je při této léčbě riziko významného ozáření takřka nevyhnutelné a lékaři berou na vědomí zvýšené riziko možného vzniku RD v jakékoli formě. Pacienty v takových případech upozorňují na možné komplikace léčby a doporučují postupy vedoucí ke správnému ošetřování poškozené oblasti a zmírnění bolesti.

V roce 2020 bylo celosvětově diagnostikováno zhruba 20 milionů nových případů onkologického onemocnění a 9,7 milionů případů úmrtí. Nejčastěji se jednalo o karcinom plic, karcinom prsu a kolorektální karcinom. V souvislosti s radiační dermatitidou existují pouze výzkumy zaměřující se na léčbu projevů. Porovnání celkového počtu onkologických pacientů České republiky a Evropy je uvedeno v obrázku 10 (IARC, 2024).



Obrázek 10 - Porovnání onkologických pacientů mezi ČR a Evropou (IARC, 2024, upraveno autorem).

3.3 Intervenční výkony

Při intervenčních výkonech se používá zobrazovací metoda tzv. fluoroskopie, díky které lékař na monitoru vidí rentgenový obraz v reálném čase a je tak schopen např. sledovat zavádění centrálních žilních katétrů při angiografii (Arnold et al., 2019). Ozáření pacienta i rukou lékaře se díky pulznímu režimu snímkování považuje za nízké, avšak při dlouhodobém vystavení záření může i zde hrozit výskyt nějaké formy radiační dermatitidy. Udává se, že

intervenční lékař, který za rok provede 100 angiografických výkonů, obdrží dávku 40 mSv do rukou a 30 mSv do očí/hlavy. To znamená, že během 40leté praxe se celková dávka na jeho ruce a oči blíží prahovým dávkám pro tyto oblasti, čímž mu hrozí zvýšené riziko radiací indukovaného poškození. To může mít za následek vypadávání vlasů, suchou kůži a erytémy u některých lékařů. Obrovský rozmach a přínosy intervenčních výkonů zajišťují stále častější využívání, s čímž však souvisí zvyšující se riziko RD i u těchto způsobů vyšetření (Hymes, Strom a Fife, 2006; Brown a Rzucidlo, 2010). Lékaři jsou z hlediska jejich vlastní ochrany vybaveni prstenovými dozimetry, které umožňují jeden z nejpřesnějších výpočtů dávky, které absorbují ruce (obrázek 11).



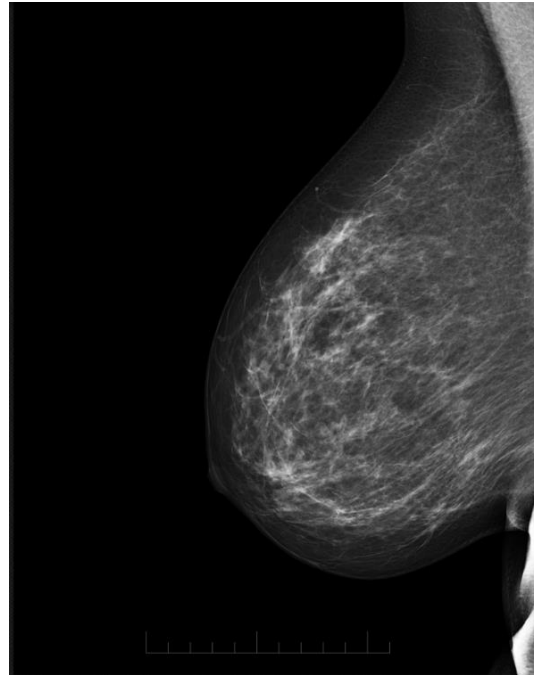
Obrázek 11 - Erytém na levé ruce (Tan et al., 2014).

3.4 Mamografie

Mamografie představuje způsob vyšetřování prsou pomocí rentgenového záření (Reeves a Kaufmanová, 2023). Hlavním přínosem mamografie je snížení úmrtí v důsledku karcinomu prsu, jež se pohybuje od 15 do 25 % (Løberg et al., 2015). Při mamografických vyšetřeních byly zjištěny absorbované dávky od 1,86 do 7,41 mGy pro jeden pohled. Množství absorbované dávky je závislé na tloušťce tkáně (Hruska a O'Connor, 2015). Obecně se však používají jen velmi nízké dávky rentgenového záření a riziko jakéhokoli poškození kůže je proto minimální. I v případech opakovaných expozií RTG záření, které mají potenciál způsobovat rakovinu, přínos mamografie je obvykle vyšší než riziko poškození (National Cancer Institute, 2023).

Nedoporučuje se podstupovat mamografická nebo jakákoli jiná vyšetření rentgenovým zářením během těhotenství nebo kojení, neboť existuje teoretické riziko poškození plodu.

Těhotným a kojícím ženám, pokud se nejedná o život ohrožující stavy, jsou vyšetření zpravidla odložena do doby ukončení těhotenství nebo kojení (Reeves a Kaufmanová, 2023).



Obrázek 12 - Mamografické vyšetření (Vitalia.cz, 2020).

4. VÝZKUMNÁ ČÁST

Cílem výzkumné části bylo experimentálně zavést model radiační dermatitidy a popsat její průběh u dvou kmenů laboratorních myší. Výsledky této práce by mohly pomoci k většímu pochopení závažnosti radiačních poškození, jelikož se jedná o rizika spojená s běžně používanými vyšetřovacími metodami.

Výzkumná část je rozdělena do šesti podkapitol. První podkapitola se věnuje zahájení experimentu, a sice základnímu popisu laboratorního modelu, soupisu pomůcek a průběhu záření. Ve druhé podkapitole je tabulka, ze které experiment vycházel. Třetí podkapitola obsahuje kolekci originálních fotografií průběhu radiační dermatitidy se stručnými popisy projevů. Ve čtvrté podkapitole jsou grafy vah a skóre, které byly v rámci experimentu pozorovány a zaznamenávány, pátá podkapitola se zabývá lokalizací projevů radiační dermatitidy u všech myší a šestá kapitola se krátce věnuje jevu odpadávání ocasů a úhynům některých myší.

4.1 Popis laboratorního modelu

Laboratorní myš – *Mus musculus domesticus* – je považována za neodmyslitelnou součást jakýchkoli biologických výzkumů a experimentů. Myši byly využívány především při studiu genetiky a imunologie a jejich využití v takovémto výzkumu stále roste. Jednoznačným důvodem využití myší je podle autorů fakt, že jsou malé, snadno se chovají, rychle se rozmnožují a jsou stejně jako člověk savci. V laboratorních podmínkách, které jsou dobře udržované a bez patogenů se tyto myši mohou dožít v průměru 26-30 měsíců (Viney et al., 2015). V práci byly použity laboratorních myší kmenů C57Bl/6 a BALB/c.

C57Bl/6

Inbrední¹¹ myš kmene C57Bl/6 se hojně využívá ke sledování spontánních nebo uměle vytvořených mutací. Kmen byl vytvořen ve 30. letech 20. století z původního kmene C57Bl vyšlechtěného v roce 1921. Číslo za lomítkem odkazuje na rozdělení C57Bl na dva subkmene – C57Bl/10 a C57Bl/6, z nichž se každá vyznačuje odlišnými vlastnostmi. Myši tohoto kmene mají černou srst a černé oči (Mekada a Yoshiki, 2021).

¹¹ Inbrední – jedinci záměrně vyšlechtěni příbuzenskou plemenitbou (Slovník cizích slov)

BALB/c

Kmen BALB/c patří k nejrozšířenějším inbredním kmenům používaným v biomedicině zejména v infektologii a výzkumech imunitního systému. Myši BALB/c se nejčastěji využívají k identifikaci genů náchylných k infekčním a nádorovým onemocněním. Myši mají bíle zbarvenou srst a červené oči. Od svého vyšlechtění ve 20. letech 20. století má tento kmen více než 230 generací a jejich využití a vývoj stále roste (Nakamura, 2013).

4.2 Průběh ozařování

K ozařování byl využit gamma zdroj zdroje Chisotron ^{60}Co (Chirana, Praha Česká republika). Na začátku experimentu byly myši kmenů C57Bl/6 a BALB/c rozděleny do skupin. Před ozařováním byly myši uvedeny do celkové anestezie. Připravila se narkóza předem vypočítaného objemu roztoku Rometaru o koncentraci $c=20$ mg/ml, Narketanu o koncentraci $c=100$ mg/ml a k tomu odpovídající množství fyziologického roztoku. Narkóza se myším aplikovala intramuskulárně do zadní končetiny vždy 0,1 ml na 10 g myši. U prvních pokusů zůstávaly některé myši neoholené, jiným se oholila spodní část zad a část zadních končetin. Holení se provádělo elektrickým holicím strojkem na polystyrenové podložce. Vyholená místa byla následně důkladně vydezinfikována alkoholovým dezinfekčním prostředkem.

U kobaltového zářiče se uspané myši umístily do jednotlivých kójí v platovém bloku, všem se schovaly ocase a zafixovala se hlava a trup (obrázek 13A). Blok byl umístěn prostřední myší do centra kobaltového zářiče, kolem bloku a na něm bylo nutné vyskládat olověné bloky ve vrstvě minimálně 10 cm (obrázek 13B). Důležité bylo dbát na důkladné clonění jiných než zkoumaných částí těl myši, aby se minimalizovalo riziko nežádoucího nadměrného ozáření (obrázek 13C). Vzhledem k poločas rozpadu kobaltu se v závislosti na čase prodlužovala doba ozáření potřebná k naplnění stanovené dávky. Pro tyto účely se ozařovací doba vypočítávala podle tabulky „Specifikace ozařování chisobaltem ^{60}Co 2023 – NOVÝ ZDROJ“ (Příloha E).

Výsledná doba ozáření se vypočítávala podle vzorce:

$$\text{čas na ozáření } 1 \text{ Gy } [min] \times \text{počet Gy} = \text{doba ozáření } [min]$$

příklad:

$$0,334 \times 30 = 10,02 \text{ min} = 10 \text{ min } 1,2 \text{ s}$$

**A****B****Obrázek 13 - A – Uložení myši do plastových kójí, B – Odstínění olověnými bloky, C – Clonění.**

Celkový počet myší

Vzhledem k povaze a nákladnosti experimentu bylo nutné před jeho zahájením spočítat počet potřebných myší. Experiment byl opakován z důvodu pokrytí interdruhových odchylek (roční období narození aj.) a k získání validního počtu zvířat (min. 8 kusů / skupina). Do experimentu byly zahrnuty zvířata ve věku 12–16 týdnů koupené od společnosti Velaz s. r. o. (Únětice, Česká republika). Myši byly drženy v klimatizované místnosti (22 ± 2 °C a 50 ± 10 % relativní vlhkost, 12 h cyklus světlo/tma) a byl jim umožněný přístup ke standardní potravě a vodě z vodovodu *ad libitum*. Počty myší obou kmenů použitých pro čtyři experimenty jsou sepsány v tabulkách 6 a 7.

Tabulka 6 - Celkový počet myší kmene BALB/c.

BALB/c					
dávka	1. experiment	2. experiment	3. experiment	4. experiment	celkem
20 Gy	0	3	6	4	
25 Gy	0	3	6	4	
30 Gy	2	3	6	5	
40 Gy	3	3	6	5	
celkem	8	12	24	18	62

Tabulka 7 - Celkový počet myší kmene C57Bl/6.

C57Bl/6					
dávka	1. experiment	2. experiment	3. experiment	4. experiment	celkem
30 Gy	3	3	6	4	
35 Gy	0	3	6	5	
40 Gy	3	3	6	5	
50 Gy	3	3	6	6	
celkem	9	12	24	20	65

4.3 Hodnotící stupnice projevů radiační dermatitidy

Před započítáním experimentu bylo nutné sestavit nejvhodnější tabulku, jež by obsahovala všechny možné projevy radiační dermatitidy. Kombinací hodnotících stupnic (Příloha A, B, C, D) z několika institucí zkoumajících účinky ionizujícího záření vyšla tabulka 8 jakožto výchozí stupnice celého experimentu.

Tabulka 8 - Vlastní hodnotící stupnice.

0	beze změny
0,5	náznak zvýšené pigmentace, velmi slabý erytém, mírná epilace
1	suchá deskvamace, ztráta chlupů (mírná epilace), mírný erytém
1,5	extrémní hyperpigmentace, jednoznačný erytém
2	skvrnitá kůže, vlhká deskvamace primárně v kožních záhybech, střední erytém
2,5	hyperpigmentace, deskvamace prostupuje i mimo záhyby, zvýšené riziko krvácení po poranění
3	souvislá vlhká deskvamace i jinde než v záhybech, krvácení po drobném poranění/odření; tmavě červený erytém
3,5	loupání velkých kusů kůže, nerovnoměrné krustovatění, vlhká deskvamace
4	ulcerace, nekróza tkáně, spontánní krvácení z postiženého místa

Pozn.: U oholených myší by mírná ochlupení dorostlo zhruba za tři týdny, u některých myší se až do konce experimentu projevy mírné epilace nezměnily. Hyperpigmentace se začala projevovat až ve fázi hojení. Ztráta pigmentu a s ní související změna barvy srsti byla pozorována pouze u myší kmene C57Bl/6.

4.4 Sběr a vyhodnocování dat

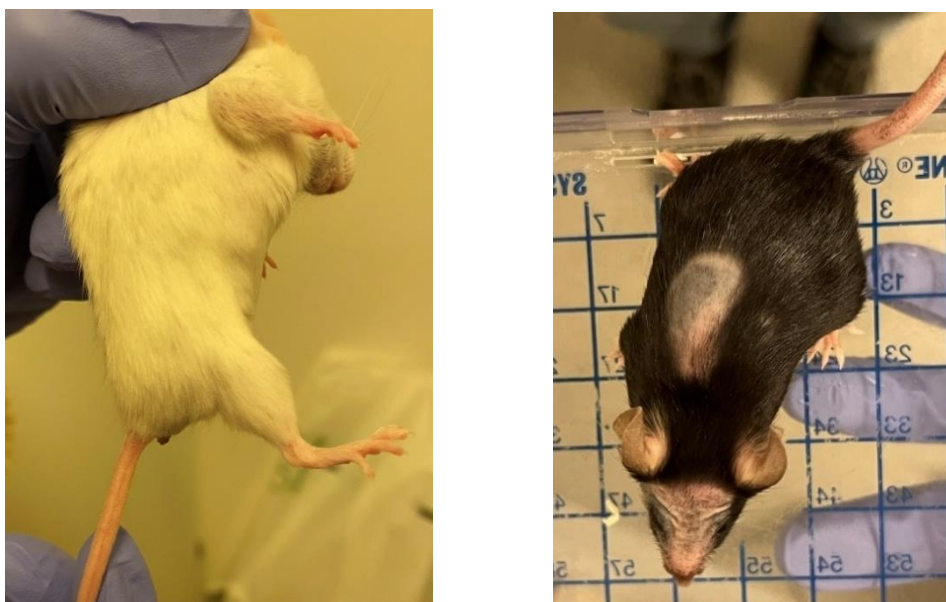
Sběr a vyhodnocování dat probíhal makroskopickým pozorováním, měřením hmotnosti jedenkrát týdně. Vše bylo zapisováno do záznamových archů (Příloha F). Hodnocení skóre radiační dermatitidy se provádělo po dobu 34 týdnů. Následně byly v tabulkách MS Excel spočítány průměry jednotlivých skupin, popsána statistika a vyhodnocení ve formě grafů a tabulek.

5. VÝSLEDKY

5.1 Fotodokumentace výsledků experimentů

Následující kapitola obsahuje originální fotografie autora. U každé fotografie je uveden stupeň hodnocení dle tabulky 8 *Vlastní hodnotící stupnice* a stručný popis projevů radiační dermatitidy. Následně bude uvedena fotografická stupnice, která odpovídá jednotlivým stupňům poškození u obou kmenů myši. Obrázek 14 ukazuje normální myši bez jakýchkoli projevů radiační dermatitidy. Myš kmene C57Bl/6 (vpravo) nevykazuje žádné známky poškození ionizujícím zářením, avšak v den pořízení fotografie vážila 33 g, což bylo v porovnání s ostatními myšmi stejné skupiny patologickým jevem.

Stupeň 0: Žádné známky vnějšího poškození, dorostlé ochlupení, funkční ocas.



Obrázek 14 - Stupeň 0 - bez projevů.

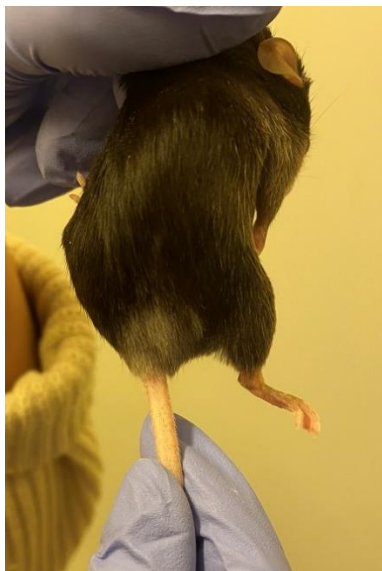
Stupeň 0,5: Hodnocení kořene ocasu (epilace, mírný erytém), sledování dorůstání ochlupení na oholené oblasti a projevů hyperpigmentace. Na obrázku 15 je vidět příklad rozsáhlé epilace

(ztráty chlupů) v ozařované oblasti, která je v tomto případě patologií (fotografie byla pořízena 15. týden po ozařování).



Obrázek 15 - Stupeň 0,5 - rozsáhlá epilace.

Na obrázku 16 je patrné zesvětlení chlupů kolem ocasu (hyperpigmentace). Za touto změnou stojí pigment melanin, který zbarvuje mimo jiné lidskou kůži. Nově narostlé chlupy tento pigment vlivem ionizujícího záření ztratily, proto nejsou tmavé. Kromě této hyperpigmentace se na myši neprojeví jiné známky poškození, proto byla oklasifikována stupněm 0,5.



Obrázek 16 - Stupeň 0,5 – hyperpigmentace.

Stupeň 1: Mírný erytém, rozsáhlá epilace, hyperpigmentace. Na obrázku 17 je vidět rozsáhlá epilace celé pravé části zad, pravá končetina je ochlupená. U kořene ocasu se vytvořil mírný erytém. Ocas za kořenem je mírně oteklý a zarudlý, ocas zůstal funkční.



Obrázek 17 - Stupeň 1 - rozsáhlá epilace, mírný erytém.

Stupeň 1,5: Jednoznačný erytém kořene ocasu, hyperpigmentace. Na zádech myši z obrázku 18 je viditelná velmi výrazná epilace rozšířena za původně oholenou oblast. Kořen ocasu je z levé strany poškozen, vytvořil se zde jednoznačný erytém prostupující do směru pokračování ocasu. Na místě nejsou známky krve. Levá zadní končetina je zarudlá a oteklá.



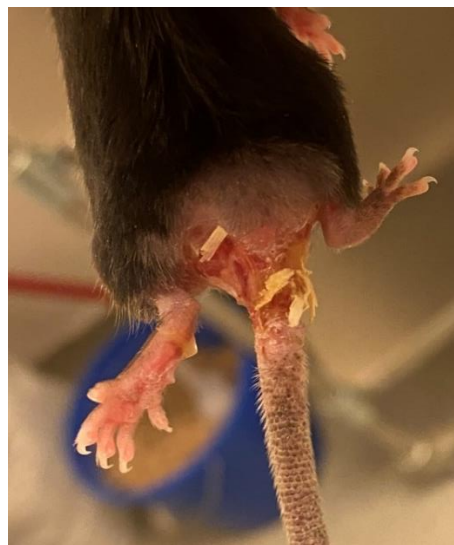
Obrázek 18 - Stupeň 1,5 - jednoznačný erytém, hyperpigmentace, mírná epilace.

Stupeň 2: Skvrnitá kůže, střední erytém. Na ocasu myši z obrázku 19 vznikla vlhká deskvamace prostupující zhruba centimetr po levé polovině ocasu. Na pokračování ocasu je patrný mírně krvavý erytém. Kolem erytém je vidět náznak epilace. Na dolní oblasti zad dorostly hyperpigmentované chlupy, nad nimi je epilovaná část horní poloviny ozářené oblasti. Na končetinách a bocích břicha dorostly normální tmavé chlupy.



Obrázek 19 - Stupeň 2 – vlhká deskvamace, střední erytém.

Stupeň 2,5: Vlhká deskvamace mimo záhyby, riziko krvácení po poranění. Obrázek 20 je ukázkou vlhké deskvamace v oblasti kořene ocasu. V horní části ozařované oblasti zad se vidět ztráta chlupů, kterou ve směru ke kořeni ocasu střídá hyperpigmentace. Kolem kořene ocasu je patrný náznak mírné epilace, ze které vychází poškozený ocas s malou krvavou skvrnou vpravo.



Obrázek 20 - Stupeň 2,5 – deskvamace kořene ocasu.

Stupeň 3: Vlhká deskvamace, krvácení po poranění, tmavě červený erytém, hyperpigmentace. U této myši se projevila rozsáhlá mokvající vlhká deskvamace v oblasti pravé poloviny zad, která se rozléhá od kořene ocasu, přes pravou zadní končetinu až po konec ozařované oblasti. Na levém bočním a pravém horním okraji deskvamace jsou patrné stopy krve. Celá oblast nad zadní končetinou je postižena tmavě červeným erytémem. U zadní končetiny je znatelný rozdíl vrstev kůže, deskvamace se tedy dostala pod povrch epidermis. Celá pravá zadní končetina je oteklá. Levá polovina zad je pouze zčásti epilovaná, místy se objevují dorostlé hyperpigmentované chlupy. Ocas zůstal nepoškozený a plně funkční.



Obrázek 21 - Stupeň 3 - vlhká deskvamace, krvácení po poranění.

Stupeň 3,5: Vlhká deskvamace, loupání velkých kusů kůže. Obrázek 22 zachycuje výrazné poškození pravé ozařované části zad a končetiny. Na horní části zad jsou vidět šedé hyperpigmentované chlupy, směrem dolů se začínají odlupovat kusy kůže. To končí na kořeni ocasu, kde na levé části dorostly tmavé chlupy a na pravé části vznikl střední erytém. Odtržená kůže je dále vidět na pravém stehně. Pravá zadní končetina je mírně oteklá.

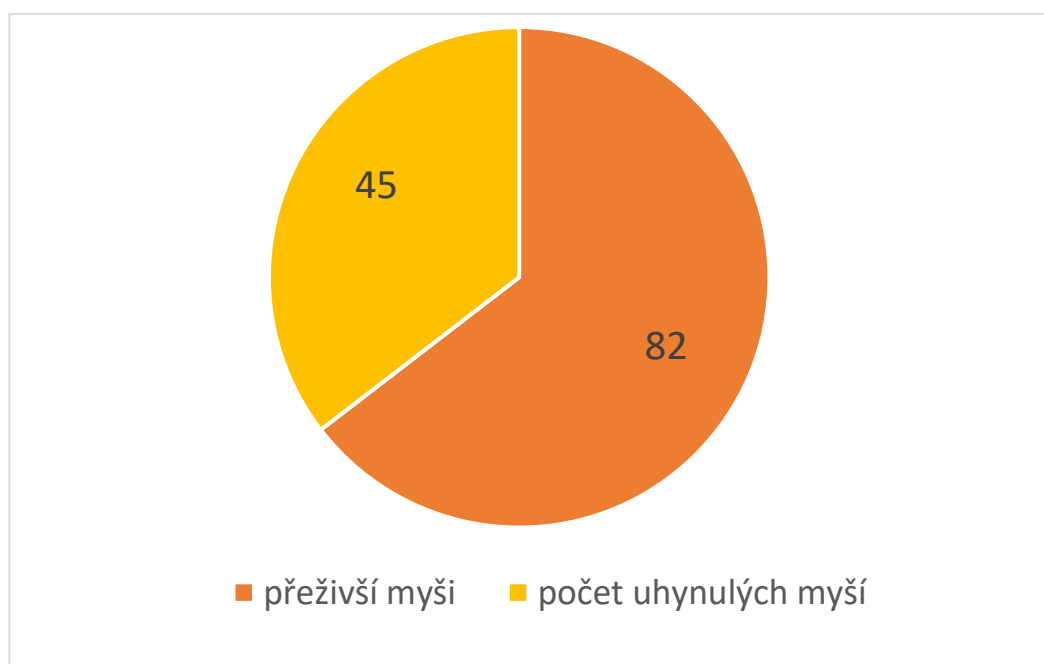


Obrázek 22 - Stupeň 3,5 - odlupování velkých kusů kůže, vlhká deskvamace mimo záhyby.

5.2 Vliv ionizujícího záření na přežívání

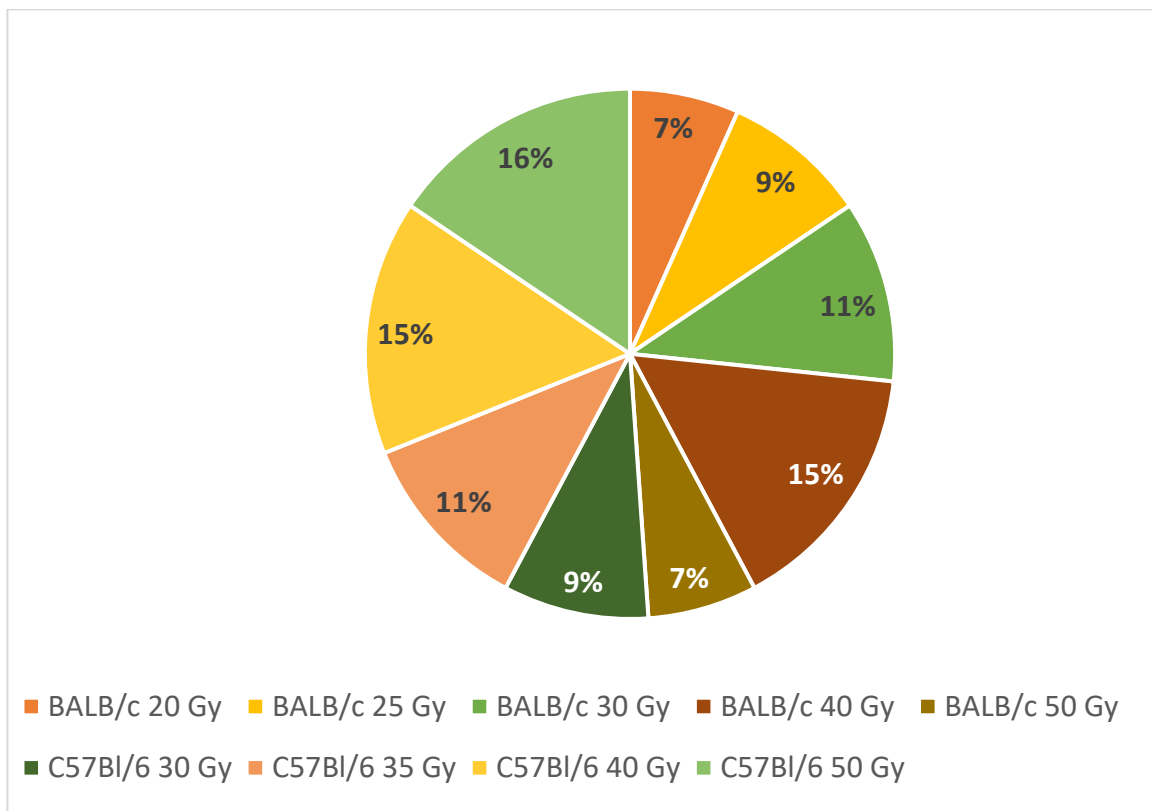
Úhyny myší

Průběh experimentu si vyžadoval zaznamenávat rovněž data úmrtí myší. Z celkového počtu 127 myší se ukončení dožilo 82 myší a zahynulo 45 (35,4 %). Grafické znázornění celkového počtu uhynulých myší obsahuje obrázek 23 a procentuální podíl úhynů v jednotlivých skupinách je uveden v obrázku 24.



Obrázek 23 - Úhyn myší.

Z celkových 45 uhynulých myší jich nejvíce uhynulo ve skupině C57Bl/6 ozářené dávkou 50 Gy (16 %), na druhém děleném místě jsou skupiny oba kmeny ozářeny shodnou dávkou 40 Gy (15 %) a naopak nejmenší zastoupení uhynulých myší má BALB/c 20 Gy, ve které zahynulo 6 % myší.



Obrázek 24 - Graf úhynů v jednotlivých skupinách.

Celkové přesné počty uhynulých myší v konkrétních týdnech jsou v tabulkách 9 a 10.

Tabulka 9 - Jednotlivá úmrtí myší kmene BALB/c v konkrétních týdnech.

BALB/c	20 Gy	25 Gy	30 Gy	40 Gy	50 Gy
1. týden	3	1	4	1	
2. týden		2		2	
3. týden				2	3
19. týden				1	
20. týden			1		
25. týden		1			
27. týden				1	
Celkem	3	4	5	7	3

Tabulka 10 - Jednotlivá úmrtí myši kmene C57Bl/6 v konkrétních týdnech.

C57Bl/6	30 GY	35 Gy	40 Gy	50 Gy
1. týden	3		3	1
2. týden	1		3	2
3. týden				1
7. týden				1
11. týden		1		
13. týden		1		
17. týden				1
18. týden		1		
23. týden			1	
26. týden		1		1
32. týden		1		
Celkem	4	5	7	7

5.3 Váhy a skóre

Součástí práce bylo zaznamenávání průměrné váhy a skóre všech myší, které se provádělo jednou týdně. Celková doba pozorování a zaznamenávání byla 34 týdnů.

Úbytky váhy

Na obrázku 25 myš vykazuje známky kachexie neboli celkového úbytku váhy a svalové hmoty. Před zahájením experimentu myš vážila přibližně 23 g a ve 22. týdnu po ozáření její váha klesla na 14,9 g. Z hlediska radiačního poškození však její kůže nejevila žádné známky vnějšího viditelného poškození, proto byla oklasifikována stupněm 0,5.



Obrázek 25 - Úbytek váhy myši.

BALB/c

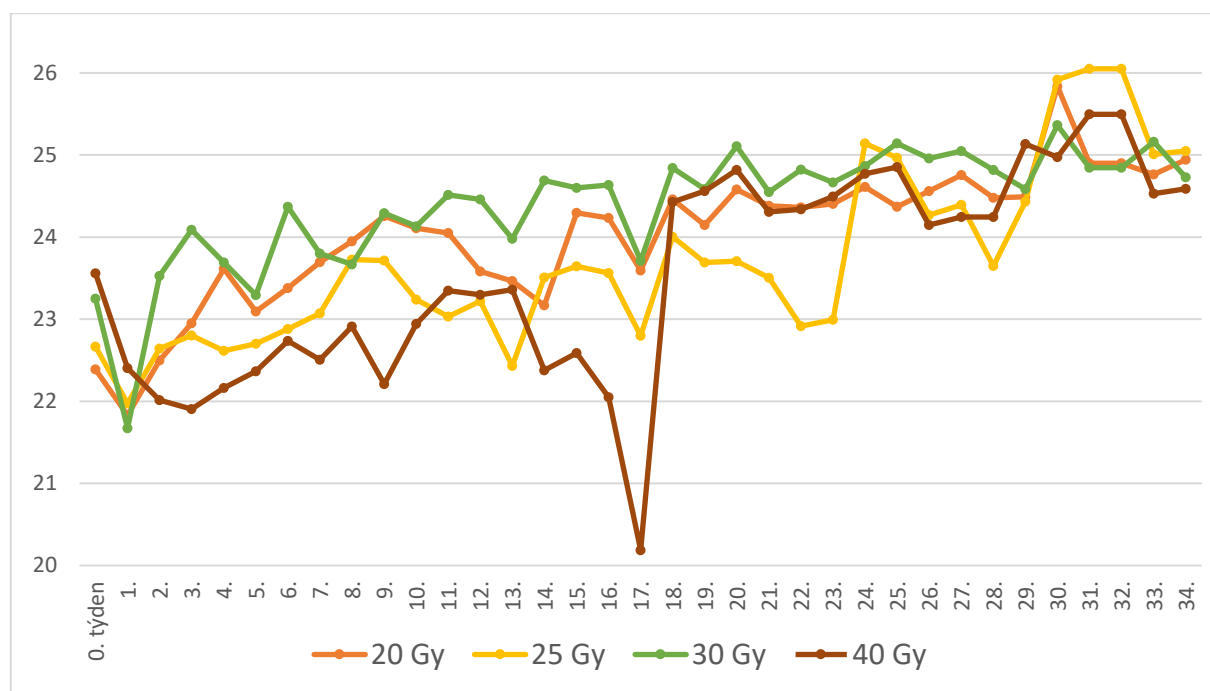
Skupinová reakce na dávku 20 Gy je v obrázku 26 znázorněna oranžovou křivkou. Nejnižší hodnoty dosáhla 1. týden, ve kterém byla naměřena průměrná váha všech myší 21,83 g. Ve 4. týdnu vystoupala na hodnotu 23,6 g, ze které hned 5. týden mírně klesla na 23,09 g. Křivka stoupala až do 9. týdne, ve kterém dosáhla hodnoty 24,25 g, poté klesala až do 14. týdne, kdy se průměrná váha dostala na 23,5 g. Další týden skokově vystoupala na hodnotu 24,29 g, ze které se v 17. týdnu dostala na 23,71 g. V dalších týdnech má křivka mírnou stoupající tendenci až do 30. týdne, ve kterém se průměrná váha dostala na vrchol s hodnotou 25,84 g. Na konci měření se hodnoty pohybovaly těsně pod hranicí 25 g.

Skupinová reakce na dávku 25 Gy je znázorněna žlutou křivkou. Od mírného propadu v 1. týdnu měření je vidět stoupající tendence přerušena v 9. týdnu, ve kterém byla naměřena váha 24,25 g. Po tomto měření křivka klesá až do 13. týdne, kdy je naměřena celková minimální průměrná váha této skupiny 22,43 g. Mezi nízkými vahami 13. a 17. týdnem je vidět oblouk hodnot pohybujících se kolem 24 g končící 17. týdnem a váhou 22,8 g. V 18. týdnu váha opět vystoupala k hodnotě 24,46 g a od tohoto týdne je vidět značný propad průměrné váhy ukončený ve 22. týdnu hodnotou 22,92 g. Ve 24. týdnu následoval opět skokový vzestup váhy až na hodnotu 25,14 g, kterou následoval propad do 18. týdne, ve kterém byla naměřena hodnota 23,65 g. Poté probíhal opět nárůst průměrné váhy, který byl završen maximální průměrnou váhou celého měření. Ta byla naměřena ve 32. týdnu a dosáhla hodnoty 26,05 g. Konec křivky vykazuje vlivem stáří myší mírný pokles.

Skupinová reakce na dávku 30 Gy je znázorněna zelenou křivkou. Od poklesu v 1. týdnu vykazuje střídavě stoupající a klesající tendenci. Největší rozdíl hodnot je patrný mezi 3. až 5. týdnem, ve kterém se průměrná váha dostala z hodnoty 24,09 g ve 3. týdnu na hodnotu 23,3 g v 5. týdnu. V 6. týdnu průměrná váha opět vystoupala, a to na hodnotu 24,37 g, poté v 8. týdnu klesla na 23,66 g. V následujících týdnech průměrná váha nedostala pod 24 g, nicméně v 17. týdnu byla naměřena hodnota 23,71 g, čímž byl tento jev ukončen. Od 17. týdne do konce měření je vidět náznak ustálení naměřených hodnot.

Poslední skupinová reakce na dávku 40 Gy je znázorněna hnědou křivkou. Od začátku měření tato křivka klesala až do 3. týdne, ve kterém byla naměřena hodnota 21,91 g. Poté začala mírně stoupat a v 9. týdnu bylo toto stoupaní přerušeno poklesem na hodnotu 22,21 g. Ve 13. týdnu hodnota vystoupala až na 23,36 g, který je následován rapidním poklesem

končícím v 17. týdnu celkovou minimální průměrnou váhou celé skupiny 20,19 g. Tento markantní rozdíl hodnot mezi 17. a 18. týdnem s hodnotou 24,42 g byl způsoben úhynem myši s vysokým stupněm radiační dermatitidy a velmi nízkou váhou, která se od 18. týdne již nezapočítávala do celkového průměru. Po 20. týdnu, ve kterém byla naměřena průměrná váha 24,82 g je vidět ustálení hodnot až do propadu ve 26. týdnu. V tomto týdnu hodnota klesla na 24,15 g, od 28. týdne s obdobnou hodnotou začal křivka opět stoupat a ve 32. týdnu se dostala do celkové maximální průměrné váhy hodnotou 26,05 g. Na konci měření křivka mírně klesla.



Obrázek 26 - Průměrná váha myši kmene BALB/c.

U všech skupin z lze vidět kontinuální stoupání křivky průměrné váhy v korelaci s klesající křivkou průměrného skóre uvedenou níže.

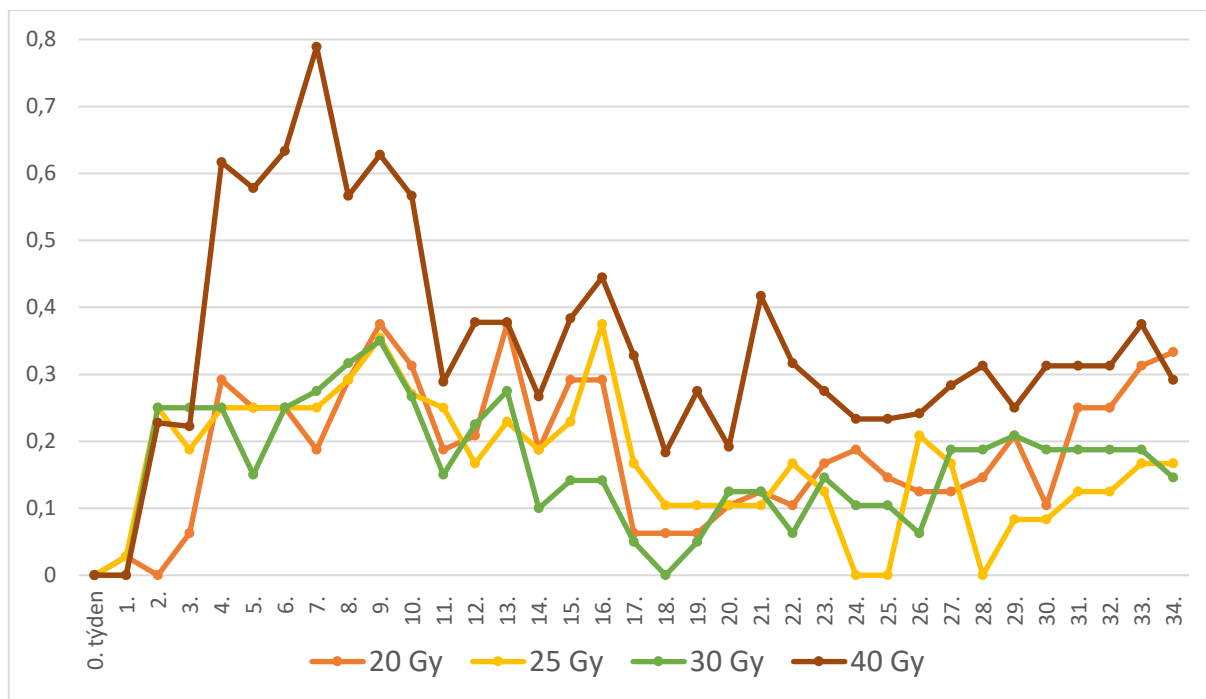
Graf na obrázku 27 zobrazuje průměrné skóre myši kmene BALB/c. Skupinová reakce skóre na dávku 20 Gy již od 2. týdne rychle a dosáhla ve 4. týdnu hodnoty 0,29. Poté mírně poklesla a v 7. týdnu klesla na hodnotu 0,19, ze které opět stoupala až do 9. týdne, ve kterém se průměrné skóre dostalo na vrchol v hodnotě 0,38. Od této hodnoty je vidět výrazný propad do 11. týdne, ve kterém se hodnota dostala pět na hodnotu 0,19 a poté se ve 13. týdnu vrátila na vrchol – hodnotu 0,38. Další výrazný pokles byl naměřen 17. týden, ve kterém se hodnota dostala na 0,06, jež až do 19. zůstával stejný. Od tohoto týdne je vidět mírná stoupající tendence, která se přerušila 29. týden hodnotou 0,21, následovaná propadem ve 30.

týdnu na hodnotu 0,11. Konec křivky opět pokračuje ve stoupání až do hodnoty 0,33 v posledním týdnu měření.

Průměrné skóre u skupiny ozářené dávkou 25 Gy ve 2. týdnu vystoupalo na hodnotu 0,25, v 5. týdnu poklesla na 0,15 a poté stoupala až do 9. týdne, ve kterém byla naměřena hodnota 0,35. Křivka poté postupně klesala až do 12. týdne a hodnoty 0,16, ze které začala stoupat. Výrazný vzestup křivky je vidět v 16. týdnu, ve kterém bylo naměřeno maximální průměrné skóre v hodnotě 0,38. Po tomto peaku následoval sestup křivky, až se ve 24. i 25. týdnu dostala na hodnotu 0. Ve 26. týdnu je vidět vzrůst křivky na hodnotu 0,21, jež byl ve 28. týdnu následován opětovným propadem na hodnotu 0. Konec křivky vykazuje stoupající tendenci, jež byla ukončena ve 34. týdnu hodnotou 0,17.

Průměrné skóre u skupiny ozářené dávkou 30 Gy je znázorněna zelenou křivkou. Zelená křivka se ve svém průběhu dostala na vrchol v 9. týdnu, ve kterém vystoupala na hodnotu 0,35. Od tohoto týdne je vidět kontinuální klesající tendence přerušena jen jedním vzestupem ve 13. týdnu na hodnotu 0,28. Klesající tendence byla ukončena v 18. týdnu, ve kterém se dostala na hraniční hodnotu 0. Tento pokles je následován vzestupem dosahujícím své maximální hodnoty 0,21 ve 29. týdnu.

V celkovém porovnání dosahovalo nejvyšších hodnot průměrné skóre skupiny ozářené dávkou 40 Gy, která je znázorněna hnědou barvou. Ta se v 7. týdnu měření dostala na absolutní vrchol hodnotou 0,79, v 11. týdnu rapidně poklesla na hodnotu 0,29, ve 12. a 13. týdnu mírně vystoupala, ve 14. týdnu opět klesla a hned v 16. týdnu vystoupala na hodnotu 0,44. Poté dvakrát poklesla a ve 21. týdnu se vrátila na podobnou hodnotu 0,42. Ve 24. a 25. týdnu hodnota klesla na 0,23, odkud se postupně zvedala až do 33. týdne a průměrného skóre 0,38.



Obrázek 27 - Průměrné skóre myši kmene BALB/c.

C57Bl/6

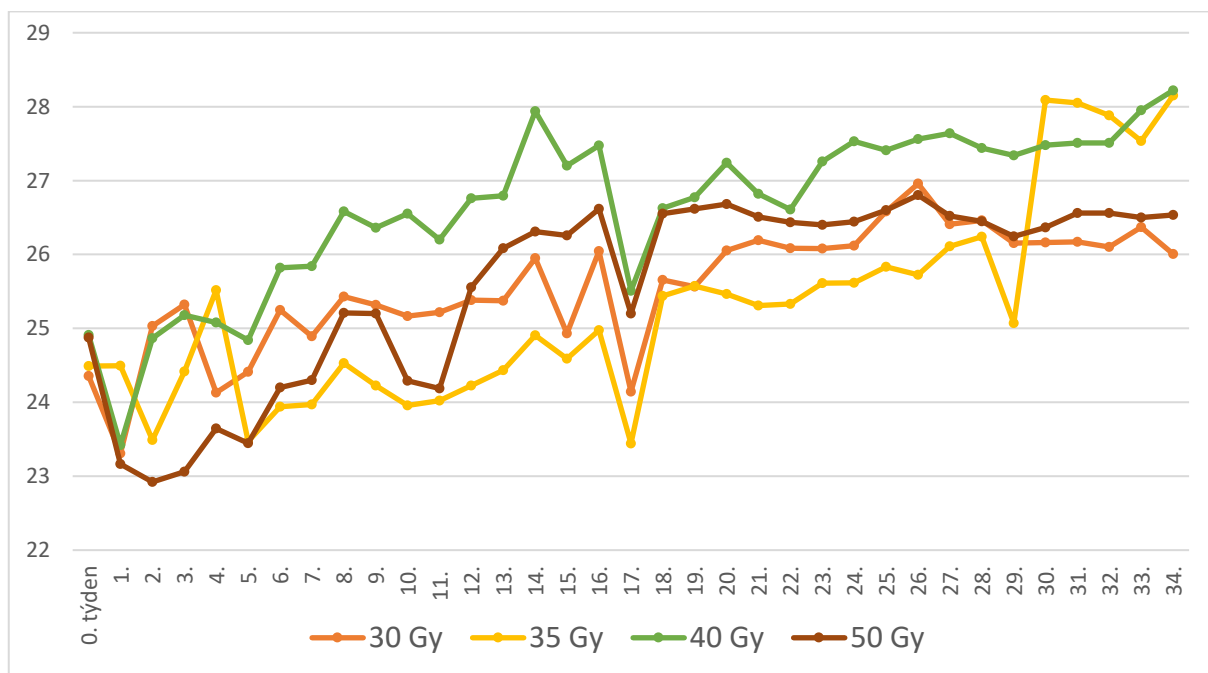
Graf na obrázku 28 zobrazuje průměrnou váhu myši kmene C57Bl/6. Průměrná váha u skupiny ozářené dávkou 30 Gy znázorněna oranžovou křivkou během celé doby měření nepřesáhla 27 g. Hned 1. týden klesla na hodnotu 23,31 g, odkud se 3. týden dostala na hodnotu 25,32 g. Poté následoval mírný pokles, za kterým je vidět náznak stoupající tendence až do 14. týdnu. Od 14. do 18. týdne jsou vidět dva propady a dva vzestupy naměřených hodnot. Od 18. týdne křivka začíná mírně stoupat a ve 26. týdnu se dostává na maximální naměřenou hodnotu průměrné váhy 26,96 g. Poté má křivka až do konce měření klesající průběh.

Skupinová reakce váhy na dávku 35 Gy je znázorněna žlutou křivkou. První vzrůst křivky je patrný ve 4. týdnu, kdy se průměrná váha dostala na hodnotu 25,52 g. Ta byla následována poklesem v 5. týdnu a postupným mírným vzrůstem do 16. týdnu. V 17. týdnu klesla průměrná váha na hodnotu 23,44 g. Ta se hned 18. týden zvýšila na hodnotu 25,44 g, která započala opětovný velmi mírné stupání křivky. Ve 29. týdnu průměrná váha znovu klesla na hodnotu 25,07 g, odkud rapidně vzrostla 30. týden, ve kterém se dostala na 28,09 g. Tento výrazný rozdíl mezi 29. a 30. týdnem byl způsoben úhynem myši

s vysokým stupněm radiační dermatitidy a nízkou váhou, jejíž hodnoty nebyly od 30. týdne nezapočítávány do celkového průměru.

Průměrná váha u skupiny ozářené dávkou 40 Gy je znázorněna zelenou křivkou. Od 1. týdne, ve kterém klesla na hodnotu 23,42 g, začala stoupat až se ve 14. týdnu dostala na maximální naměřenou průměrnou váhu celé skupiny s hodnotou 27,94 g. V 17. týdnu je vidět pokles na hodnotu 25,2 g, která pokračuje opětovným postupným stoupáním křivky až do konce měření.

Průměrná váha u skupiny ozářené dávkou 50 Gy je znázorněna hnědou křivkou. Hned 2. týden se dostala na své minimum váhou 22,92 g. Až do 8. týdne křivka stoupala, dostala se na hodnotu 25,21 g a poté v 11. týdnu mírně klesla na hodnotu 24,19 g. Následoval vzestup křivky ukončený maximální průměrnou váhou naměřenou v 16. týdnu, která dosahovala hodnoty 26,62 g. V 17. týdnu klesla na 25,2 g, odkud se hned v 18. týdnu vrátila předchozí hodnotu 26,55 g. Od 18. týdne se hodnoty ustálily v rozmezí 26–27 g. U hromadného poklesu všech ozařovaných skupin v 17. týdnu nebyla zjištěna jednoznačná příčina.



Obrázek 28 - Průměrná váha myši kmene C57Bl/6.

Obrázek 29 graficky zobrazuje průběh průměrného skóre u myši kmene C57Bl/6 ozářených jednorázovými dávkami 30 Gy, 35 Gy, 40 Gy a 50 Gy.

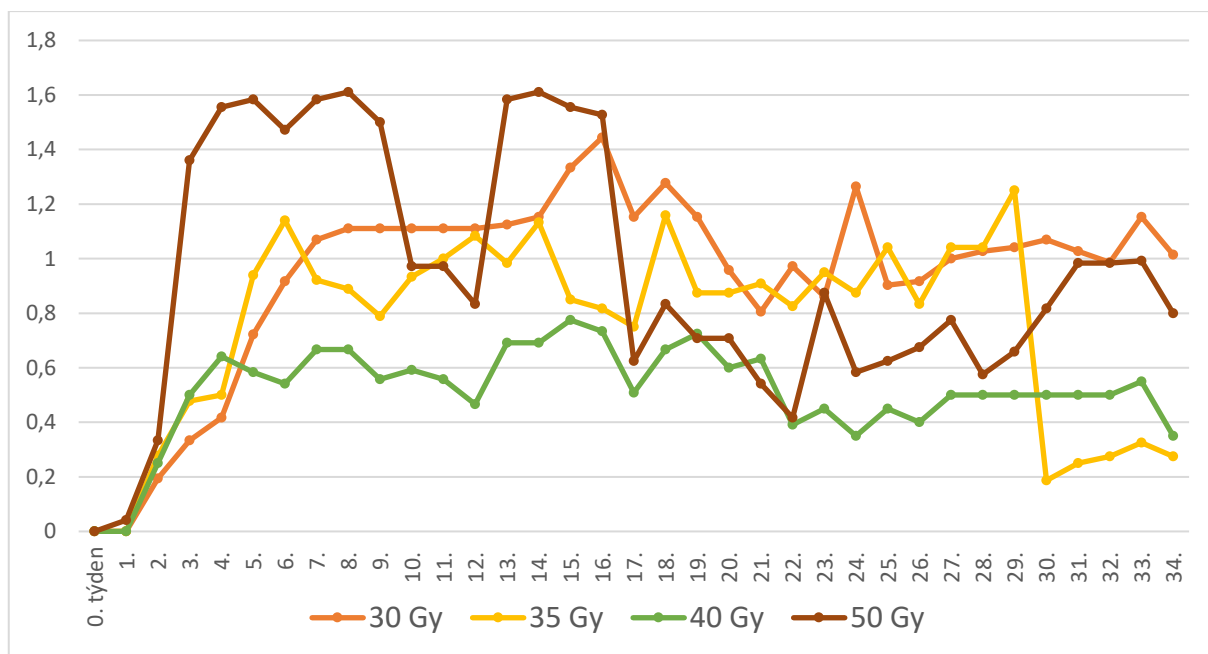
Křivka průměrného skóre projevů RD u skupiny ozářené dávkou 30 Gy znázorněna oranžovou barvou vykazuje takřka do poloviny měřených týdnů stoupající tendenci. V 16. týdnu je tato tendence ukončena maximální naměřenou hodnotou této skupiny 1,44. Od 17. do 21. týdne znatelně klesala. Ve 21. týdnu se dostala na hodnotu 0,81, ve 24. týdnu vyskočila na hodnotu 1,26 a po tomto vzestupu a následném propadu o týden později začala opět mírně stoupat až do konce měření.

Průměrné skóre u skupiny ozářené dávkou 35 Gy znázorněné žlutou barvou měření vystoupalo v 6. týdnu až k hodnotě 1,14, odkud do 9. týdne klesalo. Poté ve 14. týdnu vystoupalo jednu desetinu nad hranici hodnoty 1 a znovu klesalo až do 17. týdne, ve kterém bylo naměřeno průměrné skóre 0,75. Vzestup v 18. týdnu na hodnotu 1,16 byl následován ustálením výkyvů křivky až do 29. týdne, ve kterém hodnota vystoupala na celkové maximální naměřené průměrné skóre hodnotou 1,25. Rozdíl mezi 30. a 31. týdnem dávkové skupiny 35 Gy byl způsoben úhynem myši s vysokým stupněm radiační dermatitidy a nízkou váhou.

Průměrné skóre projevů RD u skupiny ozářené dávkou 40 Gy je znázorněno zelenou barvou. Po vystoupaní ve 4. týdnu na hodnotu 0,64 se křivka udržovala jen v malém kolísavém průběhu až do mírného propadu ve 12. týdnu na hodnotu 0,46. Po tomto poklesu následoval vzestup až do maximálního průměrného skóre s hodnotou 0,76 naměřenou 15. týden. V 17. týdnu je vidět výraznější propad křivky na hodnotu 0,51, která se hned v dalším týdnu vrátila k hodnotě přesahující průměr 0,6. Od 19. do 24. týdne křivka klesala a od 25. týdne do konce měření si držela opět takřka jednotné hodnoty.

Nejvyšší hodnoty v rámci všech skupin byly naměřeny u dávkové skupiny 50 Gy znázorněné hnědou křivkou. U této křivky je do 5. týdne vidět rapidní vzrůst průměrného skóre, které končí peakem v hodnotě 1,61 naměřeném v 5. a 8. týdnu zaznamenávání. Výrazný rozdíl mezi 9. a 10. týdnem byl z největší části způsoben zlepšením stavu myši z 1. pokusu experimentu, která se během jednoho týdne dostala z hodnoty 3 na hodnotu 1,5. Od 8. do 12. týdne je viditelný prudký propad skóre na konečnou hodnotu 0,83, kterou následoval opětovný prudký vzrůst křivky až na hodnotu 1,58 ve 13. týdnu. Na tomto výrazném rozdílu mezi 12. a 13. týdnem má největší podíl prudké zhoršení stavu stejné myši z 1. pokusu experimentu, která se během jednoho týdne vrátila z hodnoty 1,5 na hodnotu 3. Rozdíl hodnot mezi 16. a 17. týdnem byl způsoben úhynem myši s vysokým stupněm radiační dermatitidy a nízkou váhou, jejíž hodnoty nebyly od 17. týdne nezapočítávány do celkového

průměru. Nejnižší průměrné skóre bylo naměřeno 22. týden a jeho hodnota klesla na 0,41. Ve 23. týdně následoval nárůst na hodnotu 0,88, který pokračoval poklesem na hodnotu 0,57. Ve 31. týdně vystoupala křivka k hodnotě 0,93, která byla po době třech týdnů nezměněna.



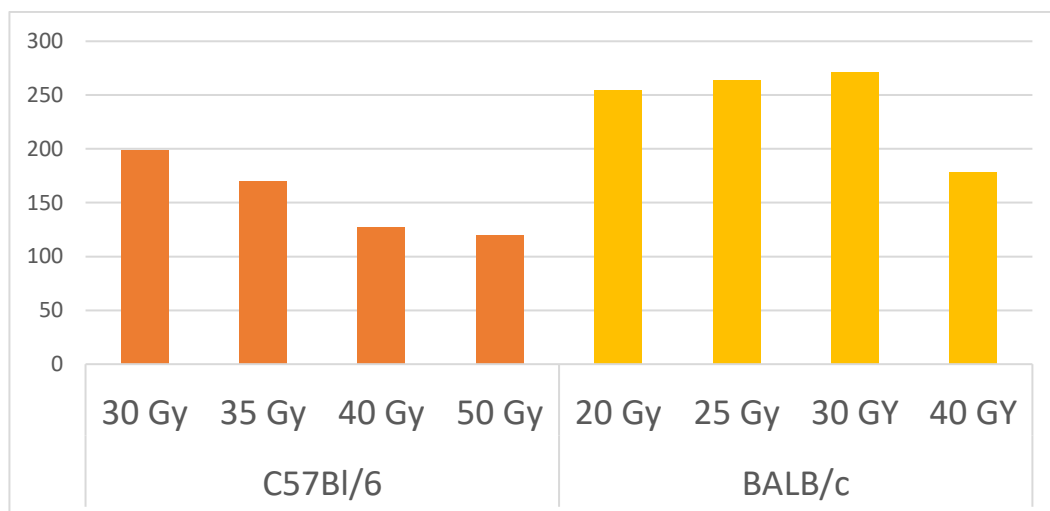
Obrázek 29 - Průměrné skóre myši kmene C57Bl/6.

5.4 Lokalizace projevů RD

V průběhu experimentu se zaznamenávalo také místo v ozařované oblasti, kde se vyskytl nějaký projev radiační dermatitidy vycházející z tabulky hodnocení. Oblasti byly shrnuty do čtyř kategorií – *pravá noha/strana*, *levá noha/strana*, *chvost a záda*. Následující grafy sumarizují procentuálně zastoupení jednotlivých oblastí u projevů „mírná epilace“ a „zvýšená pigmentace“.

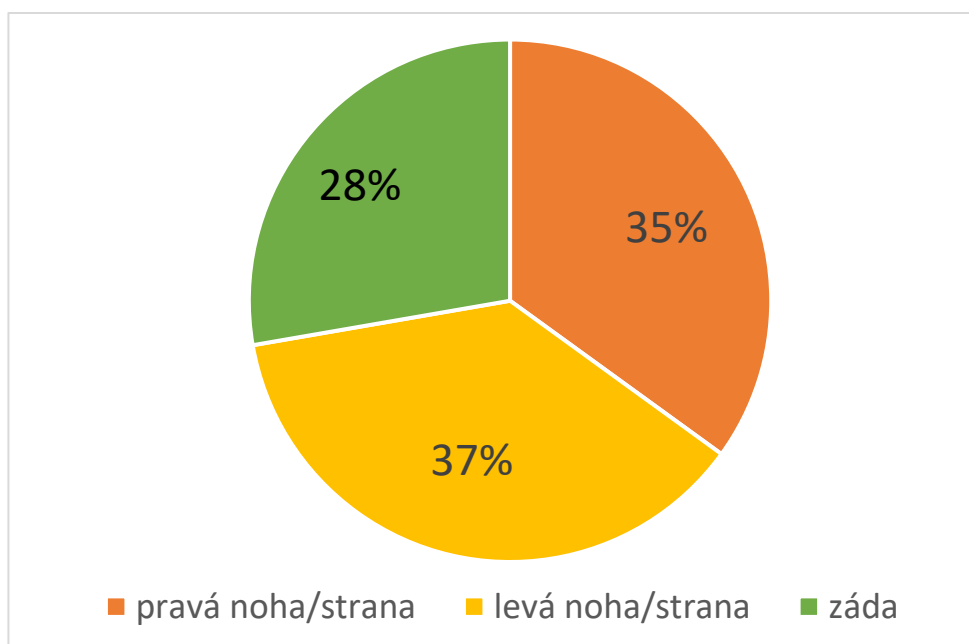
Graf na obrázku 30 ukazuje počet myší, které byly v jednotlivých týdnech během experimentu klasifikovány stupněm 0 – beze změny. Na první pohled je patrný rozdíl mezi oběma kmeny myší, který poukazuje na fakt, že černé myši kmene C57Bl/6 byly častěji postiženy nějakou formou RD než bílé myši kmene BALB/c. Nejvíce zaznamenaných případů stupně 0 bylo u dávkové skupiny 30 Gy kmene BALB/c a nejméně případů měla skupina 50 Gy kmene C57Bl/6. Vertikální osa udává celkový počet záznamů stupně 0 během celého průběhu experimentu (pozn.: u jedné myši se stupeň 0 mohl vyskytnout více než jednoráz). Nejčastěji byly stupněm 0 oklasifikovány myši kmene BALB/c ozářené dávkou 30 Gy, u nichž se během celého experimentu celkem 271x nevyskytovaly žádné projevy RD. Nejméně často

se stupeň 0 zaznamenal u myší kmene C57Bl/6 ozářených dávkou 50 Gy, u kterých se stupeň 0 v záznamovém archu uvedl pouze 120x.



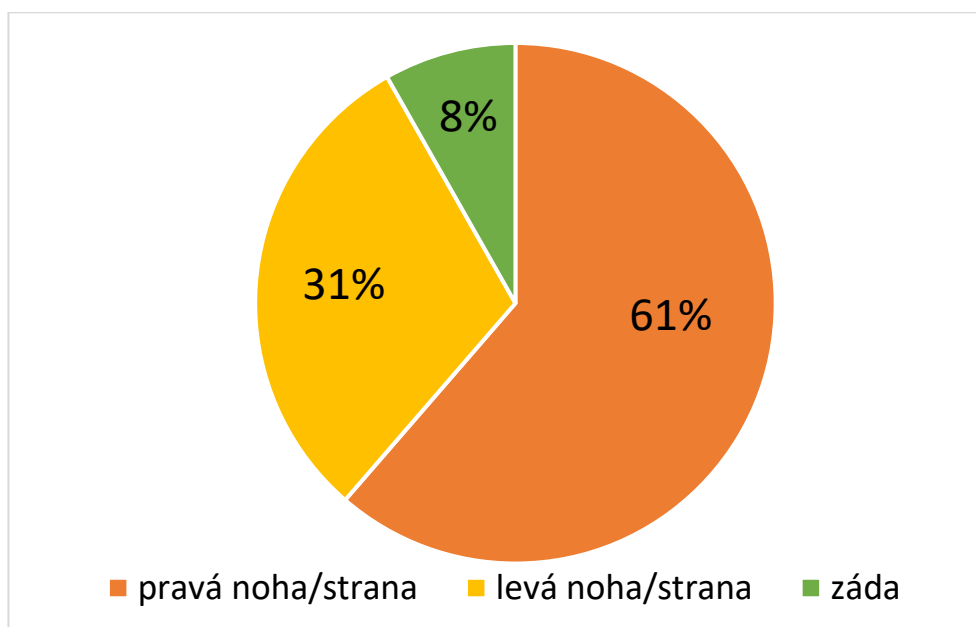
Obrázek 30 - Počet případů beze změny.

Mírná epilace byla jedním z nejčastějších projevů radiční dermatitidy během celého experimentu. Graf na obrázku 31 graficky znázorňuje, že rozdíly mezi projevy na pravé a levé části ozařované oblasti jsou pouze dvě procenta, a tedy nelze jednoznačně stanovit, která oblast byla častěji postižena mírnou epilací.



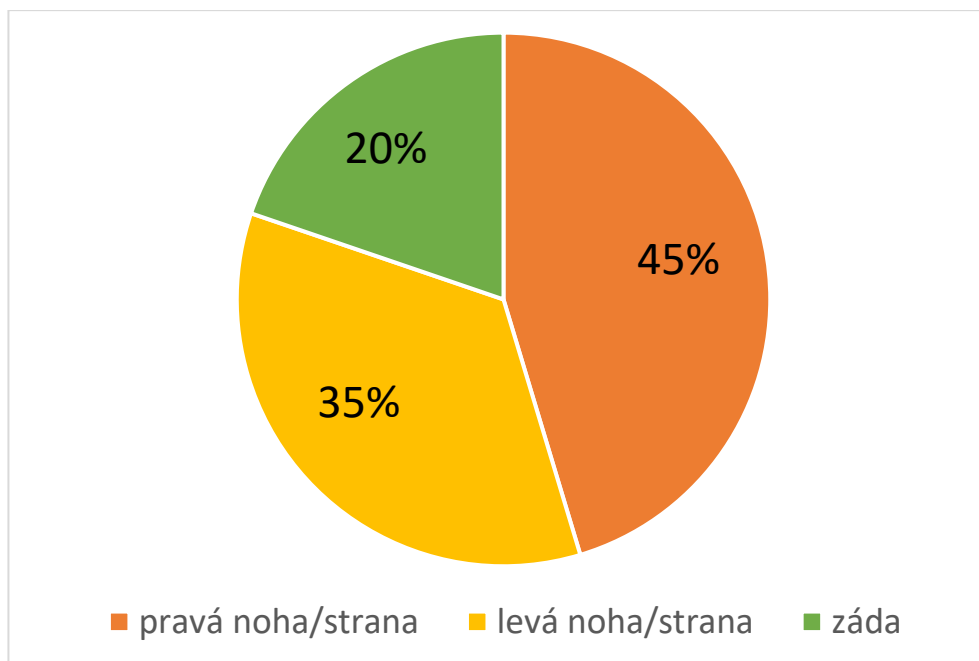
Obrázek 31 - Lokalizace mírné epilace.

Zvýšená pigmentace byla velmi dobře viditelná u černých myší kmene C57Bl/6, jimž dorostly světle šedé chlupy. Z obrázku 32 vyplývá, že tyto světlé chlupy myším nejčastěji dorostly v pravé části ozařované oblasti (61 % případů), v 31 % v levé oblasti a nejméně často byly patrné v oblasti zad (8 %).



Obrázek 32 - Lokalizace zvýšené pigmentace.

Z předchozích grafů nebylo možno stanovit, kde se projevy „mírná epilace“ a „zvýšená pigmentace“ nejčastěji objevovaly, celkovým shrnutím všech zaznamenaných projevů lze potvrdit, že se poškození projevovalo nejvíce v pravé části ozařované oblasti a na pravé noze/straně (45 %), druhou nejčastější oblastí byla levá strana ozařované oblasti a levá noha (35 %) a nejméně častou postiženou oblastí byly záda (20 %). Ostatní projevy RD z vyšších stupňů hodnocení se nejvíce projevily v oblasti kořene ocasu.



Obrázek 33 - Celková lokalizace projevů.

5.5 Odpadávání ocasů

Části A, B a C z obrázku 34 představují postupný průběh poškození vedoucí ke ztrátě ocasu. Na první části 34 A je mimo hyperpigmentace (jež je viditelná na všech třech fotografiích) patrný také jednoznačný erytém u kořene ocasu doprovázený začínající mírně vlhkou deskvamací. Pokračující část ocasu je oteklá a zarudlá. Na části 34 B je viditelný progres ve formě rozsáhlejší vlhké deskvamace oblasti kořene ocasu. Kromě výrazného poškození ocasu je možno pozorovat epilaci zad. Na poslední části 34 C již proběhla nekróza kořene ocasu vyznačující se zčernáním dané oblasti. Celkové poškození ostatních ozářených částí se zhodnotilo stupněm 0,5.

V průběhu experimentu odpadly ocasy pouze myším z kmene C57Bl/6, ze kterého se odpadání ocasů týkalo pouze některých myší ozářených dávkou 40 Gy a 50 Gy tedy nejvyššími možnými dávkami. U skupiny ozářené dávkou 40 Gy myším odpadly ocasy v 18. a 20. týdnu po ozáření. U skupiny ozářené dávkou 50 Gy myším odpadly ocasy v 8., 10. a 2x ve 12. týdnu po ozáření.



A – Stupeň 1,5 – mírný erytém.



B – Stupeň 2,5 – deskvamace.



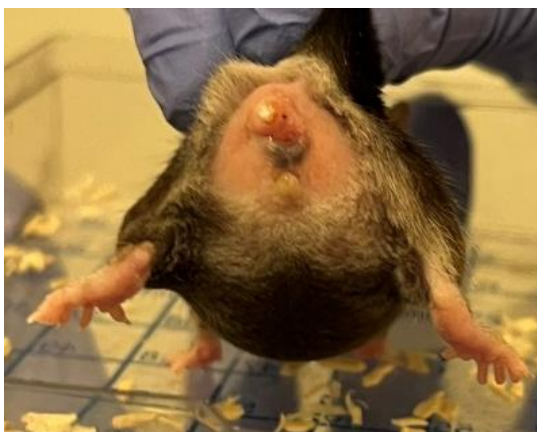
**C – Stupeň 0,5 +
nekróza ocasu.**

Obrázek 34 - Průběh zněkrotizování kořene ocasu.



Obrázek 35 - Stupeň 0,5 – bez ocasu, hyperpigmentace.

Obrázek 35 ukazuje, že kromě odpadlého ocasu a hyperpigmentace na myši nejsou jiné defekty způsobené ozářením. Proto byla ohodnocena rovněž stupněm 0,5.



Obrázek 36 - Stupeň 1 - bez ocasu, rozsáhlá epilace, střední erytém.

Na tomto obrázku 36 je viditelná rozsáhlá kruhovitá epilace kolem pahýlu ocasu. Za epilací směrem k zadním končetinám je vidět lehký nárůst hyperpigmentovaných šedých chlupů. Ocas odpadl celý, kořen vykazuje známky středního erytému.



Obrázek 37 - Stupeň 4 – odlupování velkých kusů kůže, nekróza tkáně.

Na této fotografii se na myši vytvořila rozsáhlá vlhká deskvamace, která vedla od kořene ocasu po zhruba polovinu pravého boku, kde již nebyla ozařovaná oblast. Pod ní se vybarvil jasně červený erytém a celá pravá noha mírně otekla. Černá tečka zhruba v polovině břicha zobrazuje nekrózu tkáně. Ocas během pozorování odpadl a pahýl se začal postupně léčit. Bílá místa jsou přilepené piliny.

6. DISKUZE

Radiační dermatitida je popisována jako reakce kůže na kontakt s ionizujícím zářením. Objevuje se u zhruba 95 % pacientů, kteří postupují léčbu radioterapií. Imunitní systém reaguje na poškození zahájením zánětlivých procesů, které způsobují nepříjemné bolesti, svědění, pálení a otoku postižené oblasti. Mezi nejběžnější projevy radiační dermatitidy patří erytém, epilace, hyperpigmentace, suchá a vlhká deskvamace, ulcerace a v ojedinělých případech může končit nekrózou ozářené tkáně. I když bylo testováno mnoho látek, které by mohly sloužit k předcházení vzniku RD, žádné nejsou stoprocentně účinné a prevence proti vzniku těchto poškození zatím neexistuje. Výstupem této práce byla fotodokumentace projevů radiační dermatitidy, zhodnocení zaznamenaných vah a skóre obou kmenů a lokalizování těchto projevů v ozářených oblastech myši.

Na základě kvantifikace počtu nezralých erytrocytů (retikulocytů) odebraných z krve myši, které byly celotělově ozářeny ionizujícím zářením, byly mezi oběma kmeny zjištěny rozdíly v náchylnosti k patologickým jevům vyvolaným právě ionizujícím zářením. Myši kmene BALB/c vykazovaly mírně zvýšenou frekvenci tvorby těchto nezralých erytrocytů než myši druhého kmene. Tento jev svědčí o snaze organismu rychleji se vypořádat s účinky ionizujícího záření, které negativně ovlivnilo krvetvorbu. Kostní dřev, ve které probíhá tvorba erytrocytů, není po kontaktu s ionizujícím zářením schopna v plném rozsahu obnovit nastavený režim krvetvorby, což vede ke snížení počtu zralých erytrocytů v krvi (Hamasaki et al., 2007).

Myši kmene C57Bl/6 vykazovaly častější a intenzivnější projevy RD. Grafické znázornění průběhu průměrné váhy během celého experimentu na obrázku 27 má v celkovém měřítku mírně rostoucí tendenci. Průměrné skóre shrnuté grafem na obrázku 28 mělo u každé skupiny jiný průběh, u všech je však patrné dosažení vrcholných hodnot projevů poškození zhruba v polovině trvání experimentů. Zároveň některým myším pouze z tohoto kmene v průběhu experimentu odpadly ocasy a u jedné se podařilo dosáhnout stupně 4 – nekrózy tkáně. První projevy RD byly pozorovány ve 2. týdnu zaznamenávání, ve kterém byla u většiny myši zjištěna mírná epilace a zvýšená pigmentace. Erytém, který se na základě teoretických předpokladů měl projevit v řádech dnů po ozáření, se začal projevovat ve 3. týdnu pouze u skupiny ozářené dávkou 50 Gy a od 4. týdne i u ostatních skupin. Xiao et al. (2006) během výzkumu, ve kterém jednorázově ozářili pravé zadní končetiny myši kmene C57Bl/6 dávkou 30 Gy, vyzorovali začátek projevů RD již 14. den po ozáření. Tyto poznatky se shodují s výsledky tohoto experimentu. Liao et al. (2017) potvrzuje opožděný vznik erytému u skupin

ozářených menší dávkou než 50 Gy. V této studii byly myši kmene C57Bl/6 jednorázově ozářeny dávkou 25 Gy a první projevy epilace a erytému se začaly vyskytovat shodně ve 2. týdnů pozorování. Ve 4. týdnů tyto projevy následoval vznik deskvamace, která se v tomto experimentu začala u myší ozářených dávkou 35 a 40 Gy projevovat až 5. týden.

Během experimentu se u žádné myši kmene BALB/c nepodařilo dosáhnout vyššího stupně radiační dermatitidy než 1., což vedlo k otázce, zda nejsou tyto myši vyšlechtěny k odolnosti vůči ionizujícímu záření. Průměrná váha u myší kmene BALB/c znázorněna obrázkem 25 vykazuje u všech skupin rostoucí tendenci. Průměrné skóre na obrázku 29 naopak v celkovém měřítku postupně klesalo. Výsledky u tohoto kmene myší se odchyľují od teoretických předpokladů. Nakagami a Masuda (2016) ve své studii prokázali vznik vyšších stupňů RD na myších kmene BALB/c, které byly jednorázově ozářeny dávkou 30 Gy. Studie Yanga et al. (2020), ve které byly myši jednorázově ozářeny dávkami 27, 36 a 45 Gy, odhalily, že se první reakce kůže projeví už 8. den po ozáření, 17. den dosahovaly maximálních hodnot a poté zmizely. Výskyt projevů v tomto experimentu byl v porovnání se zmíněnými studiemi značně zpožděn.

Myši kmene BALB/c, jejichž organismus je schopný rychleji reagovat na účinky ionizujícího záření, by mohly být považovány za relativně radiorezistentnější oproti myším kmene C57Bl/6. Není však možné toto tvrzení se stoprocentní přesností dokázat, neboť je jejich odolnost ovlivněna mnoha faktory včetně genetické predispozice nebo stáří myší. Rychlá obnova erytrocytů v krvi myší kmene BALB/c pouze naznačuje, že jsou kostní dřev a celý hematopoetický systém těchto myší i po ozáření schopny účinnější a efektivnější regenerace (Hamasaki et al., 2007).

K limitům této bakalářské práce patří jednoznačně mimo jiné omezená časová dotace a finanční náročnost. Projevy radiační dermatitidy se neobjevují ihned po ozáření, tudíž je zapotřebí dlouhé časové období pozorování. Z finanční stránky se jedná o vysoce nákladný experiment vyžadující nemalé peněžní částky. Zaplacení takového počtu myší a provedení ozáření kobaltovým ozařovačem si vyžádalo vysokou investici provozujícího zařízení. Jedním z limitů výzkumu je tedy omezení počtu myší na minimální, avšak dostačující počet pro relevantnost výsledků. S tím souvisí limit samotného projevování poškození. Každá myš reaguje na ionizující záření jinak, a ne všechny byly postiženy všemi možnými projevy radiační dermatitidy. Tím vzniká limit malého počtu myší ve vyšších stupních hodnotících stupnic a nedostatečné informace o takto závažných projevech.

V oblasti výzkumu radiační dermatitidy a jeho vlivu na kvalitu života postižených je stále spousta možností zkoumání, jež dosud nebyly publikovány a jež se nabízí k dalším experimentům. K takovým patří například kombinování různých terapií a experimentálních léčebných metod, testování krémů a mastí, jež obsahují nové složky, které mohou potlačovat kožní reakce na ionizující záření. Spojením s oblastí výživy lze například vytvářet dietní programy nebo do jídelníčků zapojovat nové nutriční doplňky, které by mohly mít preventivní účinek. Tyto a další potenciální možnosti prevence a léčby radiační dermatitidy však stále vyžadují klinické testování.

7. ZÁVĚR

Radiační dermatitida je jedním z nejčastějších vedlejších účinků radioterapie. K jejím projevům patří zpočátku mírný erytém, který postupně přechází v suchou a vlhkou deskvamaci a ve velmi ojedinělých případech končí nektrózou ozářené tkáně. Moderní medicína stále nedokáže předcházet vzniku radiační dermatitidy, může se zatím pouze zaměřit na léčbu již vzniklých patologických stavů. Tento experiment patřící k základnímu výzkumu následně umožní postupovat k dalšímu klinickému testování.

Cílem teoretické části práce bylo obecně popsat ionizující záření a objasnit problematiku radiačního poškození kůže, jeho průběhu a charakteristiky projevů. Cílem praktické práce bylo experimentálně zavést model radiační dermatitidy a popsat její průběh po celotělovém ozáření u dvou kmenů myší – BALB/c a C57Bl/6.

První polovina teoretické části práce byla věnována rozboru a porovnání základní anatomie lidské a myší kůže, jež dokládá srovnatelnost výsledků na myších modelech s praktickými poznatky projevů na lidech. Ve druhé polovině je rozebrán vznik radiační dermatitidy ve čtyřech odvětvích zdravotnictví pracujících s ionizujícím zářením – v radiodiagnostice, v radioterapii, během intervenčních výkonů a při mamografii. Dále se věnuje rizikovým faktorům, které mohou podpořit vznik tohoto poškození a krátce informuje o možnostech péče o postižené oblasti.

Výzkumná část práce shrnuje celý průběh experimentu. Začátek popisuje postup provedení. Následuje tabulka hodnotících kritérií, na které byly výsledky experimentu založeny a poté samotná fotodokumentace projevů radiační dermatitidy. Zde má každá fotografie krátký popis projevů. Během výzkumu se zaznamenávala lokalizace projevů, data odpadávání ocasů a úhyny myší, které jsou sepsány v posledních podkapitolách výzkumné části práce. V práci se podařilo dosáhnout stanovených cílů. Experiment byl proveden nejen podle předpokladů, ale rovněž došel k pozoruhodným výsledkům, jež jsou popsány ve výzkumné části.

Výsledky této práce jsou fundamentální pro další výzkumy sledující poškození kůže ionizujícím zářením. Jako konkrétní příklad lze uvést aplikování frakcionovaného ozáření, které je nejvíce aplikované při léčbě onkologických pacientů a pro radioterapii by mohlo mít významný přínos. Dalším příkladem může být navázání ve formě zkoumání a testování látek s možným hojivým účinkem proti radiačnímu poškození kůže.

Téma práce má potenciál významného zvýšení zájmu o danou problematiku, neboť se zabývá poškozením kůže spojeným nejen s onkologickou léčbou. Ta dle Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR (2021) stále roste a prochází jí stále vyšší procento populace České republiky. Osobní přínos této práce spočívá v kontrole nad prováděním jedinečného výzkumu, vyhledávání zajímavých informací a potvrzení nebezpečnosti práce s ionizujícím zářením.

V práci se podařilo dosáhnout stanovených cílů. Experiment byl proveden nejen podle předpokladů, ale rovněž došel k pozoruhodným výsledkům, jež jsou popsány ve výzkumné části.

8. POUŽITÁ LITERATURA

AMJAD, Muhammad T., Anusha Chidharla a Anup Kasi, 2023. Cancer Chemotherapy. In: *StatPearls.com* [online]. Copyright © 2024, StatPearls Publishing. [cit. 2024-02-29]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564367/#article-94124.r2>

ARNOLD, Michael J., Jonathan J. KEUNG a Brent McCARRAGHER, 2019. Interventional Radiology: Indications and Best Practices. *American family physician* [online]. Kansas City, Mo., 99(9):547-556. [cit. 2024-02-03]. ISSN 1532-0650.

BALCAZÁR et al., 2020. Bases for Treating Skin Aging With Artificial Mitochondrial Transfer/Transplant (AMT/T). *Frontiers* [online]. © 2024 Frontiers Media S.A., 13(8). [cit. 2024-01-20]. DOI: 10.3389/fbioe.2020.00919.

BERNHARDT, Thoralf et al., 2022. Induction of Radiodermatitis in Nude Mouse Model Using Gamma Irradiator IBL 637. *Skin Pharmacol Physiol* [online]. Basel; New York: Karger, 35(4):224-234. [cit. 2024-01-20]. ISSN 1660-5535. DOI: 10.1159/000524596

BERGER, Martin, Qiao YANG a Andreas MAIER, 2018. X-ray Imaging. Medical Imaging Systems: An Introductory Guide [online]. National Library of Medicine. [cit. 2024-02-07]. DOI: 10.1007/978-3-319-96520-8_7

BERNIER, Jacques et al., 2008. Consensus guidelines for the management of radiation dermatitis and coexisting acne-like rash in patients receiving radiotherapy plus EGFR inhibitors for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Annals of oncology* [online]. Copyright © 2024 Elsevier Inc., 19(1). [cit. 2024-01-29]. ISSN 1569-8041. DOI: 10.1093/annonc/mdm400

BENNARDO Luigi et al., 2021. Skin Manifestations after Ionizing Radiation Exposure: a Systematic Review. *Bioengineering (Basel)* [online]. Basel, Switzerland: MDPI AG, 8(11). [cit. 2024-02-18] ISSN 2306-5354. DOI: 10.3390/bioengineering8110153

BONTEMPO, Priscila de Souza Maggi et al., 2021. acute radiodermatitis in cancer patients: incidence and severity estimates. *Rev Esc Enferm USP* [online]. Journal of school of nursing. 16;55. [cit. 2024-01-20]. ISSN 1980-220X. DOI: 10.1590/S1980-220X2019021703676

BORRELLI., Mimi R. et al., 2019. Radiation-Induced Skin Fibrosis: Pathogenesis, Current Treatment Options, and Emerging Therapeutics *annals of plastic surgery*. [online]. Boston, Little, Brown, 83:59-64. ISSN 1536-3708. DOI: 10.1097/SAP.0000000000002098

- BRADÁČOVÁ, Martina, Edgar FABER, Jiří MINAŘÍK, Filip ČTVRTLÍK a Eva ČECHÁKOVÁ. *Prolekare.cz* [online]. Praha: MeDitorial, s.r.o. 2023 [cit. 2024-01-29]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/transfuze-hematologie-dnes/2023-3-18/hereditarni-hemoragicka-teleangiectazie-syndrom-rendu-osler-weber-135297>
- BRAY, Fleta N. et al., 2016. Acute and Chronic Cutaneous Reactions to Ionizing Radiation Therapy. *Dermatology and therapy* [online]. Heidelberg: Springer, 6(2):185-206. ISSN 2190-9172. DOI: 10.1007/s13555-016-0120-y.
- BRETTMANN, Erin A. a Cristina DE GUZMAN STRONG, 2018. Recent evolution of the human skin barrier. *Experimental dermatology* [online]. 27(8):859-866. [cit. 2024-03-25]. ISSN 1600-0625. DOI: 10.1111/exd.13689.
- BROWN, Kellie R. a Eva RZUCIDLO, 2010. “Acute and chronic radiation injury.” *Journal of vascular surgery* [online]. St. Louis, Mo.: Mosby, 53(1):15-21. [cit. 2023-05-13]. ISSN 1097-6809. DOI: 10.1016/j.jvs.2010.06.175
- BURDELYA, Lyudmila G. et al., 2008. An agonist of toll-like receptor 5 has radioprotective activity in mouse and primate models. *Science* [online]. Washington, DC: American Association for the Advancement of Science, 11;320(5873):226-30. [cit. 2023-05-13]. ISSN 1095-9203. DOI: 10.1126/science.1154986
- CIOS, Aleksandra et al., 2021. Effect of Different Wavelengths of Laser Irradiation on the Skin Cells. *International journal of molecular sciences* [online]. 22,5 2437. [cit. 2024-04-13]. ISSN 1422-0067. DOI:10.3390/ijms22052437
- ČIHÁK, Radomír, 2016. *Anatomie: Třetí, upravené a doplněné vydání*. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-5636-3.
- DE FELICE, Fra et al., 2019. Radiation effects on male fertility. *Andrology* [online]. 7(1):2-7. [cit. 2024-04-13]. ISSN 2047-2927. DOI:10.1111/andr.12562
- DONYA, Mohamed et al., 2014. Radiation in medicine: Origins, risks and aspirations. *Doha: Global Cardiology Science and Practice* [online]. Doha: Bloomsbury Qatar Foundation Journals, (4):437-48. ISSN 2305-7823. DOI: 10.5339/gcsp.2014.57.
- DÖRR, Harald a Viktor MEINEKE, 2011. Acute radiation syndrome caused by accidental radiation exposure – therapeutic principles. *BMC medicine* [online]. London: BioMed Central, 25:9:126. [cit. 2023-05-13]. ISSN 1741-7015. DOI: 10.1186/1741-7015-9-126

- DINGOVÁ ŠLIKOVÁ, Martina a kol., 2018. *Základy ošetrovatelství a ošetrovatelských postupů pro zdravotnické záchranáře*. Praha: Grada Publishing. ISBN 978-80-271-0717-9.
- DUFOUR, Carlo a Filomena PIERRI, 2022. Modern management of Fanconi anemia. *American Society of Hematology Education Program* [online]. 9(1):649-657. [cit. 2024-03-25]. ISSN 1520-4383. DOI: 10.1182/hematology.2022000393.
- DUNN Louise et al., 2013. Murine model of wound healing. *Journal of visualized experiments* [online]. Boston, Mass.: MYJoVE Corporation, 28;(75). [cit. 2024-01-20] ISSN 1940-087X. DOI: 10.3791/50265
- FIALA, Pavel, Jiří VALENTA a Lada EBERLOVÁ, 2015. *Stručná anatomie člověka*. Praha: Univerzita Karlova v Praze, nakladatelství Karolinum. ISBN 978-80-246-2693-2.
- GARTSHORE, Alexandra, Matt KIDD a Lovleen Tina JOSHI, 2021. Applications of Microwave Energy in Medicine. *Multidisciplinary Digital Publishing Institute* [online]. 26;11(4):96. [cit. 2024-04-13]. ISSN 2079-6374. DOI: 10.3390/bios11040096
- GUO, Yanan et al., 2016. Analysis of a Mouse Skin Model of Tuberous Sclerosis Complex. *PLoS ONE* [online]. San Francisco, CA: Public Library of Science, 11(12). [cit. 2023-05-13]. ISSN: 1932-6203. DOI: 10.1371/journal.pone.0167384
- GLOSTER, Hugh M. Jr a Kenneth NEAL, 2006. Skin cancer in skin of color. *Journal of the american academy of Dermatology*. [online]. 55(5):741-60. [cit. 2024-03-25]. ISSN 1097-6787. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.08.063.
- HAMADA, Nobuyuki, Tamara V. AZIZOVA A Mark P. LITTLE, 2020. An update on effects of ionizing radiation exposure on the eye. *The British journal of radiology* [online]. 1;93(1115). [cit. 2024-04-13]. ISSN 1748-880X. DOI:10.1259/bjr.20190829
- HAMASAKI, Kanya et al., 2007. Radiation sensitivity and genomic instability in the hematopoietic system: Frequencies of micronucleated reticulocytes in whole-body X-irradiated BALB/c and C57BL/6 mice. *Cancer science* [online]. 98(12):1840-4. [cit. 2024-04-15]. ISSN 1349-7006 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2007.00641.x.
- HAVRÁNKOVÁ, Renata et al. *Klinická radiobiologie*. Praha: Grada Publishing, 2020. 184 s. ISBN 978-80-247-4098-0.
- HRUSKA, Carrie B. a Michale K. O'Connor, 2015. Curies, and Grays, and Sieverts, Oh My: A Guide for Discussing Radiation Dose and Risk of Molecular Breast Imaging.

Journal of the American College of Radiology [online]. 12(10):1103-5. ISSN 1558-349X
DOI: 10.1016/j.jacr.2015.07.001.

HUANG, Chih-Jen et al., 2015. RTOG, CTCAE and WHO criteria for acute radiation dermatitis correlate with cutaneous blood flow measurements. *Breast* [online]. Copyright © 2024 Elsevier Inc., 24(3):230-6. [cit. 2023-06-25]. ISSN 1532-3080. DOI: 10.1016/j.breast.2015.01.008

HYMES, Sharon R., Eric A. STROM, Caroline FIFE, 2006. Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment. *Journal of the american academy of Dermatology*. [online]. 1:28-46. [cit. 2024-01-20]. ISSN 1097-6787. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.08.054

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2024. Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Incidence and Mortality, Both sexes, in 2022. Czechia vs Europe. In: *iarc.who.int* [online]. © IARC 1965-2024 [CIT. 2024-04-17]. Dostupné z: https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/bars-compare-populations?mode=cancer&populations=203_908&group_populations=1&sort_by=value1&multiple_populations=1&include_nmsc=1&types=0_1

JABLONSKI, Nina G., 2021. The evolution of human skin pigmentation involved the interactions of genetic, environmental, and cultural variables. *International Federation of Pigment Cell Societies* [online]. 34(4):707-729. [cit. 2024-03-25]. ISSN 1755-148X. DOI: 10.1111/pcmr.12976.

JOOST et al., 2020. The Molecular Anatomy of Mouse Skin during Hair Growth and Rest. *Cell stem cell* [online]. 5;26(3) 441-457. [cit. 2024-01-20]. ISSN 1875-9777 DOI: 10.1016/j.stem.2020.01.012

KANITAKIS, Jean, 2002. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *European Journal of Dermatology* [online], Montrouge, France: John Libbey Eurotext 12(4), 390–401 [cit. 2023-04-05]. ISSN 1952-4013.

KIANG, Juliann G. a Ayodele O. OLABISI, 2019. Radiation: a poly-traumatic hit leading to multi-organ injury. *Cell Biosci* [online]. London: BioMed Central, 12; 9:25. [cit. 2024-01-29]. ISSN: 2045-3701. DOI: 10.1186/s13578-019-0286-y.

KUMAR, Rahul a Orlando DE JESUS, 2023. Radiation Effects On The Fetus. In: StatPearls [online]. [cit. 2024-01-20]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564358/>

- KOLE, Adam J., Lauren KOLE, Meena S. MORAN, 2017. Acute radiation dermatitis in breast cancer patients: challenges and solutions. *Breast Cancer*. Dove Med Press [online]. Auckland, N.Z.: Dove Medical Press, 5;9: 313-323. [cit. 2024-01-29]. ISSN 1179-1314. DOI: 10.2147/BCTT.S109763
- LANDAUER, 2024. Saturn® Ring. In: *landauer.com* [online] © 2024 LANDAUER [cit. 2024-02-24]. Dostupné z: <https://www.landauer.com/saturn-ring-dosimeter>
- LEUNG, Alexander KC., Benjamin BARANKIN, Joseph M. LAM, Kin Fon LEONG, Kam Lun HON, 2022. Xeroderma pigmentosum: an updated review. *Drugs Context* [online]. Long Hanborough, Oxon: CSF Medical Communications, 25; 11:2022-2-5. ISSN 1740-4398. DOI: 10.7573/dic.2022-2-5
- LØBERG et al., 2015. Benefits and harms of mammography screening. *Breast cancer research* [online]. 17(1):63. [cit. 2024-04-17]. ISSN 1465-542X. DOI: 10.1186/s13058-015-0525-z.
- LIAO, Wupeng, Tom K. HEI a Simon K. CHENG, 2017. Radiation-Induced Dermatitis is Mediated by IL17-Expressing $\gamma\delta$ T Cells. *Radiation research* [online]. 187(4):454-464. [cit. 2024-04-04] ISSN 1938-5404. DOI: 10.1667/RR007CC.1.
- LUKÁŠ, Karel a Aleš ŽÁK, 2022. *Chorobné znaky a příznaky: diferenciální diagnostika: 232 znaků, příznaků a laboratorních ukazatelů ve 190 kapitolách s epilogem. 2., přepracované a aktualizované vydání*. Praha: Grada Publishing. ISBN 978-80-271-2576-0.
- MARCI, Roberto et al., 2018. Radiations and female fertility. *Reproductive biology and endocrinology* [online]. 16(1);112. [cit. 2024-04-13]. ISSN 1477-7827. DOI:10.1186/s12958-018-0432-0
- MARTIN, Michèle T., Adeline VULIN a Jolyon H. HENDRY, 2016. Human epidermal stem cells: Role in adverse skin reactions and carcinogenesis from radiation. *Mutation research. Reviews in mutation research* [online]. amsterdam: Elsevier Science B.V., 770(Pt B): 349-368. [cit. 2024-02-24]. ISSN 1388-2139. DOI: 10.1016/j.mrrev.2016.08.004.
- MEKADA, Kazuyuki a Atsushi YOSHIKI, 2021. Substrains matter in phenotyping of C57BL/6 mice. *Experimental animals* [online]. Tokyo: Japanese association for Laboratory animal Science, 70(2):145-160. ISSN 1881-7122. [cit. 2024-02-23]. DOI: 10.1538/expanim.20-0158

- MERKUNOVÁ, Alena a Miroslav OREL, 2008. *Anatomie a fyziologie člověka pro humanitní obory*. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-1521-6.
- MUNK, Michal a Lubomír BENKO, 2018. Using Entropy in Web Usage Data Preprocessing. *Entropy* [online]. MDPI, 20(1) [cit. 2023-06-25]. ISSN 1099-4300. DOI: 10.3390/e20010067
- NAKAGAMI, Yasuhiro a Kayoko MASUDA, 2016. A novel Nrf2 activator from microbial transformation inhibits radiation-induced dermatitis in mice. *Journal of radiation research* [online]. 57(5):567-571. [cit. 2024-04-18]. ISSN 1349-9157 DOI: 10.1093/jrr/rrw039.
- NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2019. Brachytherapy to Treat Cancer. In: *cancer.gov* [online]. NIH...Turning Discovery Into Health® [cit. 2024-02-29]. Dostupné z: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy/brachytherapy>
- NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2023. Mammograms In: *cancer.gov* [online]. NIH...Turning Discovery Into Health® [cit. 2024-02-07]. Dostupné z: <https://www.cancer.gov/types/breast/mammograms-fact-sheet>
- NCRI HOSPITAL, 2024. Radiation Therapy – The know how. IN: <https://nscri.in> [online]. Copyright 2024 NSCRI [cit. 2024-04-17]. Dostupné z: <https://nscri.in/blog-details/radiation-therapy-the-know-how>
- NEPAL, Manoj, Raymond CHE, Jun ZHANG, Chi MA, Peiwen FEI, 2017. Fanconi anemia Signaling and Cancer. *Trends Cancer* [online]. Cambridge, MA: Cell Press, 3(12):840-856. [cit. 2024-02-24]. ISSN 2405-8033. DOI: 10.1016/j.trecan.2017.10.005
- OPEN ACCESS GOVERNMENT, 2021. FLASH Radiotherapy: an (r)evolution in cancer treatment. In: *openaccessgovernment.org* [online]. © ADJACENT DIGITAL POLITICS LTD [cit. 2024-03-04]. Dostupné z: <https://www.openaccessgovernment.org/flash-radiotherapy-an-revolution-in-cancer-treatment/107079/>
- PELCLOVÁ, Daniela. *Nemoci z povolání a intoxikace. 3., doplněné vydání*. Praha: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum, 2014. ISBN 978-80-246-2597-3.
- PRASANNA, Anish, Mansoor M. AHMED, Mohammed MOHIUDDIN, C. Norman COLEMAN, 2014. Exploiting sensitization windows of opportunity in hyper and hypofractionated radiation therapy. *Journal of thoracic disease* [online]. Hong Kong: Pioneer Bioscience Pub., 6(4):287-302. [cit. 2023-06-25]. ISSN 2077-6624. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.01.14

PRESTA, Giovanni et al., 2019. Effectiveness of hyaluronic acid gel (Jalosome soothing gel) for the treatment of radiodermatitis in a patient receiving head and neck radiotherapy associated with cetuximab: a case report and review. *International wound journal* [online]. Oxford: Blackwell Pub., 16(6):1433-1439. [cit. 2024-02-24]. ISSN 1742-481X. DOI: 10.1111/iwj.13210

RAK, Jakub, 2011. Ochrana Před Účinky Jaderných Zbraní – Ochranné Vlastnosti Vybraných Materiálů. In: *trilobit.fai.utb.cz* [online]. Odborný vědecký časopis Trilobit | © 2009–2024 [cit. 2024-02-26]. Dostupné z: <http://trilobit.fai.utb.cz/ochrana-pred-ucinky-jadernych-zbrani-ochranne-vlastnosti-vybranych-materialu>

REEVES, Russell A. a Theresa KAUFMAN, 2023. Mammography – StatPearls – NCBI Bookshelf [online]. *National Center for Biotechnology Information*. Copyright © 2024 StatPearls Publishing [cit. 2024-02-07].

RÜBE Claudia E. et al., 2024. Radiation Dermatitis: Radiation-Induced Effects on the Structural and Immunological Barrier Function of the Epidermis. *International journal of molecular sciences* [online]. 15;25(6):3320. [cit. 2024-04-13]. ISSN 1422-0067 DOI: 10.3390/ijms25063320.

RYAN, Julie L., 2012. Ionizing radiation: the good, the bad, and the ugly. *The Journal of investigative dermatology* [online]. Baltimore, Williams & Wilkins, 132(3 Pt 2):985-93. [cit. 2024-01-29]. ISSN 1523-1747. DOI: 10.1038/jid.2011.411

SÚJB, 2024. Používání rentgenů – lékařské ozáření. In: <https://sujb.gov.cz> [online]. [cit. 2024-04-13]. Dostupné z: <https://sujb.gov.cz/radiacni-ochrana/oznameni-a-informace/pouzivani-rentgenu-lekarske-ozareni>

SÚKUPOVÁ, Lucie, 2018. *Radiační ochrana při rentgenových výkonech – to nejdůležitější pro praxi*. Praha: Grada Publishing. ISBN 978-80-271-0709-4.

SOUCI, Laurent a Caroline DENESVRE, 2021. 3D skin models in domestic animals. *Vet Res* [online]. Paris: Editions Scientifiques Elsevier, 15;52(1):21. [cit. 2024-01-20]. ISSN 1297-9716. DOI: 10.1186/s13567-020-00888-5.

SINGH, Manni, Afsaneh ALAVI, Rebecca WONG, Sadanori AKITA, 2016. Radiodermatitis: A Review of Our Current Understanding. *am J Clin Dermatol* [online]. Springer Links, 17, 277–292. [cit. 2023-03-11]. ISSN 1179-1888. DOI: 10.1007/s40257-016-0186-4

- SINGH, Rajeev et al., 2018. Effect of radiofrequency radiation on reproductive health. *The Indian journal of medical research* [online]. 148, S92-S99. [cit. 2024-04-13.] ISSN 0971-5916 DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1056_18
- STRAUB, Jeffrey M. et al., 2015. Radiation-induced fibrosis: mechanisms and implications for therapy. *Journal of cancer research and clinical onkology* [online]. Berlin; New York: Springer-Verlag, (11):1985-94. ISSN 1432-1335 [cit. 2024-02-26]. DOI: 10.1007/s00432-015-1974-6.
- ŠTEFÁNEK, Jiří, © 2011. Kůže – obecné informace. *Medicína, nemoci, studium na 1. LF UK* [online]. [cit. 2024-03-02]. Dostupné z: <https://www.stefajir.cz/kuze-obecne-informace>
- TAGHIAN, Alphonse, 2024. Adjuvant radiation therapy for women with newly diagnosed, non-metastatic breast cancer. In: *uptodate.com* [online]. © 2024 UpToDate. [cit. 2024-02-29]. Dostupné z: <https://www.uptodate.com/contents/adjuvant-radiation-therapy-for-women-with-newly-diagnosed-non-metastatic-breast-cancer>
- TAKIKAWA, Megumi et al., 2011. New model of radiation-induced skin ulcer in rats. *Journal of plastic surgery and hand surgery* [online]. 45(6):258-62. [cit. 2024-04-04]. ISSN 2000-6764. DOI: 10.3109/2000656X.2011.633401.
- TAN et al., 2014. Radiation Injury Presenting to the Emergency Department: A Case Report. In: *researchgate.net* [online]. © 2008-2024 ResearchGate [cit. 2024-04-17]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/figure/Burns-to-left-hand-after-exposure-to-radiation-source_fig1_287927605
- THOMAS, Alice et al., 2022. Prognostic factors of acute radiodermatitis in breast cancer after adjuvant radiotherapy treated with RT3D or IMRT. *Journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique* [online]. Elsevier Masson, 26(5):684-691. ISSN 1769-6658 [cit. 2023-04-05]. DOI: 10.1016/j.canrad.2021.12.004
- TOLIA, Maria et al., 2014. Irradiation Toxicity and Inflammatory Bowel Diseases (IBD): Review. *Reviews on recent clinical trials* [online]. Benthan Science, 9(1):31-6. ISSN 1876-1038 [cit. 2023-06-24]. DOI: 10.2174/1574887109666140423123845
- TICHÝ, František. *Histologie: mikroskopická anatomie*. Brno: Veterinární a farmaceutická univerzita, 2004. ISBN 80-7305-495-7.

- ÚSTAV ZDRAVOTNICKÝCH INFORMACÍ A STATISTIKY ČR, 2021. Celková zátěž zhoubnými novotvory v ČR. In: *uzis.cz* [online]. Creative Commons 2021 [cit. 2024-03-30]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=aktuality&aid=8466>
- VINEY, Mark, Luke LAZAROU a Stephen ABOLINS, 2015. The laboratory mouse and wild immunology. *Parasite Immunol* [online]. University of Bristol, 37(5):267-73. ISSN 1365-3024. [cit. 2023-04-05]. DOI: 10.1111/pim.12150
- VITALIA.cz, 2020. Myty a fakta o mamografii: Kde je pravda? In: *Vitalia.cz* [online]. Copyright © 1997–2024 Internet Info, s.r.o. [cit. 2024-02-24]. Dostupné z: <https://www.vitalia.cz/clanky/myty-a-fakta-o-mamografii-kde-je-pravda/>
- WOLF, Julie Ryan a Angela M. HONG, 2023. Radiation dermatitis. In: *UpToDate.com* [online]. © 2024 UpToDate, Inc. 6. listopadu 2023 [cit. 2024-01-29]. Dostupné z: <https://www.uptodate.com/contents/radiation-dermatitis>.
- WONG, Victor W. et al., 2010. Surgical approaches to create murine models of human wound healing. *Journal of biomedicine & biotechnology* [online]. 2011:969618. [cit. 2024-04-16] ISSN 1110-7251 DOI: 10.1155/2011/969618.
- YANG, Kyungmi et al., 2020. Topical application of Phlorotannins from Brown Seaweed Mitigates Radiation Dermatitis in a Mouse Model. *Marine drugs* [online]. 22;18(8):377. [cit. 2024-04-04]. ISSN 1660-3397. DOI: 10.3390/md18080377.
- YANG, Xiaojing et al., 2020. Radiation-induced skin injury: pathogenesis, treatment, and management. *aging* [online]. albany, NY: Impact Journals, 12(22). [cit. 2024-01-29]. ISSN: 1945-4589. DOI: 10.18632/aging.103932
- ZASADZIŃSKI, Konrad et al., 2022. Modern Dressings in Prevention and Therapy of acute and Chronic Radiation Dermatitis-A Literature Review. *Pharmaceutics* [online]. Basel, Switzerland, 14(6):1204. [cit. 2023-04-08]. ISSN 1999-4923. DOI: 10.3390/pharmaceutics14061204
- ZOMER, Helena D. a Andrea G. TRENTIN, 2018. Skin wound healing in humans and mice: Challenges in translational research. *Journal of Dermatological Science* [online]. 90(1), 3-12. [cit. 2024-03-25]. ISSN 1873-569X. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2017.12.009.

9. PŘÍLOHY

Příloha A – RTOG hodnotící stupnice.....	83
Příloha B – CTCAE v. 3.0 hodnotící stupnice.....	84
Příloha C – CTCAE v 4.0 hodnotící stupnice.....	85
Příloha D – NCI CTCAE v. 5.0 hodnotící stupnice.	86
Příloha E – Specifikace ozáření chisobaltem ⁶⁰Co 2023 - NOVÝ ZDROJ.	87
Příloha F – Záznamový arch.....	79

Příloha A – RTOG hodnotící stupnice (Upraveno autorem).

Tabulka 11 - RTOG hodnotící stupnice (Upraveno autorem).

0	beze změny
1	erytém, suchá deskvamace, epilace
2	jasný erytém, vlhká deskvamace, edém
3	slévající se vlhká deskvamace, výrazný edém
4	ulcerace, krvácení, nekróza tkáně

Příloha B – CTCAE v. 3.0 hodnotící stupnice (Upraveno autorem).

Tabulka 12 - CTCAE hodnotící stupnice (Upraveno autorem).

1	mírný erytém nebo suchá deskvamace
2	střední až rozsáhlý erytém; nerovnoměrná vlhká deskvamace obvykle pouze v kožních záhybech; střední edém
3	vlhká deskvamace mimo kožní záhyby, krvácení po drobném poranění/odření
4	život ohrožující následky, nekróza kůže nebo ulcerace v celé tloušťce kůže; spontánní krvácení z postiženého místa; indikace kožního štěpu
5	úmrť

Příloha C – CTCAE v 4.0 hodnotící stupnice (Upraveno autorem).

Tabulka 13 - CTCAE v 4.0 hodnotící stupnice (Upraveno autorem).

0	beze změny
1	asymptomatické nebo mírné příznaky, pouze klinická nebo diagnostická pozorování, zásah není indikován
2	mírný; indikována minimální lokální nebo neinvazivní intervence
3	závažné nebo lékařsky významné ale ne bezprostředně život ohrožující; indikována hospitalizace nebo její prodloužení
4	život ohrožující následky; indikována urgentní intervence
5	nekróza

Příloha D – NCI CTCAE v. 5.0 hodnotící stupnice (Upraveno autorem).

Tabulka 14 - NCI CTCAE v. 5.0 hodnotící stupnice (Upraveno autorem).

0	beze změny
1	slabý erytém nebo suchá deskvamace
2	střední erytém, skvrnitá vlhká deskvamace většinou omezená na kožní záhyby; střední edém
3	vlhká deskvamace mimo kožní záhyby, krvácení po drobném poranění/odření
4	život ohrožující následky; nekróza kůže nebo ulcerace; spontánní krvácení z postiženého místa; indikace kožního štěpu

Příloha E – Specifikace ozáření chisobaltem ^{60}Co 2023 - NOVÝ ZDROJ.

Tabulka 15 - Specifikace ozařování chisobaltem ^{60}Co 2023 - NOVÝ ZDROJ.

rok 2023	čas na ozáření 1 Gy (minut	(sekundy)
leden	0,33	19,79
únor	0,334	20,02
březen	0,337	20,22
duben	0,341	20,45
květen	0,343	20,67
červen	0,348	20,9
červenec	0,352	21,13
srpen	0,356	21,36
září	0,36	21,6
říjen	0,364	21,84
listopad	0,368	22,08
prosinec	0,37	22,32

