

616.831—001.28[546.641.02]—092.9

EXPERIMENTÁLNÍ MOZKOVÉ LÉZE VYTVÁŘENÉ YTTRIEM⁹⁰

Pplk. MUDr. Ivo FUSEK, CSc., MUDr. Mirja FUCHSOVÁ
 Neurochirurgická klinika Ústřední vojenské nemocnice
 (přednosta gen. prof. MUDr. Zdeněk Kunc, DrSc.)
 Patologicko-anatomické odd. Ústřední vojenské nemocnice
 (náčelník plk. doc. MUDr. Miloš Vorreith, CSc.)

Radioaktivní izotopy jsou stále více užívány v medicíně, především v diagnostice, ale také v terapii. V některých úsecích funkční neurochirurgie, např. při stereotaktických výkonech na hlubokých mozkových strukturách, potřebujeme vytvářet ohraničené nekrózy dozovatelné a reprodukovatelné velikosti a tvaru. Pro potřebu funkční neurochirurgie jsme zjišťovali účinek záření beta na mozkovou tkáň. Obsahem sdělení jsou výsledky experimentů na psech. Sledovali jsme tvar vzniklých lézí, závislost rozsahu poškození mozkové tkáně na aktivitě implantovaného izotopu, dále celkovou reakci organismu na implantovaný radioizotop a histologický charakter vzniklých nekróz.

Experimentální část

K pokusům jsme použili Yttrium⁹⁰ ve formě tyčinek 1×3 mm Y203 fy Isocomerz Berlin-Buch

a fy Amersham London, které jsou v živé tkáni nerozpustné. Yttrium⁹⁰ je čistým zářičem beta s poločasem 64,4 hod. Maximální energie emise beta je 2,24 MeV.

Vytvořili jsme 20 experimentálních lézí zavedením zrn Y⁹⁰ do mozku 10 psů. Operace byla provedena v celkovém znecitlivění. Nad oběma mozkovými polokoulemi jsme připravili malé kruhové trepanační otvory o průměru 1/2 cm a do každé mozkové hemisféry jsme implantovali jemnou kanylou o zevním průměru 1,3 mm jedno zrno Y⁹⁰. U dvou psů bylo jedno ze zrn uloženo subdurálně na povrch mozku. Osm psů bylo utraceno mezi 14. a 20. dnem po implantaci, 2 psi za 30 dní po operaci. Mozky byly před histologickým zpracováním fixovány ve 20% formalínu.

Implantovali jsme zrna Y⁹⁰ s aktivitou od 1,2 mC do 16,8 mC (tab. 1). Pooperační průběh měl u všech psů s výjimkou jednoho (pes č. 9) 3 stadia. Prvé 2—3 dny po operaci byli psi čilí,

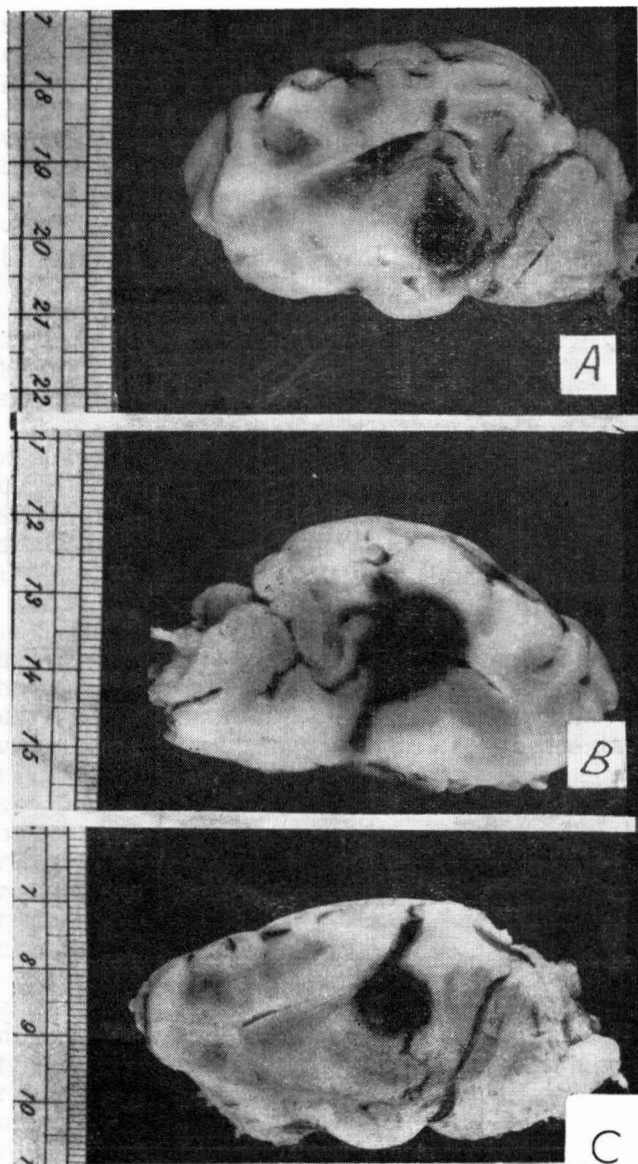
Tab. 1

Pes č.	Aktivita Y ⁹⁰ v mC		Pooperační průběh	Utracen za dní	Uložení léze		Velikost léze v cm ³	
	dx	sin			dx	sin	dx	sin
1	3	3	4.—16. den útlum	30	parietální lalok	na povrchu mozku okcipitálně	0,35	0,22
2	7	2,8	3.—12. den útlum	19	na povrchu mozku okcipitálně	okcipitální lalok	0,26	0,47
3	16,8	6,8	3.—14. den útlum, ochrnutí levých končetin	18	centrum semiovale	okcipitální lalok	2,06	1,08
4	6,6	2,4	4.—12. den útlum, musí být krmen	16	centrum semiovale	bazální ganglia	1,20	0,47
5	4,4	1,6	5.—10. den útlum	18	centrum semiovale	temporální lalok	0,68	0,22
6	12,3	4,5	3.—10. den útlum instabilita při chůzi	14	okcipitální lalok	parieto-okcipitálně	1,59	0,95
7	1,2	1,2	3.—8. den útlum	15	centrum semiovale	parietální lalok	0,47	0,35
8	1,3	1,3	4.—12. den útlum, musí být krmen	30	bazální ganglia	okcipitální lalok	0,20	0,22
9	3,3	1,4	bez komplikací	19	okcipitální lalok	okcipitální lalok	0,68	0,26
10	1,3	1,3	3.—7. den útlum	15	parietální lalok	temporální lalok	0,35	0,26

[Pozn. Velikost lézí byla vypočtena podle vzorce pro rotační elipsoid]

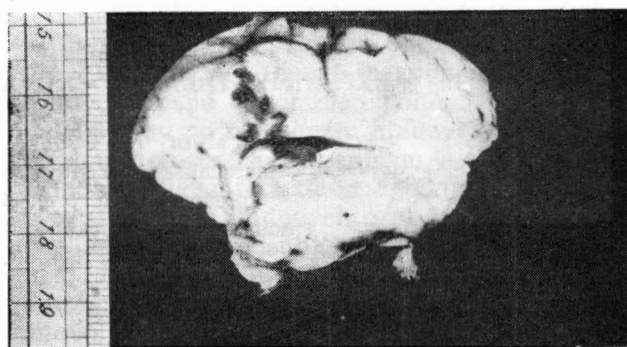
chovali se normálně. Třetí nebo čtvrtý den se objevila malátnost, ospalost, psi většinu času leželi, někteří odmítali žrádlo. Toto druhé stadium trvalo 4–16 dnů. Délka útlumu byla závislá na aktivitě implantovaných zrn Y^{90} (pes č. 1, 3, 6) a na uložení zrna v mozku (pes č. 4, 8). Stadium útlumu bylo nepochybně způsobeno kolaterálním edémem mozku kolem vznikajícího nekrotického ložiska. Po odeznění útlumu byli psi v normální kondici, jen u psa č. 3 přetrvávalo ochrnutí levých končetin.

Při sekci fixovaných mozků jsme v místě implantovaných zrn Y^{90} našli nekrotická ložiska tvaru rotačního elipsoidu, hnědočervené barvy, makroskopicky přesně ohraničená proti normální mozkové tkáni (obr. 1 — a, b, c). Znamky oto-



Obr. 1. Mozková léze vzniklá implantací Y^{90}

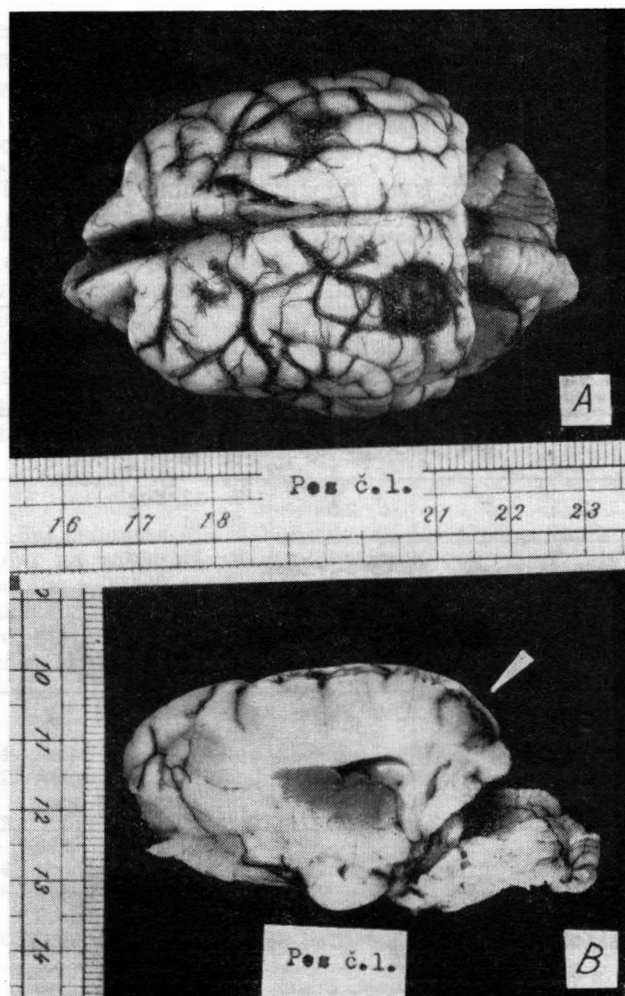
- A — pes č. 4, levá hemisféra, aktivita 2,4 mC
B — pes č. 5, pravá hemisféra, aktivita 6,6 mC
C — pes č. 6, levá hemisféra, aktivita 4,5 mC



Obr. 2. Mozková léze 30 dní po implantaci Y^{90}
(pes č. 1, pravá hemisféra, aktivita 3 mC)

ku mozku nebyly již přítomny. U psů č. 1 a 8 (obr. 2), kteří byli utraceni za 30 dní po implantaci, byla ložiska šedobělavě zbarvena s tmavším lemem a centrální pseudocystou.

U psa č. 1 a 2 bylo jedno ze zrn položeno subdurálně na mozkovou kůru. U prvního (obr. 3)

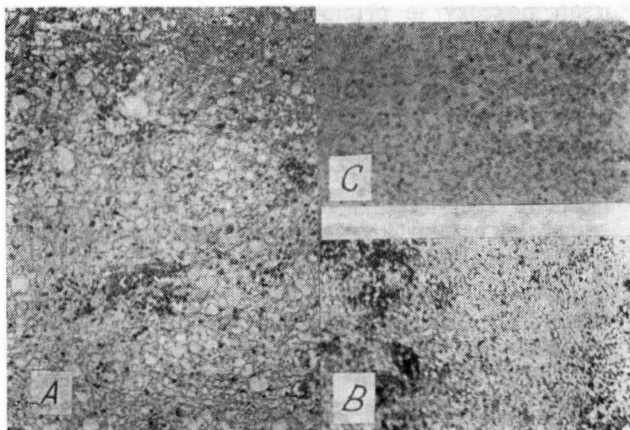


Obr. 3. Povrchová mozková léze

- (pes č. 1, levá hemisféra, aktivita 3 mC)
A — povrchní nekrotický terč
B — polokulovitá léze na sagitálním řezu

byl na povrchu mozku kruhový, hnědě pigmentovaný terč a na sagitálním řezu polokulovitá nekróza. Tvrdá plena byla v místě terče pevně spojena s povrchem mozku, ztlustělá a svráštělá. U druhého psa byl nález obdobný. Nekrotický terč byl červenofialový a tvrdá plena nad ním zduřelá a překrvená.

Mikroskopicky jsme v centru léze našli zcela nekrotickou, bezstrukturální tkáň s ojedinělými makrofágy (obr. 4). Nekrotické ložisko bylo



Obr. 4. Mikroskopický obraz mozkové léze za 18 dní po implantaci Y^{90}

(pes č. 5., pravá hemisféra, aktivita 4,4 mC, prep. B 1906 68, barv. HE)

A — část nekrotického ložiska od nekrotického centra až do téměř normální mozkové tkáně, zvětšení 60X
B — přechodná zóna — lem kolem centrální nekrózy, zvětšení 20X

C — nekrotická tkáň v centru ložiska, zvětšení 60X

ohraničeno 1–2 mm širokým lemem s gliózou, dilatovanými cévami s nekrotickou stěnou a ložisky drobných hemoragií (obr. 4). Významnější glióza za tímto lemem ani větší ložiska krvácení v okolí léze nebyla zjištěna ani jednou.

Diskuse

Z literárních zkušeností (F. M. Ljass a spol. 1963, 1966; J. Talairach a spol. 1962, 1963) vyplývá, že částice beta Y^{90} s energií 0,9 MeV pronikají normální mozkovou tkání do vzdálenosti 3,5 a 4 mm. Ve vzdálenosti 4 mm od zářiče je mozkovou tkání absorbováno 99 % záření. Tkáň absorbované záření v uvedeném rozsahu je řádově 10^5 rad. Toto kvantum záření způsobuje při relativně krátkém poločasu Y^{90} totální nekrózu mozkové tkáně. Malé množství částic beta s vyšší energií proniká ještě o 1–2 mm dále. Zvětšování rozsahu nekrózy je závislé na vyšší aktivitě zářiče beta v poměru 1 : 10. Potud literární údaje.

Experimentální nekrotická ložiska měla makroskopicky konstantně tvar rotačního elipsoidu. Podle aktivity implantovaného zrna se delší osa elipsoidu pohybovala od 8 do 20 mm a kratší od 6 do 14 mm. Z toho vyplývá, že nekrotizující záření beta pronikalo mozkovou tkání až do vzdálenosti 8,5 mm od povrchu zářiče při užití zrna s aktivitou 16,8 mC.

Pro stanovení závislosti velikosti nekrózy na aktivitě implantovaného zrna Y^{90} jsme hodnotili 15 lézí. Nebyly zahrnuty povrchové léze psů č. 1 a 2 a hluboké léze psů č. 1 a 8 (tab. 1). Ty se od ostatních lišili jednak uložením radioizotopu, jednak minimálně 10 dní delším přežíváním pokusných zvířat.

Statistickým hodnocením bylo zjištěno, že rozsah nekrózy je přímo úměrně závislý na aktivitě zrna Y^{90} . Soubor 15 lézí (tab. 1) je charakterizován:

— objem nekrózy v cm^3 :

$$y = 0,7394$$

$$S_y^2 = 0,2928$$

$$S_y = 0,5428$$

— aktivita zrna Y^{90} v mC:

$$x = 4,5266$$

$$S_x^2 = 20,7752$$

$$S_x = 4,5579$$

Závislost velikosti léze na aktivitě zrna Y^{90} je vyjádřena korelačním koeficientem r:

$$r = \frac{\frac{1}{N} \cdot \sum_{i=1}^N (x_i - x) \cdot (y_i - y)}{\sqrt{\frac{1}{N} \cdot \sum_{i=1}^N (x_i - x)^2 \cdot \frac{1}{N} \cdot \sum_{i=1}^N (y_i - y)^2}} = 0,9754$$

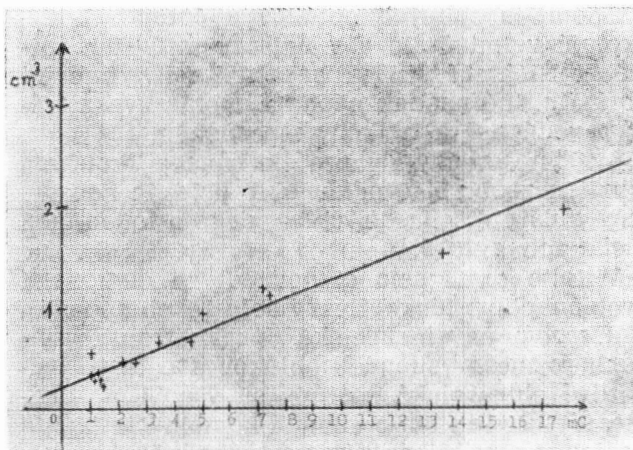
(N — počet lézí, x_i — mC, x — průměr z x_i , y_i — velikost léze v cm^3 , y — průměr z y_i)

Korelační koeficient $r = 0,9754$ prokazuje svou velikostí velmi silnou závislost velikosti léze na aktivitě zrna, což také potvrzuje regresní přímka (graf 1). Rovnice regresní přímky je $y = bx + a$

$$b = \frac{\frac{1}{N} \cdot \sum_{i=1}^N (x_i - x) \cdot (y_i - y)}{S_x^2} = 0,1157$$

$$a = y - bx = 0,2156$$

Závislost velikosti léze (y) na aktivitě zrna Y^{90} (x) vyjadřuje rovnice $y = 0,1157 \cdot x + 0,2156$, ze které vyplývá, že ke zvětšení nekrotického lo-



Graf 1 — Regresní přímka, $y = bx + a$

žiska, např. o 1 cm³, je zapotřebí vyšší aktivita zrna Y⁹⁰, přibližně o 8,6 mC.

Z pooperačního průběhu operovaných zvířat můžeme usuzovat, že na vznikající nekrózu kolem implantovaného zrna Y⁹⁰ reaguje okolní mozková tkáň otokem, jehož rozsah a trvání závisí na velikosti nekrózy, tedy na aktivitě izotopu. Otok mozku mizí do 3 týdnů po implantaci.

Závěr

Uvedená experimentální pozorování nám poskytl tyto závěry ke sledovaným otázkám:

1. Zrna Y⁹⁰ ve formě tyčinek 1×3 mm vytvářejí v mozkové tkáni nekrotická ložiska konstantního tvaru rotačního elipsoidu.

2. Rozsah vzniklé nekrózy je přímo závislý na aktivitě zrna Y⁹⁰, k zvětšení léze o 1 cm³ je nutné implantovat zrno s aktivitou přibližně o 8,6 mC vyšší.

3. Mozek reaguje na vznikající nekrózu kolaterálním edémem, který trvá až 3 týdny po implantaci radioizotopu.

4. Nekrotické ložisko je ohraničeno 1–2 mm širokým lemem s gliózou a dilatovanými cévami s nekrotickou stěnou a ložisky drobných hemoragií. Za tímto lemem nebyla již glióza zjištěna.

Souhrn

V experimentech na psech byl zjišťován účinek záření beta na normální mozkovou tkáň. U 10 psů bylo vytvořeno 20 mozkových lézí implantací zrn Y⁹⁰ různé aktivity. Makroskopické a mikroskopické hodnocení nekrotických ložisek prokázalo, že mají konstantní tvar rotačního elipsoidu. Léze se skládá z úplně destruované mozkové tkáně, ohraničené úzkým lemem gliózy a drobných hemoragií. U starších lézí vzniká centrální pseudocysta. Kolaterální edém mozku mizí do 3 týdnů po implantaci radioizotopu. Rozsah nekrózy je přímo závislý na aktivitě zrna Y⁹⁰. Korelační koeficient je 0,9754. K zvětšení nekrózy o 1 cm³ je nutné zvýšit aktivitu izotopu o 8,6 mC.

Literatura

1. Ljass, F. M., Kandel, Z. I., Kadin, A. L.: Priměnění stereotaktičeskoj techniki vvedenia Yttria⁹⁰ dlja lečenia opucholej bazalnych otdelov golovno vo mozga. Trudy Vsěsojuznoj konferencii nejrčhirurgov, Moskva, 1963, s. 431–434.
2. Ljass, F. M., Vichert, T. M., Kandel, Z. I.: Eksperimentalnoje obosnovanie priměnenia granul radioaktivnogo Yttria v nevroonkologii. Trudy VIII Vsěsojuznogo sjezda rentgenologov i radiologov, Moskva, 1966, s. 466–470.
3. Talairach, J., Szilka, G., Bonis, A., Tournoux, P., Bancaud, J., Memple, E.: Destruction stéréotaxique de l'hypophyse non tumorale par les isotopes radioactifs. La Presse Médicale, 28, 1962:1399–1402 et 29, 1962:1449–1451.
4. Talairach, J., Szikla, G., Bonis, A., Bancaud, J.: Utilisation thérapeutique des isotopes radio-actifs en neurochirurgie. La revue de médecine, 8, 1963:1–10.