

616-003.65/ :546.79/ :616.15/539.16/-07

METODIKA ANALÝZY VNITŘNÍ KONTAMINACE RADIOAKTIVNÍMI LÁTKAMI Z OPAKOVANÝCH VYŠETŘENÍ AKTIVITY KRVÉ

Major MUDr. Vlastimil SLOUKA,

Vojenský lékařský výzkumný a doškolovací ústav J. Ev. Purkyně, Hradec Králové

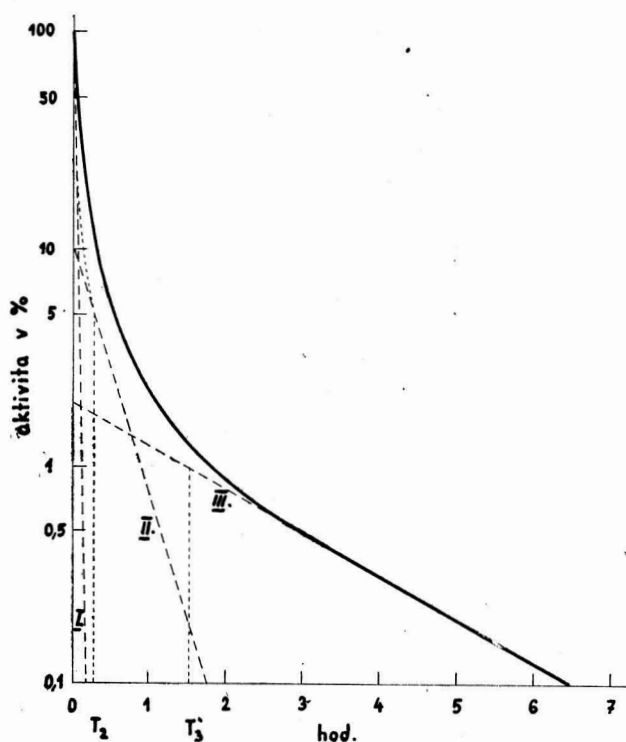
Brzy po vniknutí do organismu lze radioaktivní látky prokázat v krvi. Průkaz nemusí být vždy jednoduchý a rychlý, ale pokud jsou radioaktivní látky přítomny v organismu, najdeme je vždy i v krvi. Zjištění radioaktivity v krvi je tedy dobrým kvalitativním ukazatelem vnitřní kontaminace.

Radioaktivní látky mohou být v krvi v různé formě:

1. jako iontová nebo molekulární disperse,
2. v koloidní formě, mohou být adsorbovány na krvinky,
3. tvoří komplexy s bílkovinami,
4. vstupují do chemických vazeb v krvinkách.

Chování radioaktivních látek v krvi závisí do značné míry na snadnosti hydrolýzy jejich sloučenin. Soli vzácných zemin a yttria za mírně alkalického pH snadno hydrolyzují a vychytávají se v elementech retikuloendotelu. Jod, cesium, sodík a jiné se rychle rozdělují do tělesných tekutin (Slouka 1959).

Rychlost úbytku radioaktivních látek z krve je značná, zejména zpočátku. Na grafu 1 je zachycen úbytek aktivity v krvi při kontaminaci $^{144}\text{Ce} + ^{144}\text{Pr}$ (Slouka 1960). Tato křivka se v logaritmických souřadnicích zobrazí téměř jako



Graf 1: Úbytek aktivity $^{144}\text{Ce} + ^{144}\text{Pr}$ v prvních hodinách, po i. v. aplikaci

přímka a můžeme ji matematicky vyjádřit mocninovou funkcí, obecně $E = At^b$ (1). Biologickým dějům však lépe odpovídá rozložení na několik jednoduchých exponenciálních závislostí, obecně

$$E = \sum_{i=1}^n a_i e^{-b_i t} \quad (2)$$

kde $a_i \dots$ konstanty odpovídající extrapolovaným hodnotám jednotlivých exponenciálních závislostí k $t = 0$,

$b_i \dots$ exponenty, vyjadřující úbytek aktivity jako podíl z přítomného množství za jednotku času.

V mnoha případech, zejména v kratších časových obdobích nebo v pozdějších dnech po kontaminaci, lze úbytek v krvi vyjádřit jednoduchou exponenciální závislostí, obecně

$$E = a_0 e^{-bt} \quad (3)$$

Způsob určení exponentu b.

1. Exponent b vyjadřuje rychlost úbytku aktivity a nejsnáze se zjišťuje graficky. V logaritmické stupnici nanese jednotlivé naměřené hodnoty, časová osa x je lineární. Úbytek rychlostí úměrnou koncentraci se zobrazí v semilogaritmických souřadnicích jako přímka.

Z grafu se odečte doba, za kterou se aktivita sníží na polovinu, tj. poločas úbytku T. Hodnota b se vypočte podle vztahu

$$b = \frac{0,693}{T} \quad (4)$$

2. Ze dvou hodnot a_t , naměřených v dostatečném časovém odstupu $t - t'$ lze vypočíst b přesněji podle vztahu

$$b = \frac{\ln a_t - \ln a_{t'}}{t - t'} \quad (5)$$

(Stewart et al. 1958).

3. Nejpřesnější je výpočet podle vztahu

$$b = \frac{n \ln a_t - \sum \ln a_{(t_i - t)}}{\sum (t_i - t)} \quad (6)$$

$n \dots$ počet měření

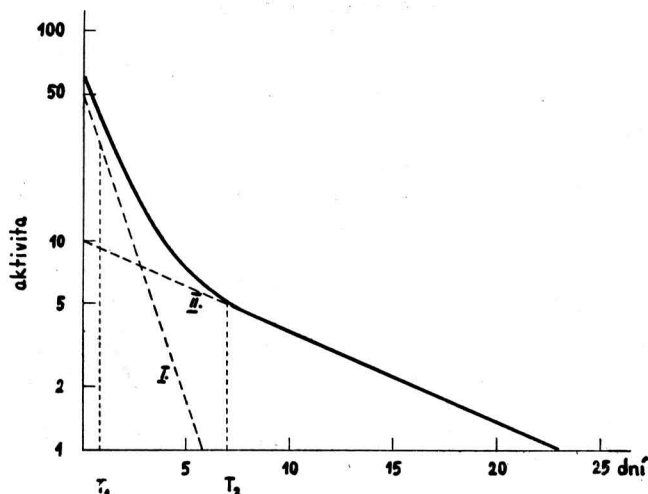
$t \dots$ čas, ve kterém bylo provedeno první měření

$a_t \dots$ první naměřená hodnota

$t_i \dots$ časy dalších měření

$\Sigma (t_i - t)$... součet všech časů, ve kterých byla prováděna měření. Všechny časy se vztahují k prvnímu měření.

Na grafu 2 je příklad analýzy křivky, skládající se ze dvou exponenciálních komponent. Křivka byla sestavena z pěti hodnot, naměřených 2., 4., 5., 7. a 10. den po kontaminaci.



Graf 2: Analýza složené exponenciální křivky
 $a_t = 0,833 e^{-1,072 t} + 0,167 e^{-0,1073 t}$

Přímkovou část křivky (II), která vyjadřuje pomalejší složku úbytku aktivity, extrapolujeme k $t = 0$. Od ordinát původní křivky odečteme ordináty extrapolované přímky (II). Přímka proložená těmito body odpovídá rychlejší složce úbytku aktivity.

Určíme poločas T_1 a T_2 a z nich podle vztahu (4) vypočteme hodnoty b_1 a b_2 . V našem příkladu je $T_1 = 0,8$ dne, $T_2 = 7$ dní, $b_1 = 0,869$, $b_2 = 0,101$.

Lépe je však vypočíst hodnoty b ze všech naměřených hodnot podle vztahu (6). Získáme tak přesnější hodnoty $b_1 = 1,072$ a $b_2 = 0,1073$.

Relativní hodnoty A_1 a A_2 k času $t = 0$ sečteme a součet položíme roven jedné: $A_1 + A_2 = 1$. Odtud vypočteme oba koeficienty a_1 a a_2 a pro celou křivku dostaneme výraz

$$E = 0,833 e^{-1,072 t} + 0,167 e^{-0,1073 t}$$

Na základě této rovnice můžeme vypočíst počet impulzů na objemovou jednotku krve v den kontaminace (A_0):

$$\ln A_0 = \ln a_t + bt. \quad (7)$$

Na úbytku aktivity z krve participují však dvě složky:

- a) faktory biologické,
- b) úbytek aktivity způsobený radioaktivním rozpadem.

Dosud uvedené výpočty respektovaly obě složky bez možnosti jejich rozlišení. Odhad radioaktivního (fyzikálního) poločasu je však velmi důležitý pro správné kvantitativní hodnocení vnitřní kontaminace i pro předpověď klinického průběhu onemocnění.

Po odhad fyzikálního poločasu nám poslouží opakované měření odebraných vzorků krve v ně-

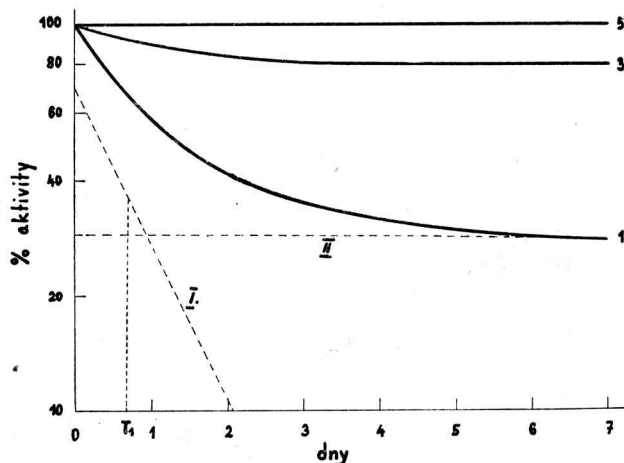
kolika následujících dnech. Budou-li se hodnoty pro fyzikální poločas z jednotlivých odběrů výrazněji lišit, můžeme bezpečně prohlásit, že jde o kontaminaci směsí radioaktivních látek. Další analýzou můžeme pak zjistit, zda šlo o kontaminaci směsí štěpných produktů. Vycházíme přitom ze známého vztahu, že aktivity štěpných produktů ubývá podle $t^{-1,2}$. Tato hodnota platí pro směs štěpných produktů v organismu jen v prvních několika dnech po kontaminaci a stále se mění v závislosti na rychlosti vylučování jednotlivých štěpných produktů z organismu. Rychlost vylučování jednotlivých prvků z organismu je dána jejich biologickým poločasem T_b nebo konstantou biologického vylučování λ_b . Podrobnosti jsou uvedeny v citované práci Sloukově (1959). Je však třeba mít na mysli, že všechny výpočty tohoto druhu mohou mít pouze orientační charakter a že přesné informace může poskytnout pouze radiochemická nebo spektrometrická analýza kontaminujících látek.

Na grafu 3 je příklad analýzy kontaminantu na podkladě opakovaných měření jednotlivých vzorků. Z výsledků lze usoudit, že došlo pravděpodobně ke kontaminaci dvěma radioaktivními látkami, neboť třetí křivka má exponenciální průběh. Tento odhad může být komplikován tím, že došlo ke kontaminaci více produkty, z nichž některé mají přibližně stejně dlouhé poločasy. Pomocí absorpční metody jsme zjistili v uvedeném případě, že v dlouhodobější složce byly zastoupeny dva radioizotopy, a to ^{90}Sr s poločasem 28 roků a ^{137}Cs s poločasem 33 roků. Krátkodobým zářičem byl pravděpodobně radioisotop ^{24}Na , který má poločas asi 15 hodin.

Provedeme-li matematickou analýzu našeho prvního příkladu (graf 1), dostaneme při rozkladu křivky poklesu aktivity v prvních 6 hodinách na tři exponenciální komponenty tento vztah:

$$a = 0,88 e^{-0,693 t} + 0,1 e^{-0,0447 t} + 0,02 e^{0,00753 t}$$

Jak vyplývá z vypočtených poločasů, je úbytek aktivity v prvních minutách velmi rychlý:



Graf 3: Opakované měření aktivity vzorků moče
 Křivky 1, 3 a 5: úbytek aktivity ve vzorcích odebraných 1., 3., resp. 5. den po kontaminaci.
 Křivky I. a II.: rozklad složené křivky 1 na dvě komponenty. Křivka I. má $T = 15$ hod., křivka II. má poločas velmi dlouhý.

$T_1 = 1$ min., $T_2 = 15,5$ min., $T_3 = 92$ min. První frakce odpovídá rozdělení radioaktivní látky v extracelulárním prostoru, druhá frakce vyjadřuje transport k orgánům. Třetí frakce zachycuje tzv. recirkulační fázi, ve které se část radioaktivních látek původně zanesená k orgánům depozice vrací do cirkulace. Uvedené hodnoty se značně liší u jednotlivých radioizotopů, takže hodnocení v prvních hodinách po kontaminaci může vést k velkým chybám. Je proto výhodné odebírat první vzorek krve pro kvantitativní vyšetření až po 24 hodinách.

Závěr

Pro posouzení vnitřní kontaminace podle radioaktivity v krvi lze na podkladě našich zkušeností doporučit tento postup:

1. K orientačnímu kvalitativnímu zjištění vnitřní kontaminace radioaktivními látkami stačí jeden vzorek krve odebraný v prvních dvou až třech dnech po kontaminaci (nejlépe v prvních 24 hodinách). V dalších dnech je většinou aktivita v krvi velmi nízká a průkaz vyžaduje speciální techniky.
2. Pro kvantitativní hodnocení je zapotřebí změřit nejméně tři vzorky do 5.—7. dne po kontaminaci. Přesnou diagnózu a prognózu vnitřní kontaminace je však možno učinit až na podkladě výsledků exkreční analýzy.
3. Pro odhad fyzikálního poločasu kontaminujících radioaktivních látek je třeba měřit odebrané vzorky opakovaně po několik dnů a zjišťovat pokles jejich aktivity. Tato jednoduchá metoda umožňuje i rozlišení kontaminace jedním radioizotopem nebo směsí radioizotopů.
4. Rovnici pro křivku úbytku aktivity můžeme určit graficky podle poločasů nebo výpočtem ze dvou naměřených hodnot (5), časově od sebe dostatečně vzdálených, nebo pouze početně ze tří nebo více naměřených hodnot (6). Z rovnice můžeme pak vypočítat přibližné množství radioaktivních látek, které se dostaly do krve v prvních hodinách po kontaminaci (7).

Známe-li radioizotop způsobující kontaminaci, můžeme odhadnout i celkové vstřebané množství. Předpokladem je znalost podílu, který se dostane při různých cestách vstupu radioaktivních látek do krve.

Údaje pro směs štěpných produktů různého stáří nejsou dosud známy a budou předmětem našich dalších výzkumných prací.

Souhrn

K orientačnímu zjištění vnitřní kontaminace stačí jeden vzorek krve odebraný v prvních 2 až 3 dnech po kontaminaci. Kvantitativní hodnocení je možné nejméně ze 3 vzorků odebraných do 5. až 7. dne po kontaminaci. Odhad fyzikálního poločasu kontaminantu a rozlišení vnitřní kontaminace jednou radioaktivní látkou nebo směsí lze provést z opakovaných měření odebraných vzorků.

Rovnice pro úbytek aktivity v krvi je většinou součtem několika exponenciálních funkcí, obecně

$$E = \sum_{i=1}^n a_i e^{-b_i t},$$

kde a_i jsou extrapolované hodnoty jednotlivých exponenciálních závislostí k $t = 0$ a b_i vyjadřují úbytek aktivity jako podíl z přítomného množství. V referátu jsou uvedeny 3 způsoby výpočtu hodnoty b . Podle vztahu $\ln A_0 = \ln a_i + bt$ je pak možno vypočítat aktivitu v krvi v den kontaminace (A_0).

Summary

V. Slouka: Methods for the Analysis of Internal Contamination with Radioactive Material by Repeated Examination of the Activity of the Blood

As a screening test for internal contamination is sufficient one sample of blood obtained during the first 2—3 days following the contamination, a quantitative determination is possible from at least three samples collected up to the fifth—seventh day after the contamination. The estimation of the physical half-life of the contaminating substance and the recognition whether the contamination was caused by one or by several radioactive substances can be accomplished by measurement of more samples.

The equation for the decrease of activity in the blood is mostly the sum of several exponential functions, generally

$$E = \sum_{i=1}^n a_i e^{-b_i t}$$

where a_i are the extrapolated values of the individual dependencies on $t = 0$ and b_i expressing the decrease of the activity as a part of the present quantity. The article refers to three methods for the calculation of the value b . From the relation $\ln A_0 = \ln a_i + bt$ one can afterwards calculate the activity in the blood on the day of contamination (A_0).

Резюме

В. Слоука: Методика анализа внутренней контаминации радиоактивными веществами путем исследования активности крови

Для ориентировочного определения занесения радиоактивных веществ внутрь организма достаточно одной пробы крови, взятой в первые 2—3 дня после попадания радиоактивных веществ в организм. Для проведения количественного анализа надо иметь в распоряжении по крайней мере три пробы крови, взятых не позже 5—7-го дня после заражения. Определение периода полураспада действующего на организм радиоактивного вещества и выявление, чем обусловлено внутреннее заражение — одним радиоактивным веществом или смесью, — можно проводить путем повторных исследований взятых проб.

Формула для определения понижения активности в крови является в большинстве случаев суммой нескольких экспоненциальных функций, в общем же

$$E = \sum_{i=1}^n a_i e^{-b_i t},$$

где a_i экстраполированные величины отдельных экспоненциальных зависимостей к $t=0$, а b_i выражает понижение активности как доли имеющегося количества. В статье приведены три способа расчета величины « λ ». Из отношения $\ln A_0 = \ln a_i + b_i t$ можно затем определить активность в крови в день заражения (A_0).

Писемnictví

1. Slouka, V.: Radioaktivní kontaminace a základy toxikologie radioaktivních látek, Učební text VLVDÚ JEvP, Hradec Králové 1959.
2. Slouka, V.: Excretion analysis of internal contamination by radiocerium ^{144}Ce , Folia biol. 6: 248, 1960.
3. Stewart, C. G., Vogt, E., Hitchman, A. J. W., Jupe N.: On the excretion of strontium-90 and cesium-137 by the human, 2nd U. N. Internat. Conf. Geneve P/220, 1958.