

616.71-018.46-089.843:616-001.28-089.843

TRANSPLANTACE KOSTNÍ DŘENĚ PO OZÁŘENÍ

Plk. doc. MUDr. Horst KOCH, DrSc., plk. doc. MUDr. Milan BLÁHA, CSc., doc. RNDr. et PhMr. Vladimír MĚRKA, CSc.

Vojenská lékařská akademie, Bad Saarow, NDR

(náčelník: genmjr. prof. MUDr. G. Werner)

Vojenská lékařská akademie JEP, Hradec Králové

(náčelník: plk. doc. MUDr. Josef Fusek, CSc.)

Úvod

Problém léčby ozářených byl před zdravotnickou službu postaven na konci druhé světové války v souvislosti s prvními atomovými výbuchy v Hirošimě a Nagasaki. Možnost použití jaderných zbraní mnohem hrozivějších účinků, nežli byly tyto pumy, stále existuje. Mezitím se však rozvinul i průmysl, zejména energetika, kde také došlo k mnoha nehodám spojeným s ozářením lidí. Léčba ozářených zůstává stále pouze komplexem podpůrných opatření, i když mohou být velmi účinná a při jistých typech ozáření znamenají záchranu podstatné části postižených. Léčebným opatřením, které bývá nazýváno „etiologickým“, pokud jde o to, že u hematologické formy akutní nemoci z ozáření nahradí zničenou pacientovu kostní dřeň zdravou, dárcovskou, je **transplantace kostní dřeně**. Její úloha je však při válečném konfliktu většího rozsahu velmi problematická a i při menším počtu zasažených při nehodách v míru exis-

tuje obtíže s využitím této léčebné metody, která v experimentálním modelu na zvířatech u určitých dávek a způsobů ozáření ukázala jasnou efektivitu. Znalostí u lidí bylo vždy nedostatek a černobylské události vyvolaly nové diskuse a změny názorů. Účelem této publikace je shrnout dnešní názory pro potřeby vojenských lékařů.

Poznámky z historie

Nemoc z ozáření popsal již r. 1912 Gauss a Lembecke (6) jako tzv. „rentgenový katar“. Příznaky „rentgenové kocoviny“ byly srovnávány s alkoholovým opojením. Přesnější popis podal r. 1918 Bécclère (1), ale pro potřeby vojenských lékařů je důležitý první popis nemoci ve válečných podmínkách, podaný P. D. Kellerem r. 1946 (citováno dle: 4). Tento autor shrnul zkušenosti z Japonska a poprvé popsal podrobněji hematologické změny; začalo se uvažovat

o jejich léčbě. Protože znalostí u lidí bylo málo, bylo úsilí sjednoceno péčí Světové zdravotnické organizace (WHO) a postupně byly shromážděny údaje o několika stovkách nehod spojených s ozářeními, ať již šlo o vojenské pokusy nebo mírové využití jaderné energie. Pokud jde o využití transplantace kostní dřeně, bylo jasně prokázáno, že vede k záchraně života u letálně ozářených zvířat (5, 7, 10). Byla učiněna řada dalších pozorování, jež byla později při využití transplantace kostní dřeně u lidí důležitá. Bylo možno odhadnout LD_{50} u lidí asi na 5 Gy za předpokladu, že se provádí veškerá dostupná podpůrná léčba včetně prevence a léčby infekcí a krvácivého syndromu; LD_{90} je odhadována asi na 7 Gy rovnoměrného celotělového ozáření gama záření (5).

Bylo dále zjištěno, že leukemici, kteří byli připravováni k transplantaci kostní dřeně zářeními, přežívají 16 Gy celotělového předtransplantačního ozáření a že totální ozáření vede k imunosupresi, takže potom nedochází k rejekci štěpu kostní dřeně, a to již asi od 5 Gy – záleží ovšem podstatně na celkovém stavu imunologického aparátu, přibuznosti dárce a příjemce, původu, množství a povaze transplantovaných kmenových buněk (5). Využití transplantace je limitováno řadou faktorů, shrnutých v tabulce 1.

Tabulka 1

Obtíže a komplikace při transplantaci kostní dřeně po ozáření (přehled)

1. Transplantace je použitelná jen u menšiny lidí, u nichž ozáření vyvolalo letální poškození dřeně, ale ne letální poškození dalších orgánů
2. Obtíže s typizací dárce při lymfopenii
3. Chybí dárce HL-A identické dřeně pro většinu postižených
4. Výsledky závisí na věku
5. Někdy je nutná přídatná imunosuprese
6. Komplikace výkonu:
 - rejekce transplantátu
 - reakce štěpu proti hostiteli
 - delší dobu trvající imunodeficiencie
 - nebezpečné oportunní infekce po výkonu
 - interstiální pneumonitis
 - toxicita imunosupresivní léčby
7. Komplikace s radiačním poškozením dalších orgánů

Byla zjištěna i další zajímavá a důležitá okolnost. Pro úspěch transplantace kostní dřeně není vždy nutný trvalý „engraftment“ čili ujmoutí štěpu. K tomu byly vypracovány modelové pokusy na myších a psech. I u lidí je taková situace velmi pravděpodobná. Není to překvapením, protože je jasně prokázáno, že i extrémně velké dávky záření pravděpodobně nezničí všechny kmenové buňky krvetvorby. Dále je známo, že u myši stačí jediná kmenová buňka k reopulaci krvetvorby (5). Situaci je lehčí pozorovat u myši i proto, že tam nastává ujmoutí štěpu již za týden, kdežto u lidí za 2–3 týdny. Předpokládá se, že přechodná funkce kostní dřeně překlenuje období do regenerace vlastní krvetvorby a působí příznivě i tím, že podněcuje tvorbu krvetvorných buněk (uvolňuje

růstové faktory). Jsou autoři, kteří se domnívají, že přechodné ujmoutí kostní dřeně je výhodnější, nežli jeho trvalá funkce (5).

Mathé aj. popsali r. 1958 transplantaci kostní dřeně u 4 postižených při nehodě jugoslávského jaderného reaktoru, kteří dostali dávku pravděpodobně větší nežli 3 Gy (10). Transplantace kostní dřeně byla provedena asi za měsíc po ozáření a u žádného z pacientů nebylo prokázáno „engraftment“. Přesto se prof. Mathé domníval, že transplantace byla úspěšná, neboť další postižený (byl bez transplantace), u kterého se předpokládala snad i větší dávka záření, zemřel.

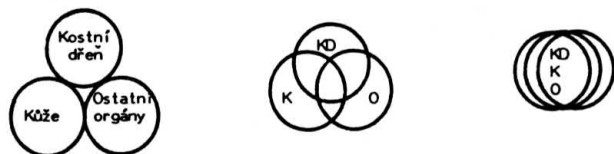
Pozorování vyvolalo mnoho kontraverzních diskusí. Thomas popsal r. 1980 případ pacienta, kterému byla po ozáření dávkou 6 Gy převedena kostní dřeň od jednovaječného dvojčete. V tomto případě nelze zjistit, zda došlo k ujmoutí, ale pacient se tak rychle zotavil, že se to předpokládá (7). Další diskuse vyvolalo 19 transplantací kostní dřeně a fetálních jater provedených v SSSR po havárii jaderného reaktoru v Černobylu. Vedly k dalšímu upřesnění názorů.

Patofyziologické poznámky

V prvním období po jaderné nehodě v mírových podmínkách, a o to spíše ve válečných podmínkách, nastane obtížná situace. Opomineme úkoly, které neřeší zdravotnická služba. Zdravotníky tíží především určení přesné diagnózy – druhu a dávky záření, a je třeba ihned zdůraznit, že i určení rovnoměrnosti ozáření. K tomu lze využít výpočtů nebo modelování situace, fyzikální nebo biologické dozimetrie. Ukázalo se, že při větších jaderných nehodách je důležitá především „biologická dozimetrie“ – potvrdily to i černobylské události (3, 9, 12). Nejdůležitější primární cílové orgány postižené u lidí jsou kůže, kostní dřeň, gastrointestinální trakt, játra, plíce a centrální nervový systém. Dosavadní zkušenosti ukázaly, že při mírových nehodách se situace liší od nehody k nehodě. Účinky na cílové orgány se mohou překrývat a to rozhoduje v úvahách o transplantaci kostní dřeně.

Situace je zjednodušeně zobrazena na obr. 1 – modifikováno podle Roberta Petera Galeho, 1987 (5). V levé části obrázku je znázorněna situace, kdy toxicita záření na kůži je odděleně vyjádřena – tj. někteří z postižených lidí jsou ohroženi radiačními popáleninami, jiní mají poškozenou kostní dřeň a jiní další cílové orgány. V pravé části obrázku je situace opačná a existují i přechodné formy poškození (viz střední část obrázku). To jsou ovšem základní důležitosti při rozhodování o způsobu léčby. Jestliže máme před sebou lidi, u nichž došlo k rozsáhlým popáleninám kůže, které jsou samy o sobě smrtelné, nelze je zachránit transplantací kostní dřeně, i když mají kostní dřeň rovněž těžce poškozenou. Je to ještě složitější o to, že některé škodlivé účinky záření na cílové orgány se sčítají! Dokumentuje to obr. 2. Jde o pokus, kde krysy byly ozářeny dávkou 2 Gy celotělového ozáření.

TOXICKÉ ÚČINKY NA CÍLOVÉ ORGÁNY PO OZÁŘENÍ



Obr. 1. Toxické účinky na cílové orgány po ozáření

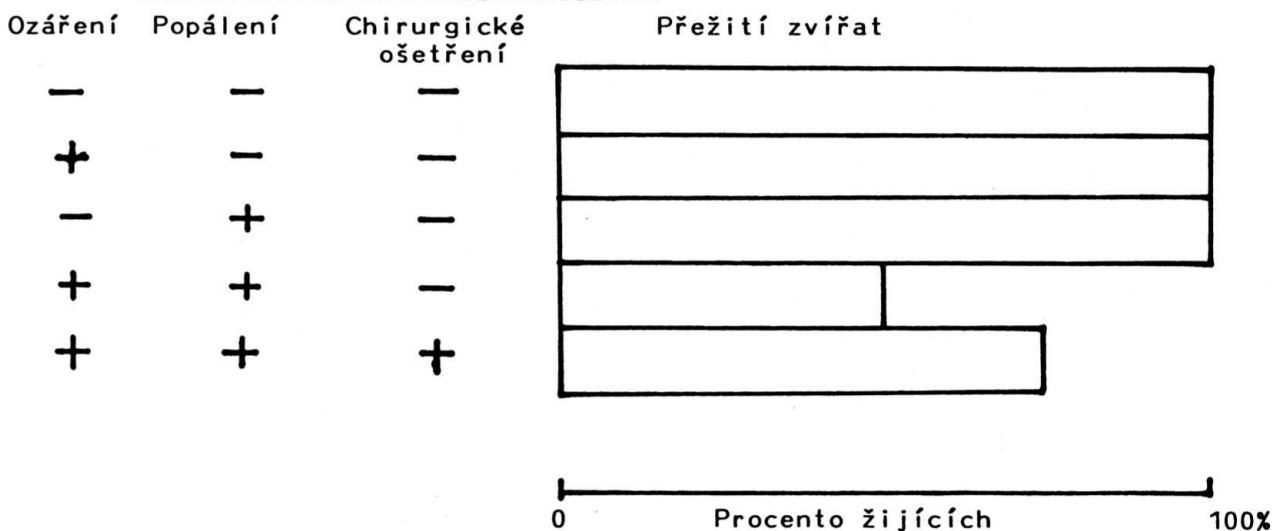
V tom případě přežívají všechna pokusná zvířata. Jestliže je jiné pokusné skupině provedeno lehké popálení kůže, přežívají rovněž všechna zvířata. Současné popálení a ozáření však vede ke smrti 50 % pokusných zvířat. Jestliže je skupině popálených a ozářených zvířat provedeno řádné chirurgické ošetření kůže, umírá jich jen 20 % (5).

V iniciální nepřehledné situaci jak ve válce, tak bohužel i v míru i při menších nehodách je pro zdravotnickou službu těžké přesně určit, nakolik se překrývá toxický efekt záření na cílové orgány. Např. kožní poškození není možno diagnostikovat hned – změny se vyvíjejí. Rovněž poškození dalších (i vitálně důležitých orgánů) nelze v plném rozsahu určit do 1 týdne, kdy je nutno indikovat transplantaci kostní dřeně. Za měsíc, kdy jsou nepříznivé účinky záření na cílové orgány již plně vyjádřeny, je pozdě nejen pro transplantaci, ale i pro řadu dalších zákroků. Situace je znázorněna opět podle černobylských zkušeností na obr. 3 (dle Galeho, 5). Tak stojí zdravotnická služba před obtížným rozhodováním. Jeden extrém představuje okamžitě připravovat a provést veškeré léčebné zákroky, včetně transplantace kostní dřeně u všech lidí, u kterých se očekává poškození daných cílových orgánů. Druhý extrém je představován vyčkáváním při pouhé symptomatické léčbě s využitím jen těch postupů, u nichž zřetelně nedojde k poškození pacienta.

Zmíníme se ještě o dávce záření, která může podstatným způsobem ovlivnit efekt transplantace kostní dřeně. Je známo, že myši, které byly celotělově ozářeny dávkou pronikavé radiace 2–4 Gy a pak u nich byla provedena transplantace H-2 inkompatibilní kostní dřeně, přežívají hůře ve srovnání s kontrolami. Tento jev se obecně označuje jako letální efekt středních dávek. Bližší studie ukázaly, že za tento efekt odpovídá rejekce transplantátu. Rejekce štěpu vede k tomu, že zotavení endogenní krvetvorby je pomalejší. Je důležité, že u větších zvířat, např. psů a opic, tento efekt nebyl prokázán. Prakticky až do nehody v Černobylu předpokládala většina autorů, včetně naší skupiny (2), že poškození kostní dřeně při zevním ozáření ve válečných podmínkách a stejně i při jaderných nehodách v míru rozhoduje o přežití lidí při dávkách vyvolávajících hematologickou formu akutní nemoci z ozáření. Počítalo se s tím, že poškození ostatních cílových orgánů pravděpodobně nebude tak důležité, ale černobylské události ukázaly opak. Dále se soudilo, že i při provedení transplantace kostní dřeně tato pravděpodobně neuškodí rozhodujícím způsobem postiženému a trvalá funkce transplantátu není nutná. Dočasné přežívání transplantátu může pomoci překlenout epizodu, kdy vlastní krvetvorba nefunguje. Jen některé z těchto předpokladů dnes platí.

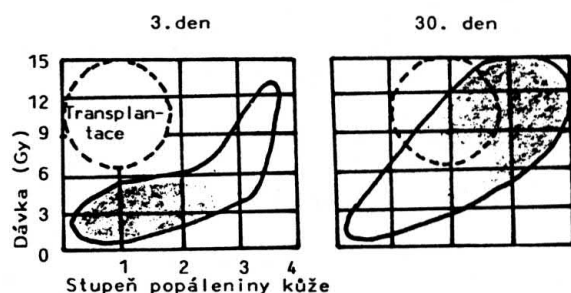
V současné době se pokládá za prokázané, že poškození cílových orgánů bude v míru odlišné od nehody k nehodě a za války se bude lišit při použití klasické jaderné zbraně a neutronové zbraně. Dále se soudí, že transplantace kostní dřeně může zřejmě i u lidí při nevhodné indikaci uškodit. Jde především o dva faktory: předně již výše uvedený letální efekt středních dávek (pokud existuje i u lidí) a dále o reakci štěpu proti hostiteli. Pokud k ní dojde, pak dárce dřeň, která nebyla plně histokompatibilní s příjemcovou, začne produkovat a působí řadu nebezpeč-

KOMBINOVANÁ POŠKOZENÍ PO OZÁŘENÍ



Obr. 2. Kombinovaná poškození po ozáření

RADIČNÍ POPÁLENINY PO JADERNÉ NEHODĚ



Obr. 3. Radiační popáleniny po ozáření

ných poškození jater, gastrointestinální poruchy, poškození kůže a jiných cílových orgánů, a to často vede k smrti. Dále je dnes známo, že závisí i na věku – podle toho probíhá reakce štetu proti hostiteli i jiné reakce různě těžce, většinou hůře u starších lidí. Reakce štetu proti hostiteli se dá zmírnit, v úvahu připadá z jednodušších opatření především snížení počtu T-lymfocytů v dárcovské dřeni a prevence a léčba reakce cyklosporinem A, případně methotrexatem.

Při patofyziologických úvahách se zvažovalo i to, že by postižený byl dodatečně ozářen, pokud byl postižen jen dávkou, která by nemohla zabezpečit ujmoutí transplantátu. Imunosuprese by bylo možno docílit i podáním cyklofosfamidu nebo cyklosporinu A, antilymfocytárního globulinu atd. Prakticky však tyto postupy těžko připadají v úvahu.

Z hlediska transplantace kostní dřeně se někteří autoři domnívají, že je sice důležité znát LD_{50} , ale ještě důležitější je určit postižené dávkou LD_{10} a LD_{90} (5). U lidí postižených dávkou LD_{10} je sice možno podat transfúzi erytrocytů, což prakticky neuškodí, je u nich možno s rizikem podat destičkový koncentrát anebo kombinaci antibiotik, ale velmi by uškodila transplantace kostní dřeně. U lidí ozářených dávkou odpovídající LD_{90} je úvaha o transplantaci kostní dřeně naléhavá. Je však třeba zvážit, zda současně nejsou poškozeny další cílové orgány tak, že je např. 90% pravděpodobnost úmrtí na kožní poškození. Pak jistě budeme o transplantaci kostní dřeně sotva uvažovat. Pokud jde o poškození dávkou odpovídající LD_{50} , máme naději na úspěch při komplexní podpůrné léčbě, pro kterou se asi nejspíše rozhodneme mimo případy, kdy je k dispozici syngenní kostní dřeň jednovaječného dvojčete. V tom případě bude vhodnější provést transplantaci kostní dřeně dříve, nežli tehdy, je-li k dispozici jen dřeň dárce, jenž není plně histokompatibilní s postiženým.

Zhodnocení černobylských zkušeností

Černobylská jaderná havárie upřesnila dosavadní poznatky o diagnostice, ale i léčbě akutní nemoci z ozáření dosti podstatným způsobem. Nemoc z ozáření

bylo postiženo v době míru tolik lidí jako za celou minulou éru lidstva, tj. cca v předchozích 40 letech. Podle zveřejněných údajů sovětských expertů i jiných, kteří se zúčastnili likvidace zdravotnických následků havárie, došlo k 350 případů akutní nemoci z ozáření, z postižených bylo 203 léčeno v klinických centrech Moskvy a Kyjeva (9). Odhaduje se, že asi 50 pacientů dostalo dávku vyšší nežli 5 Gy. Menší dávka znamenala, že se v první fázi neuvažovalo o transplantaci kostní dřeně. Prof. Guskova dokonce soudí, že až do dávky 8 Gy má pacient při nejmodernější a včasné podpůrné léčbě větší naději na přežití, nežli při transplantaci kostní dřeně (8). Za dávkové rozmezí, kdy je vhodná transplantace, považuje 8–12 Gy (9). Je faktem, že lidí ozářených dávkou větší nežli 5 Gy bylo 50 (a bez transplantace kostní dřeně bylo léčeno 31 z nich). Celkem z těchto 50 lidí přežilo 42%, kdežto z 19 transplantovaných přežil pouze 1. Zdá se tedy, že naše dosavadní mínění bylo poopraveno a že také došlo k pokroku v supportivní terapii, takže větší procento lidí může přežít při podpůrné léčbě. Je však také možné, že odhad dávky, kterou pacienti dostali, byl nepřesný, spíše přeceněný (5). Katastrofa byla nečekaná, velká, nastala v noci. Sledovací zařízení elektrárny byla zčásti zničena, dozimetrie (pokud jimi byli postiženi vybavení) byly zčásti ozářeny za hranici jejich rozsahu, zčásti ve zmatku postrázeny. Následná přesnější hodnocení probíhají a jistě v souhrnu s hematologickými, chromozomovými, biochemickými a dalšími změnami nám dají přesnější odpověď na tento problém.

Další problém byl s typizací vhodného dárce pro transplantaci. HL-A typizace je obtížná v místech A, B, C, je-li nedostatek lymfocytů v periférii. U lidí, kteří jsou ozáření dávkou větší než 5 Gy, je obvykle nemožná typizace v místě HL-A DR nebo provedení MLC testu (mixed lymphocyte culture). Tato vyšetření jsou však k transplantaci nutná.

Při černobylské havárii bylo určeno k transplantaci 19 lidí. Z nich pro 6 nebylo možno nalézt vhodné dárce, i když bylo provedeno veškeré dostupné pátrání (zčásti proto, že chyběly lymfocyty). Pro dalších 13 lidí bylo provedeno vyšetření celkem 113 potenciálních dárců z okruhu členů rodiny i jiných. Pro 7 lidí byl nalezen identický dárce, ale 6 dostalo jen haploidentickou dřeň. Ostatní dostali fetální játra od nepříbuzných dárců, ale zemřeli krátce potom na následky radiačního poškození kůže a gastrointestinálního traktu. Z lidí, kteří dostali kostní dřeň, zemřelo 7 na spáleniny kůže, postižení gastrointestinálního traktu a infekce dříve, nežli se podaná dřeň mohla „přihojit“ a ujmout funkce. U 6 dalších bylo pozorováno ujmoutí transplantátu jen částečné a přechodné. Pět z těchto pacientů zemřelo – dva na následky imunosupresivní terapie k přípravě na transplantaci. U jednoho, který přežil, zregenerovala vlastní krvetvorba a transplantát byl odloučen.

Z proběhlých událostí činí sovětští i jiní vědci tyto závěry (3, 5, 9, 11):

Postižení při černobylské havárii utrpěli závažné termické a radiační popáleniny, byli vystaveni mechanickým traumatům a účinku izotopů. Tato poškození vedla k převážné většině úmrtí u lidí, kde bylo možno očekávat prospěch z transplantace kostní dřeně. Při jiných nehodách, zejména u reaktorů chlazených lehkou vodou, kde není jako moderátor používán grafit, lze očekávat, že případů vhodných pro transplantaci kostní dřeně vznikne při nehodě více. Toxické účinky na cílové orgány se nebudou tak překrývat (viz obr. 1).

Závěry

Dosavadní zkušenosti lidstva s využitím transplantace kostní dřeně při ozáření ukazují, že je vhodná jen pro menší část postižených. Jeden z lékařů, kteří mají pravděpodobně tč. největší teoretické i praktické zkušenosti na tomto poli – prof. Peter Robert Gale, odhaduje, že procento úspěšnosti transplantace kostní dřeně u indikovaných případů je při havárii reaktoru podobného černobylskému ne více nežli 25 %. Při havárii reaktorů s lehkou vodou je toto procento podle jeho odhadu vyšší nežli 50 % (5). Stále tedy platí, že transplantaci kostní dřeně je nutno věnovat pozornost i při zabezpečení jaderných nehod v míru. Za války by bylo lidí vhodných pro transplantaci pravděpodobně také dost, ale ostatní možnosti, zvl. při globálním konfliktu, by nedovolily tuto léčebnou metodu využít.

Za případy indikované k transplantaci kostní dřeně po celotělovém ozáření se nyní pokládají lidé postižení dávkou větší nežli 7–8 Gy (změnu v názorech způsobilo vyhodnocení černobylské havárie).

Největší těžkosti při indikaci k transplantaci kostní dřeně působí v časové tísní prováděné vyhodnocení rovnoměrnosti ozáření, určení přesné celkové dávky, obtíže s vyhledáváním dárce při nedostatku lymfocytů a nemožnost v rané fázi odhadnout současná závažná poškození dalších orgánů. Dosud není přesně určen ani optimální časový interval po ozáření, kdy je vhodná transplantace. Není dosud jasné, zda má význam transplantace neúplně shodné dřeně, případně s úsilím o snížení T-lymfocytů. Je třeba vypracovat nové techniky k zajištění dočasného ujmoutí štěpu neúplně shodného (např. přídatná imunosuprese) tak, aby nevznikla reakce štěpu proti hostiteli.

Upřesnění našich znalostí si slibují vědci od provádění transplantace kostní dřeně u malignit, zejména leukémií (kde je v rukou zkušeného kolektivu úspěšná asi v 50 % a může vést k úplnému vyléčení jinak nevyléčitelné leukémie). V případech těžkého útlumu kostní dřeně je transplantace alogenní HL-A identické sourozenecké dřeně úspěšná až v 90 % případů a vede k trvalé úzdřavě tam, kde jinak 90 % lidí umírá asi do 6 měsíců. Na světě se tč. provádějí ročně stovky těchto transplantací a léčebné metodiky se stále upřesňují. Protože v řadě případů je jako příprava k transplantaci alogenní kostní dřeně provádě-

děno celotělové ozáření letální dávkou záření, je ošetřování těchto nemocných poučné pro vojenské lékařské.

Souhrn

Transplantace kostní dřeně po ozáření je úspěšná jen u části postižených. Černobylská havárie upřesnila naše poznatky v tom, že může vést k záchraně života při celotělovém ozáření dávkou nad 7–8 Gy. Včasné rozhodnutí o transplantaci po jaderné havárii je obtížné (rychlé určení rovnoměrnosti i druhu ozáření a celkové dávky, HL-A typizace při lymfopenii, přesné určení poškození dalších cílových orgánů zářením atd.).

Přesto je nutno věnovat této léčbě další pozornost. Upřesnění znalostí a zjednodušení jejího využití přinesou zkušenosti z provádění transplantací u malignit (zejména hematologických) a jiných chorob.

Literatura

1. BECLÉRE, A.: The penetrating-irritation sickness. Amer. J. Roentgenol., 5, 1918, s. 498–506.
2. BLÁHA, M. – MASNER, V.: Transplantace kostní dřeně v léčbě nemoci z ozáření. Sbor. Voj. Listů, 1975, č. 2, s. 30–32.
3. Čs. komise pro atomovou energii: Havárie v Černobylské jaderné elektrárně. Praha, Ústřední informační středisko pro jaderný program 1986, 52 s.
4. FINCH, S. C.: Acute radiation syndrome. JAMA, 258, 1987, č. 5, s. 664–667.
5. GAUS, C. J. – LEMBECKE, H.: Röntgentiefentherapie. Strahlentherapie Sonderb., 1, 1912, s. 332.
6. GALE, R. P.: The role of bone marrow transplantation following nuclear accidents. Bone Marrow Transplant., 2, 1987, s. 1–6.
7. GILBERTI, M. V.: The 1967 radiation accident near Pittsburgh, Pennsylvania and a follow-up report. In: Hubner, KF, Fry, SA. (eds.): Medical Basis for Radiation Accident Preparedness. Amsterdam 1980, s. 131–140.
8. GUSKOVA, A. K. – SADČIKOVA, E. N.: Uproščennyje kliničeskije metody i sredstva ekspress-djagnostiki i prognozy ostroj lučevoj bolezni. Med. Radiobiologija (Moskva), 29, 1984, č. 11, s. 56–61.
9. LINNEMANN, R. E.: Soviet medical response to the chernobyl nuclear accident. JAMA, 258, 1987, č. 5, s. 637–643.
10. MATHÉ, G. – JAMMETT, H. – PENDIC, B.: Transfusions et greffes de moelle osseuse homologue chez des humains irradiés a haute dose accidentellement. Rev. Fr. Etud. Clin. Biol., 4, 1959, s. 226–238.
11. JAKOVLEV, J. A.: Osobennosti kliničeskogo tečenija lučevych poraženij polučenyh pri avarii na černobylskoj atomnoj elektrostancii. XXXIV. celoštátna konferencia vojenských internistov, Bratislava 19.–20. 10. 1988.
12. THOMAS, E. D. – STORB, R. – CLIFT, R. A.: Bone marrow transplantation. N. Engl. J. Med., 292, 1975, s. 895–902.

Klíčová slova: Transplantace kostní dřeně; Jaderné havárie; Diagnostika a léčba ozářených.