

577.391:611.41/.42:616-001.28-092.9

MORFOLOGIE POSTRADIACNÍCH ZMĚN NĚKTERÝCH RADIOSENZITIVNÍCH ORGÁNŮ JEDNORÁZOVĚ ROVNOMĚRNĚ A NEROVNOMĚRNĚ GAMA-OZÁŘENÝCH KRÁLÍKŮ

Část II. Jednorázové celotělové nerovnoměrné gama-ozáření dávkou 24 Gy

Mjr. MUDr. Milan REŠL, plk. prof. MUDr. Milan DOSTÁL, CSc., plk. doc. MUDr. Pavel PETÝREK, CSc., Ing. Otakar NERUDA, CSc.

Vojenský lékařský výzkumný a doškolovací ústav J. E. Purkyně, Hradec Králové
(náčelník: genmjr. prof. MUDr. J. Vaňásek, CSc.)

Úvod

Protože charakter klinického obrazu akutní nemoci z ozáření je dán „selektivními“ změnami určitých orgánových soustav, je jejich ovlivnění hlavní snahou v prevenci poškození. Jednou z dosud známých možností je i fyzikální stínění těch struktur, jejichž poškození může být příčinou vedoucího syndromu v klinice vzniklého onemocnění. Jak známo, patří krvetvorba, lymfatický systém, v případě vyšších dávkových úrovní i systém gastrointestinální, mezi radiosenzitivní systémy, kdy ovlivnění změn zde vznikajících je rozhodující. „Únosným“ olověným stíněním těchto oblastí je možné dosáhnout redukci minimálně letální dávky po stínění na 25 %. Uvedená skutečnost teoreticky připouští zvýšení této dávky jednorázového ozáření čtyřikrát, tj. na 24 Gy.

Předmětem předkládaného sdělení je charakteristika morfologických změn výše uvedených systémů do 60. dne po celotělovém nerovnoměrném ozáření dávkou 24 Gy.

Materiál a metodika

Pokusná zvířata

V experimentu bylo užito 42 králíků rasy Činčila velká, průměrné hmotnosti 3–3,5 kg a stáří 1,5 roku, dodané farmou Velaz, Praha. Jako krmivo sloužila standardizovaná dieta KO-16 (Velaz, Praha) a pitná voda ad libitum. K této

potravě byl 2krát týdně přidáván suchý chléb a mrkev, 2krát měsíčně pak Roboran-H Farmakon (250 g na 5 kg pšeničného šrotu). Králíci byli chováni po jednom až dvou v dřevěných kotcích při venkovní teplotě.

Zdroj ionizujícího záření

Králíci byli dorzoventrálně ozařováni kobaltovým zdrojem gama-záření (Chisotron) s výstupním prostorovým úhlem 33 stupňů. Zdroj byl umístěn ve výši 150 cm nad pomyslným bodem, ležícím ve středu vzdálenosti proc. xiphoidus a středem břicha. Příkon zdroje pro tuto výšku a střed těla králíka činil 0,41 Gy · min⁻¹. Dávka 24 Gy byla měřena ve volném prostoru. Oblast hlavy a břicha byla stíněna tvarovanými olověnými deskami o síle 3 cm. Dávka po stíněním činila v průměru 25 % dávky měřené v oblastech nestíněných.

Histologie

Odběr tkání byl prováděn bezprostředně po usmrcení Thiopentalem Spofa (1 g i. v.), a to 4., 8., 15., 22., 29. a 60. den po ozáření. Počet přežívajících králíků ve skupinách činil 5–6 jedinců. Šest neozářených králíků sloužilo jako kontrola. Tkáň thymu byla vyšetřována z 5 až 7 bloků, získaných kolmými řezy na podélnou osu orgánu. Lymfatické uzliny byly odebírány z oblasti popliteální, inguinální, mesenterální a portální jaterní. Kostní dřeň femorální byla získána po narušení kompakty a vyšetřena nejméně ze dvou vzorků, které zpravidla

představovaly téměř kompletní krvetvorbu v této oblasti. Kostní dřev obratlová chráněná a nechráněná oblast byla dekalifikována v roztoku 3% kyseliny mravenčí. Bylo užito standardní histologické techniky, řezy silné 5 μ m byly barveny hematoxylin-eosinem (H-E). Barvení podle Giemsy, Van Giesona, Groccota a Grama bylo užito jako doplňujících technik.

Výsledky

Lymfatický systém

Lymfatická uzlina (popliteální, inguinální, mesenterická, hilová jaterní)

4. den: výrazná lymfocytární deplece asi na 20 % hodnot kontrolních jedinců (v dalším stručnost považovaných za normu), typická struktura „setřelá“, ojediněle, zvláště pak v končetinových uzlinách téměř absolutní vymizení lymfocytů, kde i rozpad centrálních partií folikulů, fagocytóza buněčné drtě.

8. den: ve chráněné oblasti známky diskrétní repopulace vyvráždějí lymfocytární populaci, v nechráněné oblasti změny 4. dne.

15. den: zřejmá repopulace až do 50 % hodnot normy, centroblasticko-centrocytická populace, obraz „hvězdného nebe“ (progresivní transformace), v nechráněné oblasti lymfocytů ne více než 30 % normy. Trvá fagocytóza buněčné drtě.

22. den: buněčnost obdobná jako 15. den po ozáření, v nechráněné oblasti ojediněle zhrubnutí intersticia, v těchto případech lymfocytů asi do 10 % normy.

29. den: lehce subnormální buněčné hodnoty lymfocytů ve chráněné oblasti, ve většině případů ložiskové zhrubnutí intersticia dřevových partií uzlin nechráněných (obr. 1, 2), kde buněčnost do 20 % normy.

60. den: typická architektura uzlin chráněné oblasti s lehce subnormálním množstvím lymfocytů, v končetinových uzlinách intersticiu dřev zhrublé, lymfocytárně chudé, korové oblasti repopulovány asi na 30 % normy.

Thymus

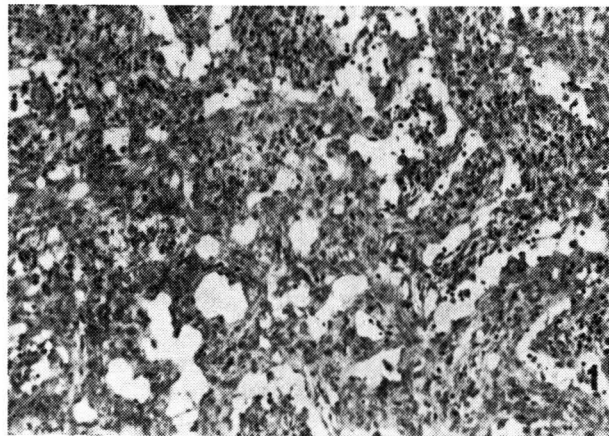
4. den: téměř absolutní lymfocytární deplece, reziduální lymfocyty pyknotické, často fokální nekrózy, zvláště v korových oblastech (obr. 5), fagocytóza buněčné drtě, která i v lumen lymfatických cév dřev, destrukce Hassalových tělísek.

8. den: změny obdobné.

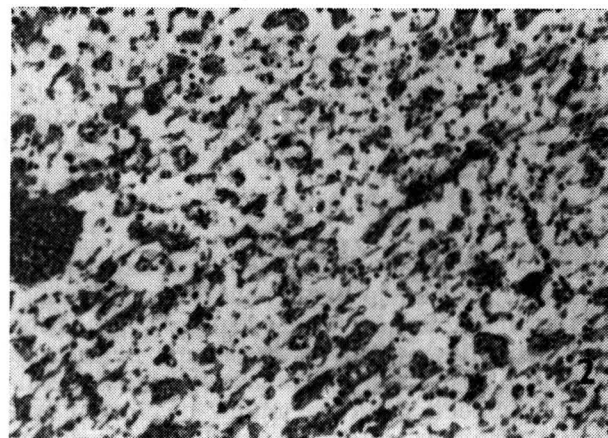
15. den: tkáň thymu tvořena retikulární sítí, ve které nevelké množství lymfocytů, zpravidla velkých, velmi četné buňky pění, buněčná drť v dřevových cévách, rezidua Hassalových tělísek, ojediněle různé vývojové formy granulocytárních leukocytů (extramedulární hematopoéza).

22. den: v lymfocytární populaci přibývá malých lymfocytů, ještě není diferenciace ko-

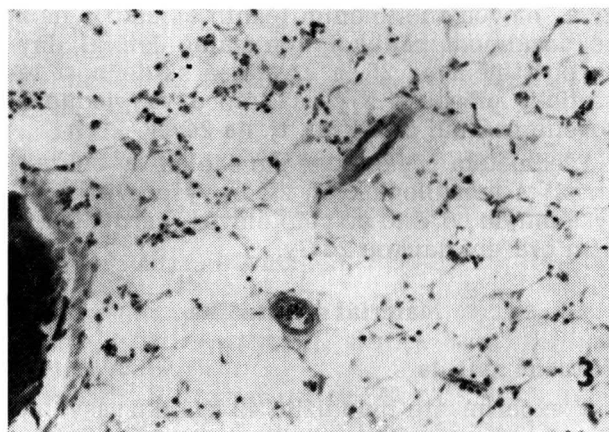
ry a dřev, zbytky buněčné drtě v cévách dřev, pění buňky, Hassalova tělíka chybí, velmi početné, zpravidla zralé pseudoeosinofilní granulocyty v intersticiu.



Obr. 1. Fibróza intersticia dřev lymfatické uzliny nechráněné oblasti 29. den po ozáření. HE, 120krát



Obr. 2. Dřev uzliny chráněné oblasti 29. den po ozáření. Intersticiu bez významných změn (srovnej s obr. 1). HE, 120krát



Obr. 3. Obratlová kostní dřev nechráněné oblasti 4. den po ozáření. Téměř úplný zánik krvetvorby. Giemsa, 120krát

29. den: již typická struktura tkáně thymu, kora s převahou malých lymfocytů, Hassalova tělíska chybí, pěníte buňky ojediněle, nepočetné granulocytární leukocyty, semikvantitativně tkáně thymu asi 30–40 % normy.

60. den: další zmnožení lymfocytární populace asi na 50 % normy, diskretní známky novotvorby Hassalových tělísek, minimální fagocytární aktivita, známky extramedulární hematopoézy v intersticiu.

Slezina

4. den: významná deplece lymfocytů, setření hranice mezi bílou a červenou pulpou, která není překrvena.

8. den: centrální partie Malpighických tělísek repopulovány vyzrávající populací asi na 25 až 30 % normy, výrazné překrvení.

15. den: další zmnožení buněk bílé pulpy, která převážně tvořena centroblasticko-centrocytickou populací, semikvantitativně asi 40 až 60 % normy, známky extramedulární hematopoézy.

22. den: změny obdobné, velmi intenzivní extramedulární hematopoéza.

29. den: v bílé pulpě přibývá zralých lymfocytů, kvantitativně asi 60 % normy, ustupuje překrvení, trvá intenzivní extramedulární hematopoéza.

60. den: buněčnost bílé pulpy v lehce subnormálních hodnotách, extramedulární hematopoéza.

Krvetvorba

Kostní dřeň femuru

4. den: téměř absolutní zánik krvetvorby, zcela ojediněle elementy červené a granulocytární řady, megakaryocyty chybí, překrvení až krvácení, v lehčích případech buněčnost do 10 % normy, ložiskově edém sinusů, masívně gelatinozní hmoty.

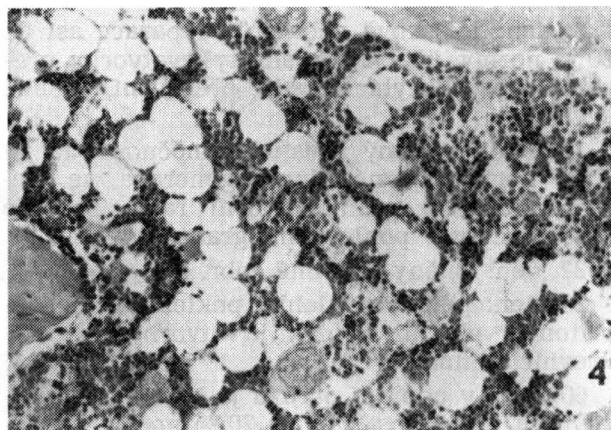
8. den: změny obdobné, avšak jsou již přítomna drobná ložiska novotvořené krvetvorby s převahou granulocytární řady, histiocytární retikulární buňky s fagocytovaným materiálem, lehké překrvení, gelatinozní hmoty nahrazeny tukovými buňkami.

15. den: známky reparace, buněčnost až 30 procent normy, jsou přítomny všechny složky krvetvorby, dominuje granulocytární řada, mnohé megakaryocyty s pohlčenými granulocyty, prokrvení přiměřené.

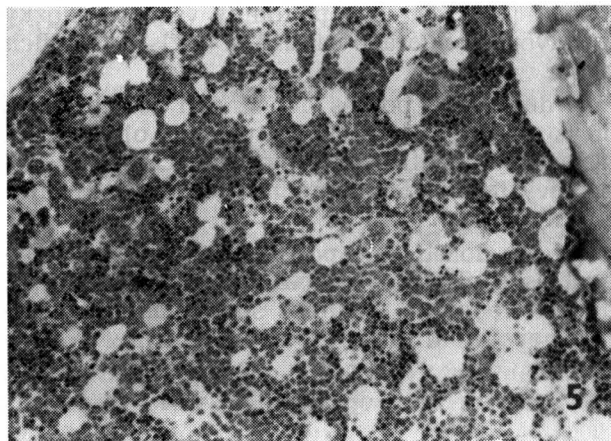
22. den: další zmnožení buněčnosti až na 60 procent normy, stále dominuje granulocytární řada, výrazná individuální variabilita.

29. den: pokles buněčnosti asi na úroveň 15. dne po ozáření, ložiska krvácení atypické megakaryocyty, trvá individuální variabilita.

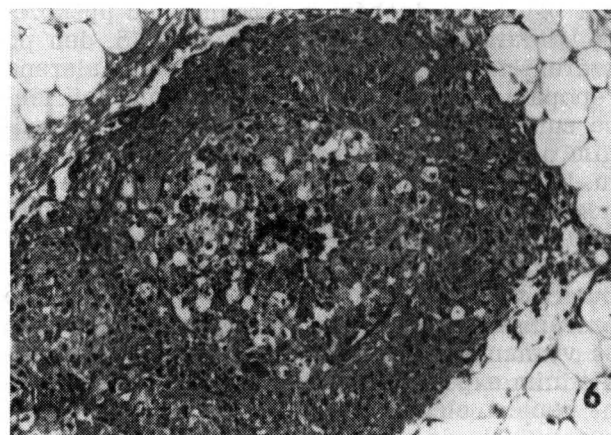
60. den: lehký vzestup buněčnosti, přítomny všechny složky krvetvorby, dominuje granulocytární řada, značný útlum řady erytrocytární.



Obr. 4. Obratlová kostní dřeň chráněné oblasti 4. den po ozáření, přítomny všechny složky krvetvorby, dilatace sinusů. Giemsa, 120krát



Obr. 5. Obratlová kostní dřeň chráněné oblasti 22. den po ozáření. Subnormální reparace se všemi složkami krvetvorby. Giemsa, 120krát



Obr. 6. Thymus 4. den po ozáření. Fokální nekróza. HE, 120krát

Kostní dřeň obratle (nechráněná oblast)

4. den: téměř kompletní zánik krvetvorby (obr. 3), v minimálních reziduích převažuje erytrocytární řada, megakaryocyty chybí, krevní sinusy ojediněle dilatovány, ložiskově jejich edém, projevy fagocytózy buněčné drtě.

8. den: ložiskově nastupuje reparace asi do 20 % normy, již všechny složky krvetvorby, převahuje granulocytární řada, překrvení, drobná krvácení.

15. den: výrazný vzestup buněčnosti až na 70 % normy, zjevné zóny regenerace, ve kterých dominuje granulocytární řada, početné megaryocyty s pohlčenými granulocyty.

22. den: změny obdobné (obr. 6).

29. den: povšechně lehký pokles buněčnosti, přítomny všechny složky krvetvorby, dilatace krevních sinusů.

60. den: v popředí obrazu je individuální variabilita, buněčnost nejvíce 70 % normy se všemi složkami.

Kostní dřeň obratle (chráněná oblast)

4. den: lehce snížená buněčnost asi na 70 % normy (obr. 4), jsou přítomny všechny složky krvetvorby, dilatace sinusů a ložiskově jejich edém.

8. den: další pokles buněčnosti asi na 40 až 60 % normy, megakaryocyty zcela ojediněle a výrazně dystrofické (homogenizace, pyknóza) projevy fagocytózy buněčné drtě, dilatace sinusů, krvácení.

Od 15. do 60. dne po ozáření stoupá buněčnost, jsou přítomny všechny složky krvetvorby, difúzní reparace do lehce subnormálních hodnot, nevelký útlum řady erytrocytární.

Diskuse

Již charakter ozařovacích podmínek tohoto experimentu umožňuje předpokládat poněkud odlišný charakter i dynamiku navozených post-radiačních změn oproti experimentu základnímu (4). I zde dochází k významnému poškození lymfatického systému. Avšak již 15. den po ozáření byla ve stíněných oblastech nalezena repopulace až do 50 % hodnot normy. Její lehce subnormální úroveň byla zjištěna v posledním odběrovém intervalu, tj. 60. den po ozáření. Jiný charakter změn byl nalezen v oblastech nechráněných (nestíněných), které odpovídají postupující, prognosticky nepříznivé regresivní transformaci uzlin. Množství lymfocytární populace zde nepřevyšuje 30 % normy 60. den po ozáření. Charakter změn nalezených ve slezině se významně neliší od změn zjištěných v základním experimentu (4), tj. po výrazné iniciální depleci elementů bílé pulpy dochází k její repopulaci do lehce subnormálních hodnot v posledním odběrovém intervalu. Známky intenzivní extramedulární hematopoézy byly nalezeny ve stejném časovém období, tj. mezi 15. a 29. dnem po ozáření.

Zvýšení dávky se výrazně projevilo na poškození tkáně thymu, které je reparováno jen asi z 50 %. Charakteristický obraz tzv. inverze kory a dřene, nalezený v základním experimentu, zde nebyl zjištěn. K méně obvyklým nálezům pak patří novotvorba granulocytární řady. Tato skutečnost je z literatury známá (1 až 3). Elementy řady erytrocytární nebo megakaryocytární nebyly nalezeny.

Vliv fyzikálního stínění při tak vysoké užití dávce (24 Gy) se výrazně projevilo na reparaci navozených změn v kostní dřeni nechráněné oblasti (femur, obratel hrudní páteře), kde 60. den po ozáření sice byly přítomny všechny složky krvetvorby, ale buněčnost dosahovala jen asi 60–70 % normy. Vyšetřením obratlové kostní dřene byla prokázána ložiskovost reparačních procesů v jejich iniciální fázi a v pozdějších odběrových intervalech i výrazná individuální variabilita. Reparace krvetvorby ve chráněných oblastech (bederní obratle) pokračovala do téměř normálních hodnot k 60. dni po ozáření.

Chemická analýza gelatinozních hmot v oblasti femorální kostní dřene, nalezené 4. den po ozáření, stejně tak jako změny kardiorepiračního systému budou předmětem jiného sdělení. Závěrem je možno konstatovat, že užití „reálné“ stínění významně ovlivňuje charakter postradiačních změn tzv. radiosenzitivních orgánů a dává možnost přežití jinak supraletálně ozářených králíků do 60. dne po ozáření.

Souhrn

Je popsána dynamika morfologických změn krvetvorby a lymfatického systému po jednorázovém nerovnoměrném gama-ozáření králíků dávkou 24 Gy. Charakter tohoto ozáření (prostorová distribuce dávky) byl dosažen fyzikálním stíněním oblasti hlavy a břicha, které umožňuje přežití králíků jinak supraletálně ozářených.

Literatura

1. BERDJIS, Ch., C. et al.: Pathology of irradiation. USA, Baltimore, Ed. Williams-Wilkins Co. 1971. 710 s.
2. BLOOM, W. et al.: Histopathology of irradiation from external and internal sources. New York, McGraw-Hill Book Co. 1948. 808 s.
3. IVANOV, A. E. et al.: Patologičeskaja anatomija lučevoj bolezni. Moskva, Medicina 1981. 303 s.
4. REŠL, M. et al.: Morfologie postradiačních změn některých radiosenzitivních orgánů jednorázově rovnoměrně a nerovnoměrně gama-ozářených králíků. I. část. Voj. zdrav. listy, 54, 1985, č. 3, s. 113–117.

Klíčová slova: Morfologie; Ionizující záření; Stínění.